

核准日期: 2025年04月01日
修改日期: 2025年05月19日

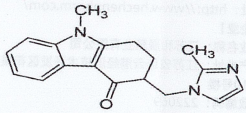


代益舒® 昂丹司琼口服膜说明书

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: 昂丹司琼口服膜
英文名称: Ondansetron Oral Soluble Pellicles
汉语拼音: Angdansiqiong Kourongmo
【性状】
本品为白色或类白色片状薄膜。
【适应症】
预防高致吐性化疗引起的恶心和呕吐
昂丹司琼口服膜可用于预防高致吐性化疗引起的恶心和呕吐, 包括顺铂 $\geq 50\text{mg}/\text{m}^2$ 。
预防中致吐性化疗引起的恶心和呕吐
昂丹司琼口服膜可用于预防初次和反复进行中致吐性化疗引起的恶心和呕吐。
预防放疗引起的恶心和呕吐
昂丹司琼口服膜可用于预防全身放疗、腹部局部高强度放疗、腹部日常放疗引起的恶心和呕吐。
预防手术后恶心和/或呕吐
昂丹司琼口服膜可用于预防手术后的恶心和/或呕吐。与其他的止吐药一样, 不建议对手术后不可能发生恶心呕吐的患者采用常规的预防措施。对于手术后必须避免恶心和/或呕吐的患者, 建议给予昂丹司琼口服膜, 即使术后恶心和/或呕吐的发生率很低。
【规格】
(1) 4mg (2) 8mg
【用法用量】
预防高致吐性化疗引起的恶心和呕吐
成人患者: 在进行高致吐性化疗, 包括顺铂 $\geq 50\text{mg}/\text{m}^2$ 之前30分钟, 建议成人患者口服本品24mg(连续给药3次, 每次8mg)。需在前次给药完全溶解后再次给药。关于单剂量(24mg/day)长期用药的研究尚未开展。
儿科患者: 本品尚未在儿科患者中进行该适应症的安全性和有效性研究。
预防中致吐性化疗引起的恶心和呕吐
成人患者: 建议成人患者每天口服昂丹司琼口服膜2次, 每次8mg。在进行致吐性化疗前30分钟进行第一次给药, 并于第一次给药8小时后再次给药。化疗完成



分子式: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$
分子量: 293.36

辅料: 聚乙烯醇、聚乙二醇1000、安赛蜜、甘油、预胶化淀粉、聚山梨酯80

【性状】

本品为白色或类白色片状薄膜。

【适应症】

预防高致吐性化疗引起的恶心和呕吐
昂丹司琼口服膜可用于预防高致吐性化疗引起的恶心和呕吐, 包括顺铂 $\geq 50\text{mg}/\text{m}^2$ 。
预防中致吐性化疗引起的恶心和呕吐
昂丹司琼口服膜可用于预防初次和反复进行中致吐性化疗引起的恶心和呕吐。
预防放疗引起的恶心和呕吐
昂丹司琼口服膜可用于预防全身放疗、腹部局部高强度放疗、腹部日常放疗引起的恶心和呕吐。
预防手术后恶心和/或呕吐
昂丹司琼口服膜可用于预防手术后的恶心和/或呕吐。与其他的止吐药一样, 不建议对手术后不可能发生恶心呕吐的患者采用常规的预防措施。对于手术后必须避免恶心和/或呕吐的患者, 建议给予昂丹司琼口服膜, 即使术后恶心和/或呕吐的发生率很低。
【规格】
(1) 4mg (2) 8mg
【用法用量】
预防高致吐性化疗引起的恶心和呕吐
成人患者: 在进行高致吐性化疗, 包括顺铂 $\geq 50\text{mg}/\text{m}^2$ 之前30分钟, 建议成人患者口服本品24mg(连续给药3次, 每次8mg)。需在前次给药完全溶解后再次给药。关于单剂量(24mg/day)长期用药的研究尚未开展。
儿科患者: 本品尚未在儿科患者中进行该适应症的准确性和有效性研究。
预防中致吐性化疗引起的恶心和呕吐
成人患者: 建议成人患者每天口服昂丹司琼口服膜2次, 每次8mg。在进行致吐性化疗前30分钟进行第一次给药, 并于第一次给药8小时后再次给药。化疗完成

