

盐酸帕洛诺司琼胶囊说明书

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：盐酸帕洛诺司琼胶囊

英文名称：Palonosetron Hydrochloride Capsules

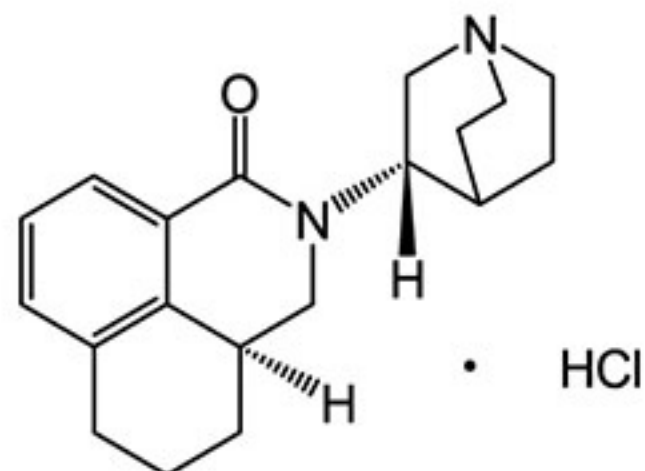
汉语拼音：YansuanPaluonuosiqiongJiaonang

【成份】

本品主要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：C₁₉H₂₄N₂O · HCl

分子量：332.87

【性状】 本品内容物为白色或类白色粉末或颗粒。

【适应症】

预防中度致吐化疗引起的急性恶心、呕吐。

【规格】 0.5mg (按C₁₉H₂₄N₂O计)。

【用法用量】

成人推荐剂量为：化疗前约1小时，单剂量口服本品0.5mg (一粒)。

【不良反应】

据国外临床研究报道：在预防中度致吐化疗引起的恶心和呕吐临床试验中，693例成人患者接受口服0.25mg~0.75mg剂量范围的帕洛诺司琼，发生率≥2%的药物相关不良反应列表如下：

表1：预防化疗引起恶心和呕吐的研究中发生率≥2%的不良反应

不良反应	0.25 mg Oral (N=157)	0.5 mg Oral (N=161)	0.75 mg Oral (N=375)	0.25 mg I.V. (N=163)
头痛	6(3.8%)	6(3.7%)	21(5.6%)	14(8.6%)
便秘	1(0.6%)	1(0.6%)	9(2.4%)	5(3.1%)

下面列出的是发生率较低的不良反应，即接受化疗的成人癌症患者服用帕洛诺司琼胶囊之后发生的，且被认为是与治疗相关的或因果关系不明的不良反应，其中疲劳（发生率1%）是唯一一个发生率≥1%的不良事件。总体上，口服制剂和静脉制剂之间不良反应相似。

血液和淋巴系统：

发生率<1%：贫血。

心血管：

发生率<1%：高血压，瞬时心律失常，一度房室传导阻滞，二度房室传导阻滞，QTc间期延长。

听力与视力：

发生率<1%：运动病。

眼睛：

发生率<1%：眼睛肿胀。

胃肠系统：

发生率<1%：胃炎，恶心，呕吐。

全身：

发生率1%：疲劳；发生率<1%：寒战，发热。

感染：

发生率<1%：鼻窦炎。

肝脏：

发生率<1%：一过性、无症状的胆红素升高。

营养：

发生率<1%：厌食。

骨骼肌肉系统：

发生率<1%：关节僵直，肌痛，肢体疼痛。

神经系统：

发生率<1%：体位性头晕，味觉障碍。

精神系统：

发生率<1%：失眠。

呼吸系统：

发生率<1%：呼吸困难，鼻出血。

皮肤：

发生率<1%：泛发性瘙痒症，红斑，脱发。

【禁忌】

禁用于已知对盐酸帕洛诺司琼或其他5-HT₃受体拮抗剂显示过敏的患者。

【注意事项】

过敏反应可能发生于已对其他5-HT₃受体拮抗剂显示过敏者。静脉注射的帕洛诺司琼上市后过敏反应的报道非常罕见，包括：呼吸困难、支气管痉挛、肿胀/浮肿、红斑、瘙痒、皮疹、荨麻疹。口服帕洛诺司琼未见过敏反应的报道。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

