

嘔克明注射劑
OKmilon Injection
<span></span>
【主成分】
Each mL contains: <div> <div><div>Palonosetron hydrochloride .....0.056 mg</div></div> <div>(eq. to palonosetron.....0.05 mg)</div> </div>

【賦形劑】
Mannitol、sodium acetate trihydrate、water for injection、hydrochloric acid 和 sodium hydroxide。

【適應症】
成人
預防化學療法引起之噁心和嘔吐。
<div><ul style="list-style-type: none"><li>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。</li><li>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。</li></ul></div>

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。

【用法用量】依文獻記載

**本藥限由醫師使用。**

**建議用量：**

成人

在開始化學治療約 30 分鐘前，靜脈注射超過 30 秒，投與單一劑量 0.25 mg。

兒童與青少年(1 個月大至 17 歲)

在開始化學治療約 30 分鐘前投與單一劑量 20 mcg/kg (最大劑量不可超過 1500 mcg)，靜脈輸注時間須超過 15 分鐘。

**用法：**

本品僅供靜脈注射用，不應與其他藥物混合。投與本品之前與之後均須用生理食鹽水沖洗輸注管線(infusion line)。

非經腸胃道投與之藥物，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。

【禁忌症】依文獻記載
忌用於已知對本品或其任何成分過敏之病患。請參閱「副作用」。
【警告與注意事項】依文獻記載
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：心悸過速、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。

【副作用】依文獻記載
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 位成人病患投與 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。Palonosetron 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。

<b>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</b>			
症狀	靜脈注射 palonosetron 0.25 mg (N=633)	靜脈注射 ondansetron 32 mg (N=410)	靜脈注射 dolasetron 100 mg (N=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 名受試者在投與將近 0.75 mg 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 mcg/kg 的病患；另一位則是在一項藥物動力學研究中以靜脈投與 0.75 mg 的健康受試者。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 Palonosetron 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 Palonosetron 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、腹瀉、口乾、打嗝及氣脹(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，於第一化療週期開始治療約30分鐘前，靜脈輸注投與單一劑量palonosetron 20 mcg/kg (最大劑量不可超過1.5

mg)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Palonosetron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(<1/10000)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。

**【藥物交互作用】**依文獻記載
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產生临床上重要之藥物交互作用的可能性很低。併用5-HT<sub>3</sub>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(SSIRs)、正腎上腺素再回收抑制劑(SNRIs)。請參考警告與注意事項。在健康受試者靜脈注射palonosetron 0.25 mg及dexamethasone 20 mg，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靜脈輸注投與palonosetron 0.25 mg及在第三天口服投與aprepitant (125 mg/80 mg/80 mg)，palonosetron的藥物動力學沒有顯著改變(AUC：沒變，C<sub>max</sub>：增加15%)。在一個健康受試者單一劑量靜脈投與palonosetron 0.75 mg，並穩定口服metoclopramide 10 mg (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，Palonosetron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。

**【特殊族群使用】**依文獻記載
**懷孕**
致畸性作用：B類。
**風險摘要：**
在懷孕婦女身上Palonosetron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與palonosetron的動物生殖試驗，劑量高達人類建議靜脈授予的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，Palonosetron只有確認須要時才可使用。

**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與palonosetron高達60 mg/kg/day (約為根據體表面積所計算之人類建議靜脈投與劑量的1894倍)或在懷孕兔子的器官形成期以口服投與palonosetron高達60 mg/kg/day (約為根據體表面積所計算之人類建議靜脈投與劑量的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Palonosetron是否存在乳汁中。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**

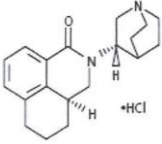
在一項有165位2個月大至17歲以下兒童與青少年癌症病患的臨床試驗，於開始致嘔性化學療法治療約30分鐘前，隨機靜脈輸注投與單一劑量palonosetron 20 mcg/kg (最大劑量不可超過1.5 mg)(參見臨床試驗)。這個

