20mm

核准日期：2021年09月13日
修改日期：2022年02月11日

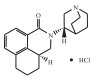
护佑® 帕依®

盐酸帕洛诺司琼注射液说明书

扬子江®

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【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 Zhusheye
【成　份】
本品的活性成份为盐酸帕洛诺司琼。化学名称：2-[1-氮杂双环[2.2.2]辛-3S-基]-2,3,3aS,4,5,6-六氢-1H-苯并[de]异喹啉-1-酮盐酸盐
化学结构式：



分子式：$C_{19}H_{24}N_2O \cdot HCl$
分子量：332.87
辅　料：甘露醇、依地酸二钠、枸橼酸钠、枸橼酸、注射用水。
【性　状】
本品为无色澄明液体。
【适 应 症】
本品适用于成人：
· 预防高度致吐化疗引起的急性恶心、呕吐。
· 预防中度致吐化疗引起的急性和延迟性恶心、呕吐。
· 预防手术后24小时内的手术后恶心呕吐。
本品适用于1个月至17岁以下儿童患者：
· 预防化疗(包括高度致吐化疗）引起的急性恶心、呕吐。
【规　格】
1.5mL：0.075mg(按$C_{19}H_{24}N_2O$计)
【用法用量】
预防化疗引起的恶心呕吐：
成人：化疗开始前约30分钟，静脉注射帕洛诺司琼0.25mg，注射时间应超过30秒钟。
儿童(1个月至17岁以下)：化疗开始前约30分钟，静脉注射帕洛诺司琼20μg/kg(最大1.5mg)，注射时间应超过15分钟。
预防手术后恶心呕吐：
推荐剂量为：诱导麻醉前立即静脉注射帕洛诺司琼0.075mg，注射时间超过10秒钟。
本品浓度为0.05mg/mL，可直接静脉给药。
【不良反应】
由于临床试验的实施条件差异很大，因此在一种药物的临床试验中观察到的不良反应率无法与另一种药物的临床试验中观察到的不良反应率进行直接比较，且不能反映临床实践中观察到的发生率。
化疗引起的恶心呕吐
成人
在预防中度或高度致吐化疗引起的恶心与呕吐的临床试验中，1374例成年患者接受帕洛诺司琼治疗。帕洛诺司琼与昂丹司琼或多拉司琼的不良反应在频率和严重程度方面是相似的。表1列举了这些试验中≥ 2%的患者报告的所有不良反应。

表1：化疗引起的恶心与呕吐研究中各治疗组≥2%的不良反应

不良反应	0.25 mg 帕洛诺司琼注射液 (N=633)	32 mg 昂丹司琼注射液 (N=410)	100 mg 多拉司琼注射液 (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%)
疲乏	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例受试者单次接受约0.75mg帕洛诺司琼后出现重度便秘，该剂量为推荐剂量的3倍。1例患者在一项术后恶心与呕吐研究中口服10μg/kg帕洛诺司琼，1例健康受试者在一项药代动力学研究中静脉接受0.75mg帕洛诺司琼。
在临床试验中，接受癌症化疗的成年患者使用帕洛诺司琼后，报告以下发生率较低的不良反应，研究者认为这些反应与治疗有关或因果关系不明：
· 心血管系统：发生率1%。非持续性的心动过速、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、室上性期外收缩和QT间期延长。很多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、皮疹。
· 听力和视力：发生率＜1%：晕动病、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%：无力；发生率＜1%：疲乏、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。主要发生于接受高度致吐化疗的患者中。
· 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、食欲下降和厌食。
· 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%：嗜睡、失眠、睡眠过度、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。
儿童
在一项儿童临床试验中，163例癌症患者从首个致吐化疗周期开始前30分钟开始单次静脉输注帕洛诺司琼20μg/kg(最大剂量1.5mg)，用于预防化疗引起的恶心与呕吐。患者平均年龄为8.4岁(范围：2个月至16.9岁)，男性占46%，白人占93%。
报告了以下帕洛诺司琼的不良反应：
· 神经系统：发生率<1%：头痛、头晕、运动障碍。
· 全身：发生率<1%：输液部位疼痛。
· 皮肤：发生率＜1%：过敏性皮炎、皮肤疾病。
该试验在接受帕洛诺司琼长达4个化疗周期的儿童患者中评价了不良反应。
手术后恶心呕吐
表2列举了在国外开展的一项临床2期和二项临床3期的随机安慰剂对照的临床试验结果。受试者诱导麻醉前立即静脉注射0.075mg帕洛诺司琼后发生率≥2%的不良反应。帕洛诺司琼和安慰剂组间不良反应发生率没有统计学差别。其中一些不良反应是由于手术前或手术期间给予其它医学处理而产生的。