尚未在妊娠期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。鉴于许多药物均经人体乳汁排泄，对乳儿有潜在的严重不良反应，且在大鼠致癌性研究中发现有潜在致癌作用。因此，应充分考虑使用药物的必要性，以决定是否停止哺乳或停止用药。

【儿童用药】

18岁以下的患者使用本品的安全性和有效性尚未经研究确定。

【老年用药】

在一项口服帕洛诺司琼的关键性研究中，成人癌症患者总数中有181名65岁或者65岁以上。由于接受0.5mg剂量帕洛诺司琼的老年患者的人数不足，因此不能推断出任何疗效或安全性方面的结论。

一项交叉研究比较中，口服0.75mg单剂量帕洛诺司琼之后，帕洛诺司琼的系统暴露量（AUC）相似，但是在健康的老年受试者中，与<65岁的受试者比较，≥65岁的受试者的平均C_{max}低15%。因此，老年患者不必调整剂量。

【药物相互作用】

体内帕洛诺司琼通过肾排泄和多种CYP酶参与的代谢两种途径进行消除。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。

健康志愿者单剂量静脉给予0.75mg帕洛诺司琼和稳态口服胃复安（每天4次，每次10mg）的研究中，未发现明显的药代动力学影响。

同时给予抗酸剂美乐事（Maalox®液体30mL），对健康受试者口服0.75mg单剂量帕洛诺司琼胶囊后的吸收或药代动力学没有影响。

临床研究表明，本品口服可安全地与以下药物合用：化疗药，全身性糖皮质激素，止痛剂，包括功能性胃肠道紊乱、酸相关性疾病的胃肠道紊乱用药，以及止吐药。

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）的抗肿瘤活性。

【药物过量】

尚无已知的帕洛诺司琼的解毒剂，因此该药物过量时应使用支持疗法。在帕洛诺司琼剂量探索研究中，33名成人肿瘤患者给予90 μg/kg的剂量（相当于6mg的固定剂量），接近推荐剂量0.5mg的12倍，该剂量组产生的不良反应事件与其它剂量组相似，且未见剂量依赖性。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的手段。大鼠和狗单剂量经口给予帕洛诺司琼的致死剂量分别为500mg/kg和100mg/kg（按体表面积换算，分别相当于人体推荐剂量的7673倍和5115倍），主要中毒症状为惊厥、呼吸费力、流涎。

【药理毒理】

药理作用

帕洛诺司琼为亲和力较强的5-HT₃受体选择性拮抗剂，对其它受体无亲和力或亲和力较低。5-HT₃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-HT₃受体，产生呕吐反射。

毒理作用

致癌性

CD-1小鼠的104周致癌性研究中，动物经口给予10、30、60mg/kg/d的帕洛诺司琼，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系统暴露量（血浆AUC）大约是人推荐口服剂量0.5mg产生暴露量（AUC=49.7 ng·h/mL）的90~173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、90 mg/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）分别为人推荐给药剂量暴露量的82倍和185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/d（按体表面积计算，约为人推荐口服剂量的921倍）时，对雌雄大鼠的生育力和生殖力均无影响。

【药代动力学】

以下来自国外研究文献

吸收

帕洛诺司琼口服给药后吸收良好，绝对生物利用度达97%。健康受试者使用缓冲溶液单剂量口服后，帕洛诺司琼平均峰浓度（C_{max}）和浓度-时间曲线下面积（AUC_{0-∞}）在3.0~80 μg/kg剂量范围内与剂量成正比。

36名健康的男性和女性受试者单剂量口服盐酸帕洛诺司琼胶囊0.5mg后，帕洛诺司琼最大血药浓度（C_{max}）为0.81 ± 1.66ng/mL（平均值±SD），达峰时间（T_{max}）为5.1 ± 1.7小时。女性受试者（n=18）的平均AUC和平均C_{max}分别比男性受试者（n=18）高35%和26%。