試驗證明兒童與青少年癌症病患較成人病患須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(參見副作用)。
**在新生兒(小於1個月)-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，不須調整劑量。
**種族**
以24名健康的日本受試者投與palonosetron 3~90 mcg/kg，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，不須要調整劑量。黑人的藥物動力學分析數據則尚未完成。

**【過量】**依文獻記載
目前沒有Palonosetron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palonosetron 90 mcg/kg (相當於6 mg固定劑量)。此一劑量約為建議劑量0.25 mg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。靜脈投與palonosetron單一劑量30 mg/kg (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(gasping)、蒼白、發紺和虛脫。

【簡述】
Palonosetron Injection (palonosetron hydrochloride)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-1Hbenz[de]isoquinoline hydrochloride。分子式為C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O·HCl，分子量为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。Palonosetron Injection是一種供靜脈投與的無菌、清澈、無色、非熱原性的等張緩衝溶液。本品為預充式注射針筒，每一支針筒含有0.28 mg的palonosetron hydrochloride (相當於0.25 mg palonosetron)，賦形劑：mannitol、sodium acetate trihydrate、water for injection、hydrochloric acid、sodium hydroxide及水供靜脈投與。溶液pH值為6.3至7.3。

【臨床藥理學】依文獻記載
作用機制
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QTc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，單一劑量靜脈注射投與0.25、0.75或2.25 mg palonosetron，以評估對心電圖的影響。此試驗證明，在劑量高達2.25 mg時，對任何心電圖間隔，包括QTc間隔(心臟再極化cariac repolarization)無顯著影響。

**藥物動力學**

健康的受試者和癌症病患投與 palonosetron 後，血漿濃度隨著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，投與劑量範圍在 0.3~ 90 mcg/kg 時，其平均最大血漿濃度(C<sub>max</sub>)和濃度-時間曲線下的面積(AUC<sub>0-∞</sub>)與劑量成正比。追蹤以靜脈投與單一劑量 3 mcg/kg (或 0.21 mg/70 kg) palonosetron 的六名癌症病患，其平均(±標準偏差 SD)最高血漿濃度約為 5630±5480 ng/L，而平均 AUC 為 35.8±20.9 h· mcg/L。

追蹤以一天一次，每隔一天靜脈投與 palonosetron 0.25 mg，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±34%。

追蹤以靜脈投與 palonosetron 0.25 mg 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(±標準偏差 SD)增加 110±45%。

**分佈**

Palonosetron 的分佈體積約為 8.3±2.5 L/kg。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**

以靜脈投與單一劑量為 10 mcg/kg 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%的投與劑量仍為 palonosetron。在健康受試者的全身廓清率為 0.160±0.035 L/h/kg，而腎臟廓清率為 0.067±0.018 L/h/kg。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 palonosetron 10 mcg/kg 或 20 mcg/kg 的藥物動力學數據顯示，當劑量從 10 mcg/kg 增加至 20 mcg/kg，平均 AUC 與劑量成比例增加。

單一劑量靜脈輸注 palonosetron，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 mcg/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 palonosetron 20 mcg/kg 輸注超過 15 分鐘的藥物動力學參數

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 mg/kg/day 和 15、45 和 90 mg/kg/day 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絡細胞瘤與合併良性及惡性嗜絡細胞瘤的發生率，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)-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 mg/kg/day的 palonosetron (約為根據體表面積所計算之人類建議靜脈投與劑量的 1894 倍)對於雄性與雌性大白鼠的生育繁殖能力沒有影響。

**【臨床試驗】** 依文獻記載 **成人化學療法所引發的噁心與嘔吐**

三個第三期臨床試驗和一個第二期臨床試驗，曾研究以靜脈投與單一劑量的 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與化學療法藥劑後，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 ≤50 mg/m<sup>2</sup>，cyclophosphamide <1500 mg/m<sup>2</sup>，doxorubicin >25 mg/ m<sup>2</sup>，epirubicin、irinotecan 和 methotrexate >250 mg/m<sup>2</sup> 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 palonosetron 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與腎上腺皮質類固醇，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 0.3-90 mcg/kg (相當於小於 0.1-6 mg 固定劑量)之間的 palonosetron，對於接受高度致嘔性化學療法藥物(cisplatin ≥70 mg/m<sup>2</sup> 或 cyclophosphamide >1100 mg/m<sup>2</sup>)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與。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 mg。

