

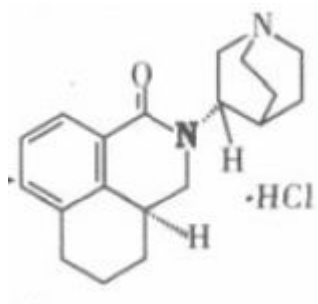
# 盐酸帕洛诺司琼注射液说明书

┌药品名称┐

通用名称：盐酸帕洛诺司琼注射液  
英文名称：Palonosetron hydrochloride Injection  
汉语拼音：Yansuan Paluonuosiqiong Zhushuye

┌成份┐

本品主要成份为盐酸帕洛诺司琼，其化学名称为：2-[1-氮杂双环(2.2.2)辛-3S-基]-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮盐酸盐  
其结构式为：



分子式：C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O · HCl  
分子量：332.87

本品为盐酸帕洛诺司琼的灭菌水溶液，含有盐酸帕洛诺司琼、甘露醇、柠檬酸、柠檬酸钠及乙二胺四乙酸二钠。

┌性状┐

本品为无色的澄明液体。

┌适应症┐

- 1、预防重度致吐化疗引起的急性恶心、呕吐；
- 2、预防中度致吐化疗引起的恶心、呕吐。

┌规格┐

5ml:0.25mg

┌用法用量┐

推荐剂量为：化疗前约 30 分钟，单剂量静脉注射帕洛诺司琼 0.25mg，注射时间为 30 秒以上。

┌不良反应┐

据国外临床研究报告：1374 名成年患者参加了帕洛诺司琼预防由中度或重度致吐化疗引起的恶心、呕吐的临床研究，结果表明，帕洛诺司琼引起不良反应的发生率及严重程度与昂丹司琼或多拉司琼相似，发生率≥2%的临床不良反应列表如下：

表 1 预防化疗诱发恶心和呕吐研究中各治疗组发生率≥2%的不良反应

不良反应	帕洛诺司琼 0.25mg N=633	昂丹司琼 32mg iv N=410	多拉司琼 100mg iv N=194
头痛	60%~9%	34%~8%	32%~16%
便秘	29%~5%	8%~2%	12%~6%

腹泻	8~1%~	7~2%~	4~2%~
头晕	8~1%~	9~2%~	4~2%~
疲劳	3~<1%~	4~1%~	4~2%~
腹痛	1~<1%)	2~<1%)	3~2%~
失眠	1~<1%)	3~1%~	3~2%~

在其它临床研究中，单剂量用帕洛诺司琼 0.75mg 时（推荐剂量的三倍），两名患者产生严重的便秘：一例为在抑制术后恶心、呕吐研究中，患者口服 10 μg/kg 帕洛诺司琼；另一例为一名健康志愿者在药代动力学研究中，静脉注射 0.75mg 帕洛诺司琼。

临床研究过程中，化疗的成年患者给予帕洛诺司琼治疗时出现一些发生率较低的不良反应，被认为是治疗相关性的或因果关系不明的，这些不良反应包括：

心血管系统：

发生率 1%：间歇性的心动过速、心动过缓、低血压；发生率<1%：高血压、心肌缺血、期外收缩、窦性心动过速、窦性心律失常、室上性期外收缩、QT 间期延长。多数病例与帕洛诺司琼的关系不明确。

