

# 吉興藥品股份有限公司 函

機關地址：台北市敦化北路 311 號 4 樓

聯絡人：洪小姐

電話：(02) 2713-7669 轉 326

傳真：(02) 2718-6152

受文者：臺中榮民總醫院嘉義分院

發文日期：中華民國 112 年 01 月 04 日

發文字號：吉(管)字第 112010405 號

速別：

密等及解密條件或保密期限：

附件：藥證、衛福部核備函、新包裝照片、新仿單

主旨：本公司經銷藥品「Aloxi Solution for Injection (嘔立舒注射劑)」，衛署藥輸字第 024785 號」製造廠名稱、廠址及仿單變更，詳如說明，敬請查照。

說明：

一、上述藥品於 111 年 10 月 6 日獲衛生福利部核准製造廠名稱及廠址變更(核准字號：衛授食字第 111904658 號)，仿單上相關資訊亦隨之變更，相關變更內容詳如下表：

Aloxi	變 更 前	變 更 後
製造廠名稱	FAREVA PAU 1	FAREVA PAU
製造廠廠址	AVENUE DE BEARN 64320 IDRON FRANCE	FARVEA PAU 1 Avenue de Bearn 64320 Idron, France (同門牌未搬動，僅調整顯示內容)

二、本公司待舊包裝售罄，預計 112 年 1 月中旬自批號 42002112 及 42002114 起，將提供新包裝藥品予 貴院，請通知 貴院各相關單位。

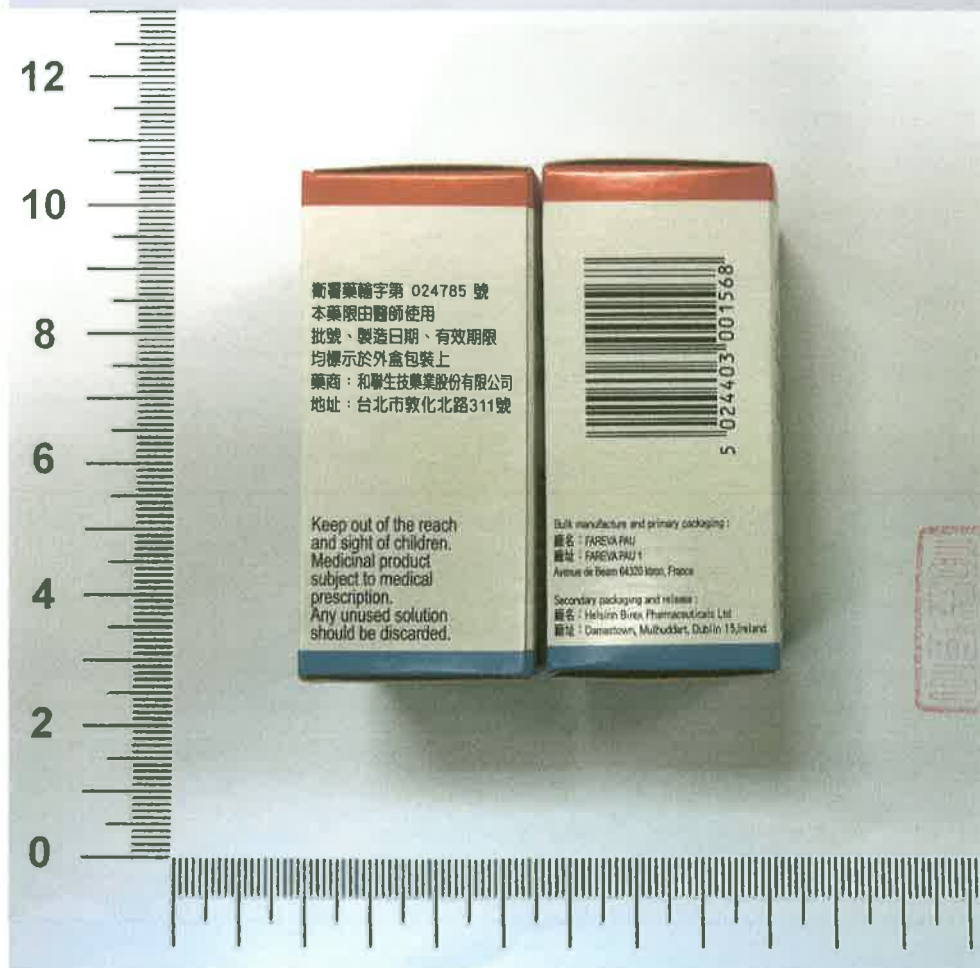
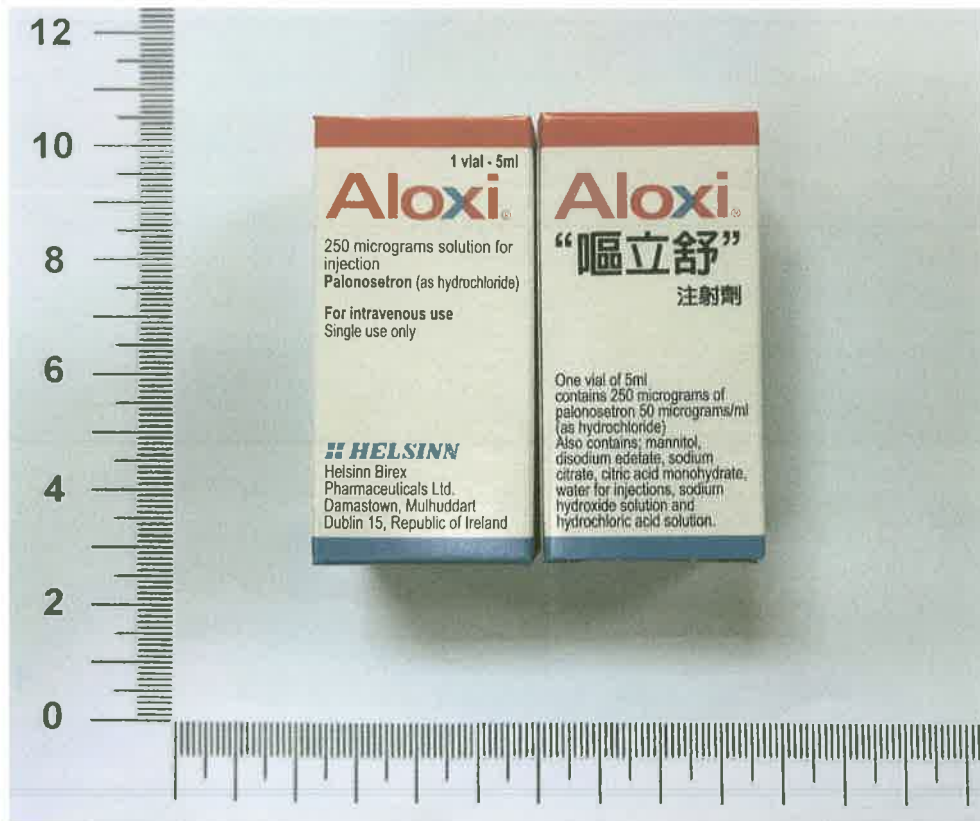
三、承蒙 貴院對本公司產品的支持，深表感念，特此致謝。