表2：预防手术后恶心呕吐临床试验中发生率≥2%的不良反应

不良事件	帕洛诺司琼0.075mg（N=336）	安慰剂 （N=369）
心电图QT间期延长	16（5%）	11（3%）
心动过缓	13（4%）	16（4%）
头痛	11（3%）	14（4%）
便秘	8（2%）	11（3%）

在这些临床试验中，还发生下列发生率较低的不良反应。由于患者在接受帕洛诺司琼治疗的同时，还在手术前后或手术中接受包括麻醉药在内的其他医学处理，因此，研究者认为这些不良反应与帕洛诺司琼的相关性尚不明确。
心血管系统：发生率1%：QT间期延长、窦性心动过缓、心动过速；发生率<1%：血压降低、低血压、高血压、窦性心律失常、室上性期外收缩、全身性水肿、T波降低、血小板计数降低，以上不良反应发生率与安慰剂组无显著差异。
· 皮肤：发生率1%。瘙痒。
· 胃肠道系统：发生率1%：胃肠胀气；发生率<1%：口干、上腹痛、唾液分泌过多、消化不良、腹泻、胃肠动力减退、厌食。
· 全身：发生率<1%：寒战。
· 肝脏：发生率1%：AST和／或ALT升高；发生率<1%：肝酶升高。
· 代谢：发生率<1%：低钾血症、厌食。
· 神经系统：发生率<1%：头晕。
· 呼吸系统：发生率<1%：肺通气不足、喉头痉挛。
· 泌尿系统：发生率1%：尿潴留。
上市后经验
帕洛诺司琼批准后使用期间确认了以下不良反应。由于这些不良反应来自数量未知人群的自发报告，因此通常无法准确估算其发生率或确定其与药物暴露的因果关系。
在使用帕洛诺司琼0.25 mg预防化疗引起的恶心与呕吐的上市后经验中，曾报告了十分罕见(<1/10,000)的超敏反应病例，包括过敏反应和过敏性休克及注射部位反应(灼热、硬结、不适和疼痛)。
【禁　　忌】
禁用于已知对帕洛诺司琼或本品中任何组分过敏的患者，详见【成份】。
【注意事项】
本品不宜与其他药物混合。输液前和输液后应使用生理盐水冲洗输液管路。给药前应目视检查其中是否含有可见的颗粒物，是否变色。丢弃未使用的部分。
超敏反应
无论既往是否对其他5-HT_3受体拮抗剂存在超敏反应，使用帕洛诺司琼时皆有可能发生超敏反应包括过敏反应。
5-羟色胺综合征
曾有过接受5-HT_3受体拮抗剂治疗的患者发生5-羟色胺综合征的报告。多数报告与联合使用5-羟色胺能药物(例如，选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺－去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)、单胺氧化酶抑制剂、米氮平、芬太尼、锂剂、曲马多和亚甲蓝静脉注射剂）相关。一些报告的病例是致死的。还报告了另一种5-HT_3受体拮抗剂单药过量时发生的5-羟色胺综合征。与使用5-HT_3受体拮抗剂有关的5-羟色胺综合征多数发生在麻醉后监护治疗室或输液中心。
与5-羟色胺综合征相关的综合征可能包括以下体征与症状的组合：精神状态改变(例如，兴奋、幻觉、谵妄和昏迷)、自主神经不稳定(例如，心动过速、血压不稳定、头晕、出汗、潮红、高热)、神经肌肉症状(例如，震颤、强直、肌阵挛、反射亢进、失调)、癫痫发作。伴或不伴胃肠症状(例如，恶心、呕吐、腹泻)。应监测患者是否出现5-羟色胺综合征，尤其是帕洛诺司琼与其他5-羟色胺能药物联合用药时。当出现5-羟色胺综合征症状时，停用帕洛诺司琼并给予支持性治疗。应告知患者其所面临的5-羟色胺综合征风险升高，尤其是当帕洛诺司琼与其他5-羟色胺能药物联合用药时。
对QT间期的影响
在成年男性和女性中开展了一项双盲、随机、平行、安慰剂和阳性对照(莫西沙星）试验，评价了帕洛诺司琼对QTc间期的影响。该试验旨在评价221例健康受试者单次静脉给药0.25、0.75或2.25mg帕洛诺司琼后对ECG的影响。研究显示，直至剂量高达2.25mg，均未见对任何ECG间期包括QTc持续时间(心脏复极化）产生显著影响。
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_3受体拮抗剂使用信息，对于患有或可能发展为心脏传导间期延长的病人，尤其是已有QTc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、先天性长QT间期综合征患者、服用抗心率失常药物或其它药物可导致QT间期延长的患者，和给予累计高剂量蒽环类药物治疗者。