皮肤：

发生率<1%：过敏性皮炎、出疹。

视力和听力：

发生率<1%：运动病、耳鸣、眼刺激和弱视。

胃肠系统：

发生率 1%：腹泻；发生率<1%：消化不良、腹痛、口干、呃逆和（胃肠）胀气。

全身：

发生率 1%：体弱；发生率<1%：疲劳、发热、潮热和流感样症状。

肝脏：

发生率<1%：一过性、无症状的 AST 和/或 ALT、胆红素升高。主要发生于高催吐化疗的患者。

代谢：

发生率 1%：高钾血症；发生率<1%：电解质紊乱、高血糖、代谢性酸中毒、尿糖、食欲减退和厌食。

骨骼肌肉系统：

发生率<1%：关节痛。

神经系统：

发生率 1%：头晕；发生率<1%：困倦、失眠、情绪亢进、感觉异常。

精神系统：

发生率 1%：焦虑；发生率<1%：欣快感。

泌尿系统：

发生率<1%：尿潴留。

血管系统：

发生率<1%：静脉变色、静脉扩张。

#### 【禁忌】

禁用于已知对该药物或药物中任何组份过敏的患者。

#### 【注意事项】

过敏反应可能发生于对其它选择性 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂过敏者。

在国外临床试验所研究的剂量水平下 帕洛诺司琼未观察到引起有临床意义的 QTc 间期延长 在 221 例健康成年男性和女性志愿者中进行的一项双盲 随机、平行、安慰剂对照和阳性对照（莫西沙星）的完整的 QT/QTc 研究中 评估了帕洛诺司琼对 QTc 间期的影响。结果显示在 0.25mg、0.75mg、2.25mg 剂量下均未观察到对 QTc 间期以及其它 ECG 的影响 也未观察到对心率、房室传导和心脏复极化有临床意义的改变。但是基于其它 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂使用信息 对于伴随使用延长 QT 间期药物 以及患有或可能发展为 QT 间期延长的病人 应谨慎使用帕洛诺司琼。这些患者包括：低钾血症或低镁血症者、服用利尿药而导致电解质异常者、先天性 QT 综合症患者、服用抗心律失常或其它药物可导致 QT 间期延长的患者 和给予累计高剂量蒽环类药物治疗者。

盐酸帕洛诺司琼注射液不能与其他药物混合 故使用帕洛诺司琼注射液前、后均需应用生理盐水冲洗输注管路。

#### ■孕妇及哺乳期妇女用药■

尚未在妊娠妇女中进行充分的随机对照临床试验 也没有妊娠期或分娩期妇女使用过帕洛诺司琼 因此对其对母亲及胎儿的影响并不清楚 故怀孕期间应慎用本品。

帕洛诺司琼是否通过乳汁分泌尚不明确。鉴于多数药物均经人体乳汁排泄 对乳儿有潜在的严重不良反应 且在大鼠致癌作用研究发现有潜在致癌作用 因此 应充分考虑使用药物的必要性之后 来决定是否停止哺乳或停止用药。

#### ■儿童用药■

18 岁以下的患者用本品的安全性和有效性尚未经研究确定。

#### ■老年用药■

据文献报道 帕洛诺司琼在 1374 名成年癌症患者的临床研究中 其中 316（23%）例≥65 岁 71 例（5%）≥75 岁。除某些老年个体较为敏感以外 帕洛诺司琼用于老年患者与年轻患者在安全性和有效性方面无差别 因此 老年患者用帕洛诺司琼无需调整剂量和特殊监护。

#### ■药物相互作用■

帕洛诺司琼的体内消除途径包括经肾分泌及多种 CYP 酶参与的 体外进一步研究表明 帕洛诺司琼既不是 CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1 和 CYP3A4/5（CYP2C19 未研究）的抑制剂 也不诱导 CYP1A2、CYP2D6 或 CYP3A4/5 的活性。因此 与帕洛诺司琼产生明显的临床药物相互作用的可能性很低。

健康志愿者同时静脉注射 0.25mg 帕洛诺司琼和 20mg 地塞米松后 没有出现两种药物间药代动力学上的相互作用 另一项在健康志愿者上进行的药物相互作用的临床试验表明 第一日静脉注射 0.25mg 帕洛诺司琼 同时连续三天口服（125mg/80mg/80mg）阿瑞匹坦 对帕洛诺司琼药代动力学没有显著改变（AUC：没有改变、C<sub>max</sub>：升高 15%）。

健康志愿者单剂量静脉给予 0.75mg 的帕洛诺司琼 稳定期口服胃复安（每天四次 每次 10mg）的研究中未发现明显的药代动力学影响。

临床研究表明 帕洛诺司琼能安全地与皮质类固醇类、镇痛药、止吐药、解痉药和抗胆碱能药物一起应用。

鼠肿瘤模型研究表明 帕洛诺司琼不会抑制所研究的五种化疗药物（顺铂、环磷酰胺、阿糖胞苷、阿霉素和丝裂霉素 C）的抗癌活性。

#### ■药物过量■

尚无已知的帕洛诺司琼的解毒剂 因此药物过量时应该用支持疗法 在帕洛

诺司琼剂量探索研究中，50 名成人癌症患者给予 90 μg/kg 的剂量（相当于 6mg 的固定剂量），接近推荐剂量 0.25mg 的 25 倍。该剂量组产生的不良反应事件与其它剂量组相似，未见剂量依赖性。尽管未进行过透析治疗的研究，但是由于帕洛诺司琼具有较大的分布容积，故透析不可能作为有效的治疗药物过量手段。大鼠和小鼠单剂量静脉给予帕洛诺司琼的致死量为 30mg/kg（按体表面积换算），大鼠和小鼠的剂量分别相当于人体推荐剂量的 947 和 474 倍。主要中毒症状为惊厥、喘息、肤色苍白、发绀、虚脱。