正本：臺中榮民總醫院嘉義分院

副本：



# Aloxi Solution for Injection (嘔立舒注射劑) 新包裝照片



## “嘔立舒”注射劑

Aloxi Solution for Injection

衛署藥輸字第 024785 號

本藥限由醫師使用

### 1. 【適應症】：

成人

預防化學療法引起之噁心和嘔吐。

- 中度致嘔性癌症化學療法--預防起始及反覆療程引起之急性及延遲性噁心和嘔吐。
- 高度致嘔性癌症化學療法--預防起始及反覆療程引起之急性噁心和嘔吐。

兒童與青少年(1個月大至17歲)

- 預防高度致嘔性癌症化學療法引起之急性噁心和嘔吐。
- 預防中度致嘔性癌症化學療法引起之噁心和嘔吐。

### 2. 【用法用量】

建議劑量：

成人

在開始化學治療約30分鐘前，靜脈注射超過30秒，投予單一劑量0.25毫克。

兒童與青少年(1個月大至17歲)

在開始化學治療約30分鐘前投於單一劑量 palonosetron 20 微克/公斤(最大劑量不可超過 1500 微克)，靜脈輸注時間須超過 15 分鐘。

用法：

ALOXI 供靜脈注射用，ALOXI 不應與其他藥物混合。投與 ALOXI 之前與之後均需用生理食鹽水沖洗輸注管線 (infusion line)。

非經腸胃道投予之藥物，只要溶液和容器容許情況下，給藥前應檢視藥物產品是否有微粒狀物質或褪色的情形。

### 3. 【劑型/單位含量】

ALOXI 為單次使用之無菌、清澈、無色溶液，玻璃瓶裝，每5毫升內含0.25毫克 (free base)。

### 4. 【禁忌症】

ALOXI 忌用於已知對此藥物或其任何成分過敏之病患。『請參閱副作用』。

### 5. 【警告與注意事項】

過敏反應 (Hypersensitivity)：

無論是否已知對其他 5-HT<sub>3</sub> 受體拮抗劑過敏，都曾有病患發生過敏反應 (含過敏性休克) 的通報。

血清素症候群

5-HT<sub>3</sub> 受體拮抗劑曾有發生血清素症候群的案例報告，大多數報告與併用血清素作用藥物相關 (例如：選擇性血清素回收抑制劑「selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)」、血清素與正腎上腺素回收抑制劑「serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)」、單胺氧化酶抑制劑「monoamine oxidase inhibitors」、mirtazapine、fentanyl、lithium、tramadol 及靜脈注射甲基藍「methylene blue」)。其中包含死亡案例。單獨使用 5-HT<sub>3</sub> 受體拮抗劑過量亦曾有發生血清素症候群的案例報告。與使用 5-HT<sub>3</sub> 受體拮抗劑相關之血清素症候群案例報告多數發生於麻醉過後之恢復室或輸液中心。血清素症候群相關症狀可能包括下列徵兆及症狀之組合：精神狀態改變 (如：情緒激動、幻覺、譫妄及昏迷)、自律神經失調 (如：心搏過速、血壓不穩、頭暈、發汗、潮紅、體溫過高)、神經肌肉症狀 (如：顫抖、僵直、肌陣攣、反射亢進、不協調)、癲癇發作，可能伴隨胃腸道症狀 (如：噁心、嘔吐、腹瀉)。病患應被監測是否發生血清素症候群，特別是併用本品及其他血清素作用藥物時。若發生血清素症候群之症狀，應立即停藥並給予支持性治療。病患應被告知血清素症候群之風險，特別是當本品與其他血清素作用藥物併用時。