四川海汇药业有限公司 药品上市许可持有人
扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司 受托生产

帕依®

盐酸帕洛诺司琼注射液说明书

扬子江®

【孕妇及哺乳期妇女用药】
妊娠
尚未在妊娠期妇女中使用帕洛诺司琼开展充分的随机对照临床研究。
妊娠大鼠、妊娠兔器官形成期经口给药剂量为60mg/kg/d(按体表面积计算，分别约为人推荐静脉注射剂量的1894倍、3789倍）时，对大鼠、兔的胚胎－胎仔发育均未见影响。由于动物生殖研究未必足能够预测人体的反应，因此只有当明确需要时，帕洛诺司琼才可用于妊娠期。
哺乳期
尚不知晓帕洛诺司琼是否通过乳汁分泌。鉴于诸多药物经人乳排泄，乳儿可能出现严重不良反应，且在大鼠致癌性研究中帕洛诺司琼表现出潜在致癌作用，因此，应在考虑药物对哺乳期妇女的重要性后，决定是否停止哺乳或停止用药。
【儿童用药】
目前已经确立了帕洛诺司琼在1个月至17岁以下儿童患者中预防首个和重复致吐化疗(含高度致吐化疗）疗程引起的恶心与呕吐的安全性与有效性。一项临床试验支持了帕洛诺司琼在儿童患者中的使用，该试验中165例2个月至17岁以下的儿童患者被随机分配接受单剂帕洛诺司琼20μg/kg(最大剂量1.5mg)，受试者在致吐化疗开始前30分钟静脉输注帕洛诺司琼。尽管本研究显示儿童患者在预防化疗引起的恶心与呕吐时所需的帕洛诺司琼剂量高于成人，但是其安全性特征与在成人中确立的特征一致。
尚未确立帕洛诺司琼在新生儿(不满1个月）中的安全性和有效性。
【老年用药】
群体药代动力学分析显示，在≥65岁癌症患者和较年轻患者(18-64岁）之间，帕洛诺司琼的药代动力学没有差异。帕洛诺司琼在1374例成年癌症患者的临床研究中，其中316例(23%)≥65岁，71例(5%)≥75岁，在这些受试者与较年轻受试者之间，安全性或有效性总体没有差异，但不能排除一些老年个体更为敏感。老年患者无需调整剂量或特殊监护。
【药物相互作用】
帕洛诺司琼经肾排泄和代谢途径从体内清除，其中后者由多种CYP酶介导。体外研究进一步表明，帕洛诺司琼对CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1和CYP3A4/5(未研究CYP2C19）没有抑制作用，且对CYP1A2、CYP2D6或CYP3A4/5的活性没有诱导作用。因此，使用帕洛诺司琼治疗时发生具有临床意义的药物相互作用的可能性很低。
联合使用5-HT_3受体拮抗剂和其他5-羟色胺能药物(包括选择性5-羟色胺再摄取抑制剂[SSRI]、5-羟色胺－去甲肾上腺素再摄取抑制剂[SNRI]），曾报告过5-羟色胺综合征(包括精神状态改变、自主神经不稳定及神经肌肉症状)。
健康受试者同时接受0.25mg帕洛诺司琼注射液与20mg地塞米松注射液给药时，未见两者发生药代动力学上的药物相互作用。
在健康受试者中开展了一项药物相互作用研究，受试者第1天静脉推注帕洛诺司琼0.25mg并口服阿瑞匹坦3天(125mg/80mg/80mg)，帕洛诺司琼的药代动力学没有发生显著改变(AUC：无变化，C_{max}：增加15%)。
在健康受试者中单次静脉给予帕洛诺司琼0.75mg，稳定期口服甲氧氯普胺(每天四次，每次10mg)，结果显示未发生明显的药代动力学相互作用。
在对照临床试验中，皮质类固醇、镇痛药、止吐／止恶心药，解痉药及抗胆碱能药可安全地与帕洛诺司琼同时给药。
在鼠肿瘤模型中，帕洛诺司琼对5种供试化疗治疗药物(顺铂、环磷酰胺、阿糖胞苷、多柔比星和丝裂霉素C）的抗肿瘤活性无抑制作用。
【药物过量】
帕洛诺司琼尚无解毒药。帕洛诺司琼过量时应给予支持治疗。
在剂量探索研究中，50例成年癌症患者接受90μg/kg(相当于6mg固定剂量）剂量的帕洛诺司琼，该剂量约为推荐剂量(0.25mg）的25倍。该剂量组的不良事件发生率类似于其他剂量组。未见剂量－效应关系。
尚未开展透析研究，然而，由于分布容积较大，所以透析不太可能有效治疗本品过量。大鼠和小鼠单次静脉接受30mg/kg剂量(基于体表面积计，大鼠和小鼠的剂量分别为人用剂量的947倍和474倍）的帕洛诺司琼后死亡。主要毒性体征为惊厥、喘息、苍白、发丝和虚脱。
【药理毒理】
药理作用
帕洛诺司琼为亲和力较强的5-HT_3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_3受体位于延髓最后区的催吐化疗感受区中央和外周迷走神经末梢。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_3受体，产生呕吐反射。