临床试验

以下数据主要来自于国外研究文献。在三项 III 期临床研究和一个 II 期临床研究中，分别评价了帕洛诺司琼单剂量注射剂预防中度和重度致吐化疗导致的急性和延迟性恶心呕吐的治疗效果；在这些双盲临床研究中，评价化疗后至少 120hr 的完全缓解率（无呕吐发作和无需药物治疗）和其它疗效参数，以及进行重复化疗中帕洛诺司琼的安全性和有效性评价。

中度致吐化疗

两个 III 期双盲临床试验，临床研究病例数为 1132，在中度致吐化疗之前 30 分钟，给予单剂量静脉注射帕洛诺司琼和单剂量静脉注射昂丹司琼（研究 1）或多拉司琼（研究 2）。其所用化疗药物包括：卡铂、顺铂≤50mg/m<sup>2</sup>，环磷酰胺<1500mg/m<sup>2</sup>，阿霉素>25mg/m<sup>2</sup>，表阿霉素、伊立替康、甲氨蝶呤>250mg/m<sup>2</sup>。研究 1 中不给予预防性的皮质类固醇。研究 2 中只有 4-6% 的病人给予皮质类固醇。该研究中 77% 的患者为女性，65% 为白人，54% 为初次化疗者。其平均年龄为 55 岁。

重度致吐化疗

II 期双盲临床试研究中，161 例初次化疗患者接受重度致吐化疗（顺铂≥70mg/m<sup>2</sup>或环磷酰胺>1100mg/m<sup>2</sup>）。对其单剂量静脉注射帕洛诺司琼 0.3-90 μg/kg 与<0.1mg-6mg 的固定剂量相当的疗效进行了评价。未预防性给予皮质类固醇药物。试验数据分析显示，0.25mg 帕洛诺司琼为抑制重度致吐化疗引起的急性恶心呕吐的最低有效剂量。

在包括 667 名患者的 III 期双盲临床试验中，比较了重度致吐化疗（顺铂≥60mg/m<sup>2</sup>，环磷酰胺>1500mg/m<sup>2</sup>，达卡巴嗪）前 30 分钟单次静脉给予帕洛诺司琼和昂丹司琼（研究 3）的疗效。67% 的患者化疗前联合应用皮质类固醇类药物，51% 的病人为女性，60% 为白人，初次化疗者占 59%，平均年龄为 52 岁。

临床结果

III 期临床中，帕洛诺司琼预防急性期（0-24hr）呕吐的评价结果见表 2，预防延迟期（24-120hr）呕吐的评价结果见表 3，总体（0-120hr）预防呕吐评价结果见表 4。

表 2 预防急性期（0-24hr）恶心呕吐的完全缓解率

化疗	研究	治疗组	N <sup>a</sup>	完全缓解率 %	P <sup>b</sup> 值	97.5% 的可信限 <sup>c</sup> （帕洛诺司琼减对照药）
中度	1	帕洛诺司琼 0.25mg	189	81	0.009	

致吐		昂丹司琼 32mg iv	185	69		(2%, 23%)  (-2%, 22%)  (-9%, 13%)  -10 -5 0 5 10 15 20 25 35 完全缓解率差别
	2	帕洛诺司琼 0.25mg	189	63	NS	
		多拉司琼 100mg iv	191	53		
重度致吐	3	帕洛诺司琼 0.25mg	223	59	NS	
		昂丹司琼 32mg iv	221	57		