### 6. 【副作用】

臨床試驗經驗：

由於臨床試驗在差異很大的情況執行，藥物於臨床試驗中所發現的不良反應比率，不能與臨床試驗中的其他藥品直接比較，並且在實際上可能無法反映出報告比率。

化學療法引起之噁心和嘔吐

1374 位成人病患投予 Palonosetron，預防中度或高度致嘔性化學療法誘發之噁心及嘔吐的臨床試驗中。Aloxi 造成副作用的發生頻率及嚴重程度和 Ondansetron 或 Dolasetron 相似。下表 (表 1) 列出這些試驗中，超過 2% 的病患曾發生的不良反應。

表 1：化學療法所誘發的噁心及嘔吐之試驗中，任何治療組發生 ≥ 2% 之不良反應

症狀	0.25 毫克 ALOXI (個數=633)	Ondansetron 32 毫克靜脈注射 (個數=410)	Dolasetron 100 毫克靜脈注射 (個數=194)
頭痛	60 (9%)	34 (8%)	32 (16%)
便秘	29 (5%)	8 (2%)	12 (6%)
腹瀉	8 (1%)	7 (2%)	4 (2%)
暈眩	8 (1%)	9 (2%)	4 (2%)
疲勞	3 (<1%)	4 (1%)	4 (2%)
腹痛	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (2%)
失眠	1 (<1%)	3 (1%)	3 (2%)



在其他研究中，2名受試者在投予將近0.75毫克單一劑量的 palonosetron 後產生嚴重的便秘，該劑量為建議劑量的三倍。其中一位是在一項術後噁心嘔吐的研究中，口服劑量為10微克/公斤的病患；另一位則是在一項藥物動力學研究中以靜脈投予0.75毫克的受試者。

在臨床實驗中，下列是由研究者評估為與治療相關或緣由不明，且不常被報告的副作用，這些反應是在接受癌症化學療法的成人病患投與 ALOXI 之後產生的：

心臟血管：1%：非持續性心跳過速（non-sustained tachycardia）、心跳徐緩（bradycardia）、低血壓；<1%：高血壓、心肌缺血（myocardial ischemia）、期外收縮（extrasystoles）、竇性心跳過速（sinus tachycardia）、竇性心律不整（sinus arrhythmia）、心室上部期外收縮（supraventricular extrasystoles）和 QT 延長。在許多個案中，與 ALOXI 的關聯性不明確。

皮膚：<1%：過敏性皮膚炎（allergic dermatitis）、紅疹。

聽覺與視力：<1%：動暈症（motion sickness）、耳鳴、眼刺激性（eye irritation）和弱視（amblyopia）。

腸胃道系統：1%：腹瀉，<1%：消化不良、腹痛、口乾、打嗝和氣脹（flatulence）。

一般性：1%：虛弱，<1%：疲倦、發燒、熱潮紅、類似感冒的症狀。

肝臟：<1%：AST 和/或 ALT 及膽紅素短暫而無症狀的增高。這些變化主要發現於接受高度致嘔性化學療法的病患中。

代謝：1%：高鉀血症，<1%：電解質波動（electrolyte fluctuations）、高血糖症、代謝性酸中毒、糖尿症（glycosuria）、胃口降低、厭食症。

肌肉骨骼：<1%：關節痛。

神經系統：1%：暈眩，<1%：嗜睡、失眠、睡眠過度、感覺異常。

精神：1%：焦慮，<1%：愉快的心情（euphoric mood）。

泌尿系統：<1%：尿滯留（urinary retention）。

血管：<1%：靜脈褪色（vein discoloration）、靜脈曲張（vein distension）。

#### 兒童與青少年

在一個 163 位兒童與青少年癌症病患，於第 1 化療週期開始治療約 30 分鐘前，靜脈輸注投於單一劑量 palonosetron 20 微克/公斤(最大劑量不可超過 1.5 毫克)以預防化學療法誘發之噁心及嘔吐的臨床試驗，病患平均年齡 8.4 歲(2 個月大至 16.9 歲之間)，男性 46%，93% 為白種人。

下列有關 palonosetron 的不良反應包括：

神經系統：<1%：頭痛、暈眩、運動障礙

一般性：<1%：輸注部位疼痛

皮膚：<1%：過敏性皮膚炎（allergic dermatitis）、皮膚疾病。

在此試驗的第四個化療療程，評估兒童與青少年病患的不良反應。

上市後使用經驗：

在 ALOXI 核准後使用已發現下列不良反應，因為這些反應是未知大小總數中所自動通報的，不能確實的估計其頻率或確定與藥物暴露量之關係。

上市後使用經驗（post-marketing experience），非常少數（<1/10,000）有過敏性反應（含過敏性休克）和注射部位反應（灼熱、硬結 induration，不舒服和疼痛）的案例。

