

“ 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】

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。

2.【用法用量】

建議劑量：

成人劑量：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。

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.【注意事項】

過敏症：

對於其他5-HT₃受體拮抗劑過敏的病患可能會產生過敏反應。

QTc間隔：

雖然在第三期臨床實驗中，192名心臟功能受損的病患已安全地接受palonosetron的治療，使用ALOXI治療患有或可能發展成心臟傳導間距（cardiac conduction intervals）延長，尤其是QTc的病患時，應小心謹慎。這些包括患有低鉀血症（hypokalemia）或低鎂血症（hypomagnesemia）的病患、服用利尿劑而可能引發電解質不平衡的病患、先天性QT症候群病患、正在服用抗心律不整藥物或其他導致QT增長之藥物的病患及累積高劑量anthracycline治療法的病患。3個樞紐性實驗，分別測量受試者的基線（baseline）心電圖（ECG）和服用palonosetron或對照藥物24小時後的心電圖。一部分的病患在用藥後15分鐘亦測量其心電圖。QT和QTc間隔發生變化（絕對值>500毫秒或自基線起算變化>60毫秒）的病患比例（<1%）與使用對照藥物發生變化的病患比例相似。

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。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%：欣快的心情（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）。

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

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。

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

致畸胎性試驗（teratology studies）在以口服投予高達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）的大白鼠和以口服投予高達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）的兔子為對象進行，結果並未顯露出生殖功能受損或Palonosetron對胎兒造成傷害的證據。不過，在懷孕婦女身上並沒有進行足夠及控制良好的研究。因為動物生殖試驗無法完全用以預測人類的反應，所以，Palonosetron在懷孕期間，只有確認需要時才可使用。

分娩

正在分娩的病患未曾使用過Palonosetron，因此，對母親和嬰孩的影響仍不得而知。

哺乳的母親

目前仍未知Palonosetron是否會分泌於乳汁中。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。

小兒科使用

目前並沒有在18歲以下的病患所進行之安全性與有效性的研究結果。

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

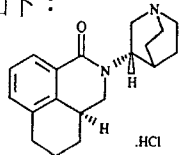
以24名健康的日本受試者投予劑量範圍3~90微克/公斤的Palonosetron，來描述藥物動力學特性。日本人的全身廓清率雖然較白人高出25%，但是，不需要調整劑量。黑人的藥物動力學分析數據則尚未完成。

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（gasping）、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-HT₃）拮抗劑。Palonosetron HCl之化學式為（3a*S*）-2-[(*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1*H*benz[de]isoquinoline hydrochloride。分子式為C₁₉H₂₄N₂O·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，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）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-HT₃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-HT₃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-HT₃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。在臨床實驗中，針對QTc間隔時間的劑量－反應關係並未完整地評估。

藥物動力學

健康的受試者和癌症病患靜脈投予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，投予劑量範圍在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-∞}）與劑量成正比。追蹤以靜脈投予單一劑量為3微克/公斤（或0.21毫克/70公斤）Palonosetron的六名癌症病患，其平均（±標準偏差SD）最高血漿濃度約為5.6±5.5ng/毫升，而平均AUC為35.8±20.9ng·小時/毫升。

追蹤以一天一次，每隔一天靜脈投予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±34%。

追蹤以靜脈投予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（±標準偏差SD）增加110±45%。

分佈

Palonosetron的分佈體積約為8.3±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-HT₃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

以靜脈投予單一劑量為10微公克/公斤的[¹⁴C]-palonosetron後，將近80%的劑量144小時內會出現在尿液中，而接近40%的投予劑量仍為palonosetron。在健康受試者的全身廓清率為160±35毫升/小時/公斤，而腎臟廓清率為66.5±18.2毫升/小時/公斤。平均末端排泄半衰期約為40小時。

特殊族群

請參閱8.【特殊族群使用】

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=29.8ng·小時/毫升）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】

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≤50毫克/m²，cyclophosphamide<1500毫克/m²，doxorubicin>25毫克/m²，epirubicin，irinotecan和methotrexate>250毫克/m²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≥70毫克/m²或cyclophosphamide>1100毫克/m²）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≥60毫克/m²，cyclophosphamide>1500毫克/m²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。

效力結果

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2〕、延遲期（24至120小時）〔表3〕和全程期（0至120小時）〔表4〕被評估。

表2：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 ^a	相對於完整反應之%	p-值 ^b	97.5%信賴區間ALOXI減比較組 ^c
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		

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-HT₃受體拮抗劑更好的臨床療效。

表3：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 ^a	相對於完整反應之%	p-值 ^b	97.5%信賴區間 ALOXI 減比較組 ^c
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		
	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4：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 ^a	相對於完整反應之%	p-值 ^b	97.5%信賴區間 ALOXI 減比較組 ^c
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		

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：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。

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℃以下

允許短期儲存於15-30℃（59-86°F）。

避免冷凍

避免光照。

Bulk manufacture and primary packaging:
廠名：Pierre Fabre, Medicament Production Aquitaine Pharm International
廠址：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：和聯藥業股份有限公司
地 址：台北市敦化北路311號