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 ≥ 60 mg/m<sup>2</sup>，cyclophosphamide >1500 mg/m<sup>2</sup> 和 dacarbazine 等高度致嘔性化學療法前 30 分鐘以靜脈注射單一劑置之 palonosetron 和 ondansetron 的結果(研究三)。67%的病患在化學治療前，曾預防性地同時投與腎上腺皮質類固醇。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，Palonosetron 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 palonosetron 減比較組 <sup>c</sup>
中度致嘔性	1	靜脈注射 palonosetron 0.25 mg	189	81	0.009	[2%, 23%]
		靜脈注射 ondansetron 32 mg	185	69		
		靜脈注射 palonosetron 0.25 mg	189	63		
	靜脈注射 dolasetron 100 mg	191	53			
	靜脈注射 palonosetron 0.25 mg	223	59	NS	[-9%, 13%]	
	高度致嘔性	3	靜脈注射 palonosetron 0.25 mg	223	59	NS

		靜脈注射 ondansetron 32 mg	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 α=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 palonosetron 與比較組之間的非次等性。

這些研究顯示 palonosetron 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 palonosetron 減比較組 <sup>c</sup>
中度致嘔性	1	靜脈注射 palonosetron 0.25 mg	189	74	<0.001	[8%, 30%]
		靜脈注射 ondansetron 32 mg	185	55		
	2	靜脈注射 palonosetron 0.25 mg	189	54	0.004	[3%, 27%]
		靜脈注射 dolasetron 100 mg	191	39		

<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 α=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 palonosetron 與比較組之間的非次等性。

這些研究顯示 palonosetron 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 palonosetron 減比較組 <sup>c</sup>
中度致嘔性	1	靜脈注射 palonosetron 0.25 mg	189	69	<0.001	[7%, 31%]
		靜脈注射 ondansetron 32 mg	185	50		
		靜脈注射 palonosetron 0.25 mg	189	46		
	靜脈注射 dolasetron 100 mg	191	34			
	2	靜脈注射 palonosetron 0.25 mg	189	46		
			靜脈注射 dolasetron 100 mg	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 α=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 palonosetron 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，palonosetron 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與 palonosetron 20 mcg/kg (最大劑量不可超過 1.5 mg)(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，靜脈注射投與 0.15 mg/kg ondansetron (在第一劑 ondansetron 4 至 8 小時之後，接著輸注 0.15 mg/kg ondansetron，最大劑量不可超過 32 mg)。

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。

以靜脈投與 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 ondansetron 的完全反應率差異的 97.5%的信賴區間之下限須大於-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 palonosetron 20 mcg/kg (最大劑量不可超過 1.5 mg)，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 Palonosetron 20 mcg/kg (N=165)	靜脈投與 ondansetron 0.15 mg/kg × 3 (N=162)	97.5%信賴區間 Palonosetron 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。當病患投與 Palonosetron 低於建議劑量 20 mcg/kg 時，並未符合非次等性(non-inferiority)的要件。

**【包裝／儲存／運輸】**
5 毫升預充式塑膠(cyclo olefin polymer)注射針筒(含橡膠蓋塞)包裝，100 支以下盒裝。本品應儲存於 30°C 以下。避免冷凍及光照。

 <b>南光化學製藥股份有限公司</b>
台灣·台南市新化區全興里中山路1001號、1001-1號
TEL: (06)5984121(代表) FAX: (06)5981845

110620-01

26200000000609

<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 Vss 計算是從 10 mcg/kg 及 20 mcg/kg 以體重調整

**【非臨床毒理學】** 依文獻記載

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 mg/kg/day 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 mg 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