<sup>a</sup> 治疗病例数

<sup>b</sup> 双侧 Fisher's 精确检验 °显著性水平  $\alpha \parallel 0.025$

<sup>c</sup> 对这些研究进行非劣效假设检验 °低限高于 -15% 满足帕洛诺司琼和对照药物间的非劣效假设 °

研究表明 帕洛诺司琼可有效预防初次和重复用中度或重度致吐化疗的患者的急性恶心、呕吐 °研究 3 中 °伴用预防性皮质类固醇类药物可增强疗效 °无充分证据表明帕洛诺司琼预防急性期的恶心呕吐比其它 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂有临床优越性 °

表 3 预防延迟性（24-120hr）恶心呕吐的完全缓解率

化疗		研究	治疗组	N <sup>a</sup>	完全 缓 解 率 %	P <sup>b</sup> 值	97.5%的可信限 <sup>c</sup> （帕洛诺司琼减对照药）
中度 致吐	1	帕洛诺司 琼 0.25mg	189	74	< 0.001	(8%, 30%)	
		昂丹司琼 32mg iv	185	55			
	2	帕洛诺司 琼 0.25mg	189	54	0.004		(3%, 27%)
		多拉司琼 100mg iv	191	39			-10   -5   0   5   10   15   20   25   35 完全缓解率差别

<sup>a</sup> 治疗病例数

<sup>b</sup> 双侧 Fisher's 精确检验 °显著性水平  $\alpha \parallel 0.025$

<sup>c</sup> 对这些研究进行非劣效假设检验 °低限高于 -15% 满足帕洛诺司琼和对照药物间的非劣效假设 °

研究表明 帕洛诺司琼可有效预防初次和重复中度致吐化疗有关的延迟性恶

心、呕吐。

表 4 预防 0-120hr 的恶心呕吐的完全缓解率

	研究	治疗组	N <sup>a</sup>	完全缓解率 %	P <sup>b</sup> 值	97.5%的可信限 <sup>c</sup> （帕洛诺司琼减对照药）
化疗						
中度致吐	1	帕洛诺司琼 0.25mg	189	69	< 0.001	(7%, 31%)
		昂丹司琼 32mg iv	185	50		
	2	帕洛诺司琼 0.25mg	189	46	0.021	(0%, 24%)
		多拉司琼 100mg iv	191	34		
						-10 -5 0 5 10 15 20 25 35 完全缓解率差别

<sup>a</sup> 治疗病例数

<sup>b</sup> 双侧 Fisher's 精确检验。显著性水平  $\alpha = 0.025$

<sup>c</sup> 对这些研究进行非劣效假设检验。低限高于 -15% 满足帕洛诺司琼和对照药物间的非劣效假设。

研究表明，帕洛诺司琼可有效预防初次和重复中度致吐化疗后 120hr 内 5 天的恶心、呕吐。

## 药理毒理

### 药理作用

帕洛诺司琼为亲和力较强的 5-HT<sub>3</sub> 受体选择性拮抗剂，对其它受体无亲和力或亲和力较低。5-HT<sub>3</sub> 受体位于延髓最后区的催吐化疗感受区中央和周围的迷走神经末梢。化疗药物通过刺激小肠嗜铬细胞释放 5-HT，5-HT 再激活迷走传入神经的 5-HT<sub>3</sub> 受体，产生呕吐反射。

### 毒理研究

#### 致癌性

CD-1 小鼠的 104 周的致癌性研究中，动物经口给予 10、30 和 60mg/kg/d 的帕洛诺司琼治疗，结果显示，帕洛诺司琼无致癌性。最高试验剂量产生的帕洛诺司琼的系统暴露量（血浆 AUC）为人类推荐静脉给予 0.25mg 帕洛诺司琼后暴露量（AUC=29.8ng·h/ml）的 150-289 倍。在 SD 大鼠 104 周的致癌性研究中，雄性大鼠和雌性大鼠分别经口给予 15、30、60mg/kg/d 和 15、45、90mg/kg/d 的帕洛诺司琼，最高给药剂量产生的帕洛诺司琼系统暴露量（血浆 AUC）为人类推荐给药剂量的 137-308 倍。使用帕洛诺司琼导致雄性大鼠中良性肾上腺嗜铬细胞瘤和良恶性混合的嗜铬细胞瘤发病率上升，胰腺胰岛细胞腺瘤、混合性腺瘤和肉瘤以及垂体瘤的发病率上升，而在雌性大鼠中，则会导致肝细胞腺瘤和肉瘤的发生，甲状腺 C-细胞腺瘤、混合性腺瘤以及肉瘤的发病率上升。