12名癌症患者于化疗前1小时单剂量口服帕洛诺司琼0.5mg，C_{max}为0.93 ± 0.34ng/mL，T_{max}为5.1 ± 5.9小时。癌症患者的AUC比健康受试者的AUC高30%。现将癌症患者和健康受试者口服帕洛诺司琼0.5mg单剂量后的平均药代动力学参数进行比较（表2）。

表2：健康受试者和癌症患者口服单剂量盐酸帕洛诺司琼胶囊0.5mg后的平均药代动力学参数¹（±SD）

药代动力学参数	健康受试者 (n=36)	癌症患者 (n=12)
C _{max} (ng/mL)	0.81 ± 0.17	0.93 ± 0.34
T _{max} (h)	5.1 ± 1.7	5.1 ± 5.9
AUC _∞ (ng·h/mL)	38.2 ± 11.7	49.7 ± 12.2
t _{1/2} (h)	37 ± 12	48 ± 19

¹交叉试验比较

高脂肪食物不影响口服帕洛诺司琼的C_{max}和AUC。因此，服用盐酸帕洛诺司琼胶囊可不考虑食物影响。

分布

帕洛诺司琼的表现分布容积约8.3 ± 2.5L/kg，血浆蛋白结合率约62%。

代谢

帕洛诺司琼通过多种途径消除，约50%被代谢成两种主要代谢物：N-氧化-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-HT₃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底物的快代谢者和慢代谢者的临床药代动力学参数无明显差异。

清除

6名健康受试者单剂量口服[¹⁴C]-帕洛诺司琼0.5mg后，总放射物中有85%~93%经尿排泄，5%~8%经粪便排泄。经尿排泄的帕洛诺司琼原型药物约占给药量的40%。服用盐酸帕洛诺司琼胶囊0.5mg的健康受试者中，帕洛诺司琼的终末消除半衰期（t_{1/2}）为37 ± 12小时（平均值±SD），而癌症患者中的消除半衰期（t_{1/2}）为48 ± 19小时。健康受试者单剂量静脉注射约0.75mg帕洛诺司琼后，帕洛诺司琼总体清除率为160 ± 35mL/h/kg（平均值±SD），肾清除率为66.5 ± 18.2mL/h/kg。

老年患者

临床研究结果显示，健康的老年受试者口服0.75mg单剂量帕洛诺司琼之后系统暴露量（AUC）相似，但是≥65岁的受试者较<65岁的受试者的平均C_{max}低15%。因此，老年患者无需调整剂量。

肾损伤患者

轻至中度肾损伤不会显著影响帕洛诺司琼的药代动力学参数。静脉注射帕洛诺司琼后，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，不同程度的肾脏损伤患者均无需调整剂量。尚未在肾终末期疾病受试者中进行帕洛诺司琼的药代动力学研究。

肝损伤患者

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

不同种族

对32名日本健康志愿者进行了药代动力学研究，口服给予3~90 μg/kg剂量范围的帕洛诺司琼，其全身清除率比白种人高26%，但不需要调整剂量。其他种族的帕洛诺司琼药代动力学研究尚不充分。

性别

尽管给予0.5mg单剂量的盐酸帕洛诺司琼胶囊后，女性受试组较男性受试组的系统暴露量高26%~35%，但是无需针对性别调整剂量。

【贮藏】密封，25℃以下干燥处保存。

【包装】双铝（铝箔-聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片）包装。（1）1粒/板，1板/盒；（2）3粒/板，1板/盒；（3）5粒/板，1板/盒；（4）7粒/板，1板/盒；（5）10粒/板，1板/盒。

【有效期】24个月。

【执行标准】国家食品药品监督管理总局标准，YBH01032015。

【批准文号】国药准字H20150029。

【生产企业】

企业名称：正大天晴药业集团股份有限公司

生产地址：江苏省连云港市郁州南路369号

邮政编码：222062

电话号码：0518-85804002

传真号码：0518-85806524

网址：<http://www.cttq.com>