#### 7【藥物交互作用】

Palonosetron 經由腎臟排泄和由數個細胞色素 P450（CYP）酵素調控的代謝途徑排出體外。進一步活體外實驗顯示 Palonosetron 並非 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 和 CYP3A4/5 的抑制劑（CYP2C19 未被探討），也不會誘發 CYP1A2, CYP2D6, 或 CYP3A4/5 的活性。所以，Palonosetron 產生臨床上重要之藥物交互作用的可能性很低。

併用 5-HT3 受體拮抗劑及其他血清素作用劑時，曾通報血清素症候群(包括精神狀態的變化、自律神經失調、神經肌肉的症狀)，包括選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs), 正腎上腺素再回收抑制劑(SNRIs)(請參考警告與注意事項 5.2 節)

在健康受試者靜脈注射 0.25 毫克 palonosetron 及 20 毫克 dexamethasone，顯示 palonosetron 及 dexamethasone 併用時並無藥物動力學之交互作用。

在一個於健康受試者在第一天投與 0.25 毫克 palonosetron(靜脈輸注)及在第三天口服投與 aprepitant(125 毫克/80 毫克/80 毫克)，palonosetron 的藥物動力學沒有顯著改變(AUC: 沒變, Cmax: 增加 15%)。

在一個健康受試者單一劑量靜脈投予 Palonosetron (0.75 毫克)，並穩定口服 metoclopramide (10 毫克，一天四次)的研究中，證明無明顯的藥物動力的交互作用。

在對照的臨床實驗中，ALOXI 注射劑已安全地與腎上腺皮質類固醇，止痛劑，止吐劑/止噁心劑，抗痙攣藥劑和抗副交感神經藥劑合併使用。

在鼠科動物癌症模型（murine tumor models）中，Palonosetron 並未抑制五種測試之化學療法藥劑（cisplatin, cyclophosphamide, cytarabine, doxorubicin 和 mitomycin C）的抗癌活性。

#### 8.【特殊族群使用】

懷孕

致畸性作用：B 類

風險摘要

在懷孕婦女身上 ALOXI 並沒有進行適當及良好控制的研究。在大白鼠及兔子的器官形成期以口服投予 Palonosetron 的動物生殖試驗，劑量高達人類建議靜脈投予的 1894 倍及 3789 倍，觀察到對胚胎-胎兒發育無影響。因為動物生殖試驗無法完全用以預測人類的反應，所以，在懷孕期間，ALOXI 只有確認需要時才可使用。

動物實驗數據

在動物實驗，在懷孕大白鼠的器官形成期以口服投予高達 60 毫克/公斤/天的 Palonosetron (約為根據體表面積所計算之人類建議靜脈投予劑量的 1894 倍)或在懷孕兔子的器官形成期以口服投予高達 60 毫克/公斤/天的 Palonosetron (約為根據體表面積所計算之人類建議靜脈投予劑量的 3789 倍)，觀察到對胚胎-胎兒發育無影響。

#### 哺乳的母親

目前仍未知 ALOXI 是否會存在乳汁中。由於許多藥物會分泌於乳汁中，可能對受乳的嬰兒產生嚴重不良的反應，以及 Palonosetron 在大白鼠致癌性試驗 (參見第 13 節-非臨床毒理學) 顯示可能導致產生腫瘤，因此，當考慮到藥物對母親的重要性時，須決定停止哺乳或停止服藥。

#### 兒童與青少年使用

在一項有 165 位 2 個月大至 17 歲以下兒童與青少年癌症病患的臨床試驗，於開始致嘔性化學療法治療約 30 分鐘前，隨機靜脈輸注投予單一劑量 palonosetron 20 微克/公斤(最大劑量不可超過 1.5 毫克) (參見第 14.2 節臨床試驗)，這個試驗證明兒童與青少年癌症病患較成人病患需要較高劑量來預防化學療法誘發之噁心及嘔吐，其安全性與已確立之成人安全性一致 (參見第 6.1 節副作用)。

在新生兒(小於 1 個月)之安全性與有效性並未確立。

#### 老年人使用

65 歲以上與較年輕者 (18 到 64 歲之間) 的癌症病患在群體藥物動力學分析的數據並未顯示在 Palonosetron 藥物動力學兩者間有任何差異。在 Palonosetron 臨床試驗的 1374 位成人癌症病患中，316 位 (23%) 大於或等於 65 歲，71 位 (5%) 大於或等於 75 歲。在這些年長受試者和較年輕受試者之間沒有發現安全性或有效性上的差異，但是，不能排除在某些年長者有較高的敏感性。對年老的患者不須調整劑量或特別的監控。

#### 腎功能不全

輕度到中度的腎功能不全不會明顯地影響 Palonosetron 的藥物動力學參數。嚴重腎功能不全的全身總暴露量 (Total systemic exposure) 與健康受試者相比，約增加 28%。任何程度的腎功能不全使用 Palonosetron 時，不須調整劑量。

#### 肝功能不全

肝功能不全對於 Palonosetron 的全身廓清率，與健康受試者相較下並無顯著的影響。任何程度的肝功能不全使用 Palonosetron 時，不需調整劑量。

#### 種族

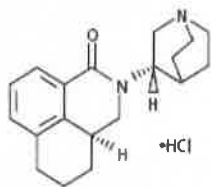
以 24 名健康的日本受試者投予劑量範圍 3~90 微克/公斤的 Palonosetron，來描述藥物動力學特性。日本人的全身廓清率雖然較白人高出 25%，但是，不需要調整劑量。黑人的藥物動力學分析數據則尚未完成。