术后恶心和呕吐可能是由中枢神经系统和胃肠道系统级联释放5-HT促发的，大多数病人经历过手术后的恶心呕吐，外科手术和麻醉相关因素也会影响术后恶心和呕吐，已经证实5-HT_3受体可以选择性参与呕吐反应。
毒理研究
遗传毒性：
帕洛诺司琼Ames试验、中国仓鼠卵巢细胞正向突变试验、体外肝细胞程序外DNA合成(UDS）试验和小鼠微核试验结果均为阴性。帕洛诺司琼中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验结果阳性。
生殖毒性：
大鼠经口给药剂量为60mg/kg/d(按体表面积计算，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行为均未见影响。妊娠大鼠、妊娠兔器官形成期经口给药剂量为60mg/kg/d(按体表面积计算，分别约为人推荐静脉注射剂量的1894倍、3789倍）时，对大鼠、兔的胚胎－胎仔发育均未见影响。
致癌性：
CD-1小鼠104周致癌性试验中，经口给予帕洛诺司琼10、30和60mg/kg/d，结果显示帕洛诺司琼无致癌性，最高剂量的系统暴露量(血浆AUC）约为人推荐静脉给药剂量(0.25mg）时暴露量(AUC）的150-289倍。
SD大鼠104周致癌性试验中，雄性大鼠和雌性大鼠分别经口给予帕洛诺司琼15、30、60mg/kg/d和15、45、90mg/kg/d，最高给药剂量的系统暴露量(血浆AUC）约为人推荐给药剂量下暴露量的137-308倍。结果可见雄性大鼠良性胃上腺嗜铬细胞瘤、良性与恶性混合嗜铬细胞瘤发生率升高，胰腺胰岛细胞腺瘤及混合型腺瘤与肿瘤、垂体瘤发生率升高；雌性大鼠可见肝细胞腺瘤和肿瘤、甲状腺C-细胞腺瘤、混合型腺瘤与肿瘤发生率升高。
【药代动力学】
健康受试者与癌症患者静脉接受帕洛诺司琼给药后，随着药物在体内缓慢消除，血药浓度开始下降。健康受试者与癌症患者中，在0.3-90μg/kg剂量范围内，平均最大血药浓度(C_{max}）和药时曲线下面积($AUC_{0-\infty}$）与剂量大致成比例。6例癌症患者单次静脉接受3μg/kg(或0.21mg/70kg）帕洛诺司琼后，估计平均(±SD）最大血药浓度为5630±5480ng/L，平均AUC为35.8±20.9 h·μg/L。
11例癌症患者静脉接受0.25mg帕洛诺司琼，隔日一次，共3次。第1天至第5天血浆中帕洛诺司琼的浓度平均增加42±34%。12例健康受试者每日一次静脉接受0.25mg帕洛诺司琼，给药3天，第1天至第3天血浆中帕洛诺司琼的浓度平均(±SD）增加110±45%。
手术患者(接受经腹或经阴道子宫切除术）静脉注射帕洛诺司琼后，药代动力学特点与肿瘤患者相似。
分布
帕洛诺司琼的分布容积约为8.3±2.5L/kg，与血浆蛋白的结合率约为62%。
代谢
帕洛诺司琼经多种途径消除，其中约50%代谢形成两种主要代谢产物：N-氧化物－帕洛诺司琼和6-S-羟基帕洛诺司琼。每种代谢物的活性不足帕洛诺司琼所发挥的5-HT_3受体拮抗活性的1%。体外代谢研究表明，帕洛诺司琼的主要代谢酶为CYP2D6，其次为CYP3A4和CYP1A2。然而，CYP2D6底物在弱代谢者和强代谢者中的临床药代动力学参数并无显著差异。
消除
单次静脉给予10μg/kg[14C]－帕洛诺司琼后，约80%的剂量可在144小时内从尿液中回收，其中，帕洛诺司琼约占给药剂量的40%。在健康受试者中，帕洛诺司琼的总体清除率为0.160±0.035L/h/kg，肾清除率为0.067±0.018L/h/kg。平均终末消除半衰期约为40小时。
特殊人群中的药代动力学
儿童患者
帕洛诺司琼单次静脉给药的药代动力学数据来自一个接受10μg/kg或20μg/kg剂量给药的儿童癌症患者亚组。当剂量从10μg/kg增至20μg/kg时，观察到平均AUC呈剂量比例增加。单次静脉输注20μg/kg剂量时，15分钟输液结束时报告的最大血药浓度(CT）在所有年龄组间的变异很大，在＜6岁患者中的最大浓度低于年纪较大的患者。受试者接受20μg/kg剂量的帕洛诺司琼后，全年龄组的中位半衰期为29.5小时，在各年龄组的范围约20-30小时。
12-17岁患者的总体清除率(L/h/kg）类似于健康成人。如以L/kg计，分布容积没有明显差异。