### 致突变性

细菌 Ames 试验、中国仓鼠卵巢细胞致突变试验、体外肝细胞无序 DNA 合成（UDS）试验或小鼠的微核试验表明，帕洛诺司琼无致突变毒性。但是，帕洛诺司琼对中国仓鼠卵巢细胞染色体有畸变作用。

### 生殖毒性

大鼠口服给药剂量为 60mg/kg（根据体表面积计算，约为人推荐静脉注射剂量的 1894 倍）时，对雌雄大鼠的生育力和生殖力均无影响。

### 药代动力学

以下来自国外临床研究文献

健康志愿者和癌症患者分别静脉给予帕洛诺司琼后，随着药物在体内缓慢消除，血药浓度开始下降。无论是健康志愿者还是癌症患者，平均最大血药浓度（ $C_{max}$ ）和药时曲线下面积（ $AUC_{0-\infty}$ ）在 0.3–90  $\mu\text{g/kg}$  的剂量范围内均呈剂量相关性。六名癌症患者单剂量静脉给予帕洛诺司琼 3  $\mu\text{g/kg}$ （或 0.21mg/70kg），其最大血药浓度为  $5.6 \pm 5.5\text{ng/ml}$ ，平均 AUC 为  $35.8 \pm 20.9\text{ng} \cdot \text{hr/ml}$ 。

11 例癌症患者，静脉给予帕洛诺司琼 0.25mg，隔天一次，连续 3 次，1d~5d 血药浓度平均增加  $42 \pm 34\%$ 。12 例健康志愿者，静脉给予帕洛诺司琼 0.25mg，每天一次，连续 3 天，1d~3d 血药浓度平均增加  $110 \pm 45\%$ 。

### 分布

帕洛诺司琼的表观分布容积为  $8.3 \pm 2.5\text{L/kg}$ ，血浆蛋白结合率约为 62%。

### 代谢

帕洛诺司琼通过多种途径代谢，约 50% 的主药代谢为 N-去氧帕洛诺司琼和 6-S-羟基帕洛诺司琼，这两种代谢产物各自拮抗 5-HT<sub>3</sub> 受体的活性不到帕洛诺司琼的 1%。体外代谢研究表明，以 CYP2D6 为主要代谢酶，其次 CYP3A 和 CYP1A2 也参与了帕洛诺司琼的代谢。但是，CYP2D6 的快代谢者和慢代谢者的临床药代动力学参数无明显差别。

### 排泄

单剂量静脉给予 10  $\mu\text{g/kg}$  <sup>14</sup>C 标记的帕洛诺司琼，144hr 后，出现在尿液中的放射标记物约占给药剂量的 80%，其中，帕洛诺司琼约给药剂量的 40%。健康志愿者中全身清除率为  $160 \pm 35\text{ml/h/kg}$ ，肾清除率为  $66.5 \pm 18.2\text{ml/h/kg}$ ，平均终末消除半衰期为 40hr。

### 老年患者

群体药代动力学分析及临床安全性和有效性资料显示，≥65 岁的老年患者与年轻患者（18–64 岁）之间无差异。因此，老年患者无需调整剂量。

### 不同种族

24 名日本健康志愿者进行了药代动力学研究，静脉给予 3–90  $\mu\text{g/kg}$  剂量范围的帕洛诺司琼，其全身清除率比白种人高 25%，但不需调整剂量。黑种人帕洛诺司琼药代动力学研究尚不充分。

### 肾损伤患者

轻至中度的肾损伤不会显著影响帕洛诺司琼的药代动力学参数。重度肾损伤患者较健康志愿者的系统暴露量增高约 28%。因此，不同程度的肾损伤患者均无需调整剂量。

### 肝损伤患者

与健康志愿者相比，肝脏损害对帕洛诺司琼全身清除率无显著影响，因此，不同程度的肝损伤患者均无需调整剂量。

┌贮藏┐

遮光，密闭保存。

┌包装┐

玻璃安瓿包装：1支/盒，5支/盒。

┌有效期┐

24个月。

┌执行标准┐

YBH04062008

┌批准文号┐

国药准字 H20080227

┌生产企业┐

企业名称：齐鲁制药（海南）有限公司

生产地址：海口市国家高新区南海大道273号-A

邮政编码：570314

电话号码：0898-68629588      传真号码：0898-68629588