### 10【過量】

目前沒有 ALOXI 的解毒劑。過量應以支持性照護加以處置。50 位成人癌症病患在一項劑量範圍研究中，投與 90 微克/公斤 (相當於 6 毫克固定劑量) 的 palonosetron。此一劑量約為建議劑量 0.25 毫克的 25 倍。這一劑量群組和其他劑量群組產生副作用的發生率相類似，而且沒有觀察到劑量-反應效力 (dose response effects)。然而，因為分佈體積大，並未進行透析實驗。透析不是有效處理 palonosetron 過量的方法。靜脈投予單一劑量為 30 毫克/公斤的 palonosetron (根據體表面積，對於大白鼠和小白鼠而言，分別為人類劑量的 947 倍和 474 倍) 對大白鼠和小白鼠是致命性的。主要的毒性症狀是痙攣、喘氣 (gaspings)、蒼白、發紺和虛脫。

### 11【簡述】

Aloxi (Palonosetron HCl) 為一止吐劑與止噁心劑。它是一種高親合性的血清素亞型 3 受體 (5-HT<sub>3</sub>) 拮抗劑。Palonosetron HCl 之化學式為 (3aS)-2-[(S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1H-benz[de]isoquinoline hydrochloride。分子式為 C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O · HCl，分子量為 332.87。Palonosetron HCl 為 (s, s) 型異構物，其結構式如下：



Palonosetron HCl 是一種白色或灰白色的晶體粉末。它能完全溶於水，能溶於丙二醇，微溶於乙醇與 2-丙醇。Aloxi 注射劑是一種供靜脈投予的無菌、清澈、無色、非熱原性的等張緩衝溶液。每一瓶 5 毫升的 ALOXI 注射劑含有 0.25 毫克 Palonosetron 鹼基，賦形劑: 207.5 毫克甘露醇 (Mannitol)，依地酸二鈉 (Disodium Edetate) 和【檸檬酸鈉緩衝劑 (Citrate buffer) 含檸檬酸鈉 sodium citrate 單水檸檬酸 (citric acid monohydrate)】及水供靜脈投予。溶液 pH 值為 4.5 到 5.5。

### 12【臨床藥理學】

#### 作用機轉

Palonosetron 是一種具高度親合性的 5-HT<sub>3</sub> 受體拮抗劑，對其他受體幾乎沒有親合性。癌症的化學療法可能容易產生噁心和嘔吐的現象，尤其是使用 Cisplatin 之類的藥物。5-HT<sub>3</sub> 受體分佈在腦極後區 (area postrema) 之化學接受感應區 (CTZ) 中心及迷走神經末梢上。一般認為化學療法藥物會促使小腸的腸嗜鉻性細胞釋放血清素，釋放出來的血清素接著活化位在迷走神經傳入神經 (vagal afferents) 的 5-HT<sub>3</sub> 受體，啟動嘔吐反射，而造成噁心與嘔吐。

#### 藥效學

在臨床實驗中，Palonosetron 對於血壓、心跳速率、和包括 QT<sub>c</sub> 在內的心電圖參數的影響與 Ondansetron 及 Dolasetron

相似。在非臨床研究中，Palonosetron 擁有阻斷參與心室的去極化和再極化之離子通道的能力，進而延長動作電位時相。

在一個雙盲、隨機分配、平行、安慰劑及活性藥物(moxifloxacin)對照試驗，在成年男性與女性評估 Palonosetron 對 QTc 間隔的作用，該試驗目的是在 221 名健康受試者，單一劑量靜脈注射授予 0.25, 0.75 或 2.25 毫克 palonosetron，以評估對心電圖的影響。此試驗證明，在劑量高達 2.25 毫克時，對任何心電圖間隔，包括 QTc 間隔（心臟再極化 cardiac repolarization）無顯著影響。

#### 藥物動力學

健康的受試者和癌症病患靜脈授予 Palonosetron 後，血漿濃度隨著從體內緩慢地排泄掉而開始下降。在健康的受試者和癌症病患，授予劑量範圍在 0.3~90 微克/公斤時，其平均最大血漿濃度 ( $C_{max}$ ) 和濃度-時間曲線下的面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) 與劑量成正比。追蹤以靜脈授予單一劑量為 3 微克/公斤（或 0.21 毫克/70 公斤）Palonosetron 的六名癌症病患，其平均 ( $\pm$ 標準偏差 SD) 最高血漿濃度約為  $5630 \pm 5480$  ng 納克/升 (ng/L)，而平均 AUC 為  $35.8 \pm 20.9$  小時·微克/升 (h·mcg/L)。

追蹤以一天一次，每隔一天靜脈授予 0.25 毫克 Palonosetron，共計 3 劑量在 11 位癌症病患，從第一天到第五天，Palonosetron 之血漿濃度，平均增加  $42 \pm 34\%$ 。

追蹤以靜脈授予 0.25 毫克 Palonosetron 一天一次共計三天，在 12 位健康的受試者，從第一天到第三天，Palonosetron 之血漿濃度，平均 ( $\pm$ 標準偏差 SD) 增加  $110 \pm 45\%$ 。