表3：儿童癌症患者静脉输注帕洛诺司琼20μg/kg 15分钟后的药代动力学参数

药代动力学参数[a]	儿童年龄组别			
	<2岁	2-6岁以下	6-12岁以下	12-17岁以下
	N=12	N=42	N=38	N=44
C_T[b], ng/L	9025 (197)	9414 (252)	16275 (203)	11831 (176)
		N=5	N=7	N=10
$AUC_{0-\infty}$, h·μg/L		103.5 (40.4)	98.7 (47.7)	124.5 (19.1)
	N=6	**N=14**	**N=13**	**N=19**
清除率[c], L/h/kg	0.31 (34.7)	0.23 (51.3)	0.19 (46.8)	0.16 (27.8)
Vss[c], L/kg	6.08 (36.5)	5.29 (57.8)	6.26 (40.0)	6.20 (29.0)

a　除$t_{1/2}$为中位值外，其余皆为几何平均值(CV)。
b　C_T为历时15分钟的输液结束时血浆中的帕洛诺司琼浓度。
c　从10与20μg/kg计算得出的清除率和V_{ss}，并根据体重进行了调整
老年患者
群体药代动力学分析显示，在≥65岁癌症患者和较年轻患者(18-64岁）之间，帕洛诺司琼的药代动力学没有差异。老年患者无需调整剂量。
不同种族
对24名日本健康志愿者进行了药代动力学研究，静脉给予3-90μg/kg剂量范围的帕洛诺司琼，其全身清除率比白种人高25%。但不需要调整剂量，黑种人帕洛诺司琼药代动力学研究尚不充分。
肾损伤患者
轻度至中度肾损伤对帕洛诺司琼的药代动力学没有显著影响。重度肾损伤受试者的系统暴露量比健康受试者增加约28%。任何程度的肾损伤患者均无需调整剂量。
肝损伤患者
与健康受试者相比，肝损伤不会显著影响帕洛诺司琼的总体清除率。任何程度的肝损伤患者均无需调整剂量。
【贮　　藏】
遮光，10-30℃密闭保存。
【包　　装】
中硼硅玻璃安瓿。1支／盒，5支／盒。
【有 效 期】
24个月
【执行标准】
国家药品监督管理局标准 YBH11112021
【批准文号】
国药准字H20213728
【药品上市许可持有人】
企业名称：四川海汇药业有限公司
注册地址：中国(四川）自由贸易试验区成都市双流区西航港大道中四段2899号
邮政编码：610200
电话号码：400-988-1999
传真号码：028-65790999
网　　址：www.yangzijiang.com
【受托生产企业】
企业名称：扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司
生产地址：四川省成都市都江堰市彩虹大道南段802号
邮政编码：611830
质量咨询电话：400-988-1999
传真号码：028-87229666
网　　址：www.schairong.com

四川海汇药业有限公司 药品上市许可持有人
扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司 受托生产

30mm

尺寸：19×15cm 识别码：169 #