#### 分佈

Palonosetron 的分佈體積約為  $8.3 \pm 2.5$  公升/公斤。將近 62% 的 Palonosetron 是與血漿蛋白相結合的。

#### 代謝

Palonosetron 可以透過不同的途徑排出體外，其中將近 50% 代謝成為兩種主要的代謝產物：N-oxide-palonosetron 和 6-S-hydroxy-palonosetron。這些產物對於 5-HT<sub>3</sub> 受體拮抗劑活性均低於 Palonosetron 的 1%。活體外代謝實驗顯示 Palonosetron 的代謝與 CYP2D6、及涉入程度較小的 CYP3A 和 CYP1A2 有關。然而在 CYP2D6 受酶質的弱代謝者 (poor metabolizer) 和強代謝者 (extensive metabolizer) 之間，臨床藥物動力學參數未有顯著差異。

#### 排泄

以靜脈授予單一劑量為 10 微克/公斤的 [<sup>14</sup>C]-palonosetron 後，將近 80% 的劑量在 144 小時內會出現在尿液中，而接近 40% 的授予劑量仍為 palonosetron。在健康受試者的全身廓清率為  $0.160 \pm 0.035$  升/小時/公斤，而腎臟廓清率為  $0.067 \pm 0.018$  升/小時/公斤。平均末端排泄半衰期約為 40 小時。

#### 特殊族群-兒童與青少年

在兒童與青少年癌症患者，投與單一劑量靜脈注射 ALOXI 10 微克/公斤或 20 微克/公斤的藥物動力學數據顯示，當劑量從 10 微克/kg 增加至 20 微克/公斤，平均 AUC 與劑量成比例增加。

單一劑量靜脈輸注 ALOXI，所有年齡組在 15 分鐘輸注結束時，其最高血漿濃度 (CT) 是高變異性的，<6 歲病患較老年患者低的傾向。

投與 20 微克/kg 後，在整體年齡組平均半衰期為 29.5 小時，在各年齡組約介於 20 至 30 小時。12 歲到 17 歲患者其總清除率 clearance (L/h/kg)，與健康的成年人相似。在分佈體積 (以 L/kg 表示) 無明顯的差異。

表 2 在兒童與青少年癌症患者，靜脈投與 ALOXI 20 微克/公斤輸注超過 15 分鐘的藥物動力學參數

藥物動力學參數 <sup>a</sup>	兒童與青少年族群			
	<2 y	2 to <6 y	6 to <12 y	12 to <17 y
	N=12	N=42	N=38	N=44
CT <sup>b</sup> , ng/L	9025 (197)	9414 (252)	16275 (203)	11831 (176)
		N=5	N=7	N=10
AUC <sub>0-∞</sub> , h·mcg/L		103.5 (40.4)	98.7 (47.7)	124.5 (19.1)
	N=6	N=14	N=13	N=19
Clearance <sup>c</sup> , L/h/kg	0.31 (34.7)	0.23 (51.3)	0.19 (46.8)	0.16 (27.8)
V <sub>ss</sub> <sup>c</sup> , L/kg	6.08 (36.5)	5.29 (57.8)	6.26 (40.0)	6.20 (29.0)

<sup>a</sup> 幾何平均值 (CV)

<sup>b</sup> 為 15 分鐘輸注結束時 palonosetron 的血漿濃度

<sup>c</sup> 廓清率和 V<sub>ss</sub> 計算是從 10 微克/公斤及 20 微克/公斤以體重調整

#### 13【非臨床毒理學】

以 CD-1 小白鼠進行的一項為期 104 週的致癌性試驗中，受試動物分別口服劑量為 10, 30 和 60 毫克/公斤/天的 Palonosetron。投與 Palonosetron 並未導致產生腫瘤。實驗所用之最高劑量產生對 Palonosetron 的全身性曝露值 (systemic exposure) (血漿 AUC) 約為人類投與 0.25 毫克之建議靜脈注射劑量產生的曝露值 (AUC = 29.8 h·mcg/L) 的 150 到 289 倍。以 Sprague-Dawley rats 進行的一項為期 104 週的致癌性研究中，雄性與雌性大白鼠以口服方式分別投與劑量為 15, 30 和 60 毫克/公斤/天和 15, 45 和 90 毫克/公斤/天的 Palonosetron。最高劑量產生對 Palonosetron 的全身性曝露值 (血漿 AUC) 約為人類投與建議靜脈注射劑量產生的曝露值的 137 和 308 倍。雄性大白鼠投與 Palonosetron，會增加腎上腺良性嗜鉻細胞瘤與合併良性及惡性嗜鉻細胞瘤的發生率，提高胰島細胞腺瘤與合併腺瘤及癌瘤和腦下垂體腺瘤的發生率。在雌性大白鼠身上，則會產生肝細胞腺瘤與癌瘤，並增加甲狀腺 C 細胞腺瘤及合併腺

瘤與癌瘤的發生率。

Palonosetron 在安姆氏試驗(Ames test)試驗，中國倉鼠卵巢細胞 (CHO/HGPRT) 正向突變試驗，體外 (*ex vivo*) 肝細胞非程式 DNA 合成 (UDS) 試驗或小白鼠微核試驗，都顯示沒有基因毒性。然而，在中國倉鼠卵巢細胞 (CHO) 之細胞染色體異常試驗中，卻呈現陽性反應斷裂作用 (clastogenic effects)。

口服投與高達 60 毫克/公斤/天的 Palonosetron (約為根據體表面積所計算之人類建議靜脈投予劑量的 1894 倍) 對於雄性與雌性大白鼠的生育繁殖能力沒有影響。

#### 14【臨床試驗】

##### 成人化學療法所引發之的噁心與嘔吐

三個第三期臨床試驗和一個第二期臨床試驗，曾研究以靜脈投予單一劑量的 Palonosetron 預防中度及高度致嘔性化學療法所引發之急性與延遲的噁心與嘔吐的效力。在這些雙盲性實驗中，評估完整的反應速率 (無嘔吐現象與救援治療) 和其他效力參數在投予化學療法藥劑後，至少追蹤 120 小時。Palonosetron 在化學療法之反覆療程中的安全性和效力也被研究。

##### 中度致嘔性化學療法

以 1132 位病患所進行的兩個第三期雙盲性臨床實驗，比較在投與包括 carboplatin, cisplatin  $\leq 50$  毫克/ $m^2$ ，cyclophosphamide  $< 1500$  毫克/ $m^2$ ，doxorubicin  $> 25$  毫克/ $m^2$ ，epirubicin, irinotecan 和 methotrexate  $> 250$  毫克/ $m^2$  等中度致嘔性化學療法藥劑之前 30 分鐘，以單一劑量靜脈注射 ALOXI 和 ondansetron (研究一) 或 dolasetron (研究二) 的效力。研究一中並未預防性地同時投予腎上腺皮質類固醇，而研究二中只有 4% 到 6% 的病人使用。這些研究中多數病患為女性 (77%)，白人 (65%) 以及先前未接受過化學治療 (54%)。其平均年齡為 55 歲。

##### 高度致嘔性化學療法

一項以 161 名未曾接受化學療法之成人癌症患者為對象的第二期雙盲性/劑量-範圍研究之臨床實驗，評估以靜脈注射單一劑量從 0.3 到 90 微克/公斤 (相當於小於 0.1 毫克到 6 毫克固定劑量) 之間的 Palonosetron，對於接受高度致嘔性化學療法藥物 (cisplatin  $\geq 70$  毫克/ $m^2$  或 cyclophosphamide  $> 1100$  毫克/ $m^2$ ) 治療之患者的效力。腎上腺皮質類固醇並未預防性地同時投予。這項實驗的數據分析顯示：避免由高度致嘔性化學療法所引起的急性噁心與嘔吐的最低有效劑量為 0.25 毫克。

一項以 667 位病患進行的第三期雙盲性臨床實驗，比較在使用包含 cisplatin  $\geq 60$  毫克/ $m^2$ ，cyclophosphamide  $> 1500$  毫克/ $m^2$  和 dacarbazine 等高度致嘔性化學療法前 30 分鐘以靜脈注射單一劑量之 ALOXI 和 ondansetron 的結果 (研究 3)。67% 的病患在化學治療前，曾預防性地同時投予腎上腺皮質類固醇。在 667 位病患中，51% 是女性，60% 是白人，59% 未曾接受過化學療法。其平均年齡為 52 歲。

##### 療效結果

在第三期臨床試驗中，ALOXI 的止吐活性，在投與化學治療藥物後的急性期 (0 至 24 小時) [表 3]、延遲期 (24 至 120 小時) [表 4] 和全程期 (0 至 120 小時) [表 5] 被評估。

表 3：預防急性的噁心與嘔吐 (0 至 24 小時)：完整的反應速率

化學療法	研究	治療組	個數 <sup>a</sup>	相對於完整反應之%	p-值 <sup>b</sup>	97.5%信賴區間 ALOXI 減比較組 <sup>c</sup>
中度致嘔性	1	ALOXI 0.25 毫克	189	81	0.009	[2%, 23%]
		Ondansetron 32 毫克 靜脈注射	185	69		
	2	ALOXI 0.25 毫克	189	63	NS	[-2%, 22%]
		Dolasetron 100 毫克 靜脈注射	191	53		
高度致嘔性	3	ALOXI 0.25 毫克	223	59	NS	[-9%, 13%]
		Ondansetron 32 毫克 靜脈注射	221	57		

<sup>a</sup> 計畫接受治療者 (intent-to-treat cohort)。

<sup>b</sup> 2-sided Fisher's exact test。顯著水準 (significance level) 為  $\alpha=0.025$ 。

<sup>c</sup> 這些實驗以證明非次等性 (non-inferiority) 來設計。比 -15% 大的下限值證明 ALOXI 與比較組之間的非次等性。

這些研究顯示 ALOXI 能有效預防中度和高度致嘔性癌症化學療法之起始及反覆療程所產生之急性噁心與嘔吐。研究 3 中，當併用預防性腎上腺皮質類固醇時更為有效。在急性期並未充分顯示比其他 5-HT<sub>3</sub> 受體拮抗劑更好的臨床療效。

表 4：預防延遲的噁心與嘔吐 (24 至 120 小時)：完整的反應速率

化學療法	研究	治療組	個數 <sup>a</sup>	相對於完整反應之%	p-值 <sup>b</sup>	97.5%信賴區間 ALOXI 減比較組 <sup>c</sup>
中度致嘔性	1	ALOXI 0.25 毫克	189	74	< 0.001	[8%, 30%]
		Ondansetron 32 毫克 靜脈注射	185	55		

嘔性	2	ALOXI 0.25 毫克	189	54	0.004	[-3%, 27%]
		Dolasetron 100 毫克 靜脈注射	191	39		

a 計畫接受治療者 (intent-to-treat cohort)。

b 2-sided Fisher's exact test。顯著水準 (significance level) 為  $\alpha=0.025$ 。

c 這些實驗以證明非次等性 (non-inferiority) 來設計。比-15%大的下限值證明 ALOXI 與比較組之間的非次等性。

這些研究顯示 ALOXI 能有效預防中度致嘔性癌症化學療法之起始及反覆療程所產生之延遲性噁心與嘔吐。

表 5：預防全程的噁心與嘔吐 (0 至 120 小時)：完整的反應速率

化學療法	研究	治療組	個數 <sup>a</sup>	相對於完整反應之%	p-值 <sup>b</sup>	97.5%信賴區間 ALOXI 減比較組 <sup>c</sup>
中度致嘔性	1	ALOXI 0.25 毫克	189	69	<0.001	[-7%, 31%]
		Ondansetron 32 毫克 靜脈注射	185	50		
	2	ALOXI 0.25 毫克	189	46	0.021	[-0%, 24%]
		Dolasetron 靜脈注射 100 毫克	191	34		

<sup>a</sup> 計畫接受治療者 (intent-to-treat cohort)。

<sup>b</sup> 2-sided Fisher's exact test。顯著水準 (significance level) 為  $\alpha=0.025$ 。

<sup>c</sup> 這些實驗以證明非次等性 (non-inferiority) 來設計。比-15%大的下限值證明 ALOXI 與比較組之間的非次等性。

這些研究顯示：中度致嘔性癌症化學療法之起始及反覆療程後 120 小時 (5 天) 中，ALOXI 能有效預防噁心與嘔吐。

#### 兒童與青少年化學療法所引發之噁心與嘔吐

在一項雙盲、使用活性藥物對照、於兒童與青少年癌症患者的臨床試驗，收納病人(N = 327)的平均年齡為 8.3 歲 (範圍為 2 個月至 16.9 歲)，53% 為男性和 96% 的白人。

在開始投與致嘔性化療藥物 30 分鐘前，病患隨機靜脈輸注投於 palonosetron 20 微克/公斤 (最大劑量不可超過 1.5 毫克) (在投與 palonosetron 後 4 及 8 小時接著輸注安慰劑) 或在開始投與致嘔性化療藥物 30 分鐘前，靜脈注射投於 0.15 毫克/公斤 ondansetron (在第一劑 ondansetron 4 至 8 小時之後，接著輸注 0.15 毫克/公斤 ondansetron，最大劑量不可超過 32 毫克) 投與的致嘔性化療藥物包括 doxorubicin, cyclophosphamide (<1500 mg/m<sup>2</sup>), ifosfamide, cisplatin, dactinomycin, carboplatin, 及 daunorubicin。55% 病患在化療時，有投與輔助性藥物 corticosteroids, 包括 dexamethasone。

在化療的第一個週期急性期之完全反應的定義為，開始化療後的最初 24 小時無嘔吐，無乾嘔，且無使用救援或救助藥物。

以靜脈投於 palonosetron 相較於靜脈注射 ondansetron 為非次等性 (non-inferiority) 來證明療效。

非次等性 (non-inferiority) 的符合要件是，靜脈注射 palonosetron 減去靜脈注射 ondansetron 的完全反應率差異的 97.5% 的信賴區間之下限需大於 -15%。非次等性 (non-inferiority) 的界限為 15%。

#### 療效結果

如表 6 中所示，靜脈投與 ALOXI 20 微克/公斤 (最大劑量不可超過 1.5 毫克)，證明在 0 至 24 小時之間相較對照之活性藥物為非次等性 (non-inferiority) 的。

表 6 預防急性的噁心與嘔吐 (0 至 24 小時)：完整的反應速率

靜脈投與 ALOXI 20 微克/公斤 (N=165)	靜脈投與 Ondansetron 0.15 毫克/公斤 x3 (N=162)	97.5% 信賴區間 ALOXI 減比較組 Ondansetron 的差異
59.4%	58.6%	0.36% [-11.7%, 12.4%]

為調整治療組的多樣性，非次等性 (non-inferiority) 的界限為負值，常以 -15% 作為 97.5% 的信賴區間比較範圍的下限。當病患投於 ALOXI 低於建議劑量 20 mcg/kg 時，並未符合非次等性 (non-inferiority) 的要件。

#### 16【包裝/儲存/運輸】

0.25 毫克/5 毫升 (free base)，單次使用玻璃瓶紙盒包裝

#### 儲存

儲存於溫度 25°C 以下

允許短期儲存於 15~30°C (59~86°F)。

避免冷凍

避免光照。

Bulk manufacture and primary packaging:

廠名：FAREVA PAU

廠址：FAREVA PAU 1 , Avenue de Bearn 64320 Idron France

Secondary packaging and release :

廠名：Helsinn Birex Pharmaceutical Ltd

廠址：Damastown, Mulhuddart, Dublin 15, Ireland

藥商：和聯生技藥業股份有限公司

地址：台北市敦化北路311號