后1-2天继续口服昂丹司琼口服膜8mg/次, 每天2次(每12小时用药1次)。

儿科患者: 12岁以上的儿科患者用量与成人用量相同。对于4岁-11岁的儿科患者, 昂丹司琼口服膜的用量为3次/天, 4mg/次。在开始进行致吐性化疗前30分钟进行第一次给药, 然后在第一次给药后4小时和8小时分别给药一次。化疗完成后1-2天继续服用昂丹司琼口服膜4mg/次, 3次/天(每隔8小时给药一次)。
预防放疗引起的恶心和呕吐
成人患者: 建议成人患者口服昂丹司琼口服膜8mg/次, 3次/天。对于全身放疗的患者, 每天每次放疗前1-2小时口服本品8mg。对于单次高剂量腹部放疗的患者, 在放疗前1-2小时口服昂丹司琼口服膜8mg, 随后, 在首次给药后每隔8小时用药一次, 直到放疗完成后的1-2天。对于腹部局部日常放疗的患者, 在放疗前1-2小时口服昂丹司琼口服膜8mg, 随后, 在首次给药后每隔8小时用药一次。
儿科患者: 本品尚未在儿科患者中进行该适应症的准确性和有效性研究。
预防手术后恶心和/或呕吐
成人患者: 建议在麻醉诱导前1小时, 推荐成人患者口服昂丹司琼口服膜16mg(分两次给药, 每次8mg)。在前次给予的药物完全溶解后方可进行再次给药。
儿科患者: 本品尚未在儿科患者中进行该适应症的准确性和有效性研究。
特殊人群
肝功能损伤患者:
中重度肝功能损伤患者体内药物清除率降低, 血浆半衰期也显著延长。因此, 这类患者的每天给药量不应超过8mg。
肾功能损伤患者:
无需调整剂量、用药次数和用药途径。
老年人:
对美国和国际临床对照研究中招募的肿瘤化疗或手术引起的恶心呕吐的患者进行亚群分析, 有938名受试者年龄在65岁以上。在这些老年受试者和青年受试者之间, 昂丹司琼的安全性和有效性无显著差异; 而且其它临床研究也未显示老年患者与年轻患者的反应有差异, 但是不能排除一些老年患者具有更高的敏感性。65岁以上的老年患者不需要剂量调整。
儿童:
关于4岁以下儿童患者的剂量信息很少。仅推荐4岁以上儿童患者使用本品预防中致吐性化疗引起的恶心呕吐。下列适应症中儿科患者使用本品的安全性和有效性目前尚未建立: 预防高致吐性化疗引起的恶心呕吐、预防放疗引起的恶心呕吐、预防手术后恶心和/或呕吐。
使用说明:
用手沿着热封线撕开小袋, 并从袋中取出昂丹司琼口服膜, 立即将其置于舌尖上, 约1分钟可溶解。一旦药物完全溶解, 可随着唾液吞服。服用后洗手。
【不良反应】
通过系统器官分类和频率列出下列不良事件。频率定义为: 非常常见($\geq 1/10$)、常见($\geq 1/100 \sim < 1/10$)、不常见

($\geq 1/1000 \sim < 1/100$)、罕见($\geq 1/10,000 \sim < 1/1000$)、非常罕见($< 1/10,000$)。非常罕见中包括个别病例报告。通常从临床试验的资料中确定非常常见、常见和不常见事件。安慰剂组的发生率作为参考。从上市后自发报告资料中确定罕见和非常罕见事件。

根据适应症和药物剂型, 在推荐的标准剂量下, 评估下列不良事件频率。儿童和青少年的不良反应情况与成人相当。

免疫系统疾病
罕见: 速发型过敏反应, 有时为严重的过敏反应。

神经系统疾病
非常常见: 头痛。
不常见: 癫痫发作、运动障碍(包括: 无明确持续性临床后遗症的锥体外系反应, 例如肌张力障碍、动眼神经危象、运动障碍)。
罕见: 在快速静脉给药过程中出现的头晕。

眼部疾病
罕见: 主要发生在静脉给药过程中的一过性视觉障碍(例如, 视力模糊)。非常罕见: 主要发生在静脉给药过程中的一过性失明。
报告的大多数失明病例均在20分钟之内恢复。多数患者接受过顺铂等化疗药物治疗。据报道, 一些一过性失明病例起源于脑皮质。

心脏疾病
不常见: 心律不齐、伴或不伴ST段降低的胸痛、心动过缓。
罕见: QTc延长(包括尖端扭转型室性心动过速)。
未知: 心肌梗死(见【注意事项】)。

血管疾病
常见: 温热或潮热的感觉。
不常见: 低血压。

呼吸、胸部和纵膈疾病
不常见: 呃逆。

胃肠道疾病
常见: 便秘。

肝胆疾病
不常见: 无症状性肝功能检查指标升高。
“这些事件常见于接受顺铂化疗的患者。”

皮肤和皮下组织异常
非常罕见: 中毒性表皮坏死松解症。

儿童人群
儿童和青少年的不良事件特征与成人相当。

【禁忌】
由于昂丹司琼与阿扑吗啡联合用药时有严重低血压和意识丧失的报道, 因此两者不能联合用药。
对昂丹司琼过敏的患者禁用。有报告指出服用昂丹司琼的个别患者出现了过敏反应。

【注意事项】
过敏反应:
对其他选择性5-HT₃受体拮抗剂过敏的患者服用昂丹司琼口服膜可出现过敏反应, 包括过敏症和支气管痉挛。在首次出现过敏反应时应立即停止使用本品。
心电图改变:
昂丹司琼可延长QT间期, 并具有剂量依赖性。上市前已有接受昂丹司琼治疗的患者发生尖端扭转型室性心动过速的个别报告。先天性QT间期延长综合征患者应避免使用昂丹司琼。出现或可能出现QT间期延长的患者应避免服用昂丹司琼, 主要包括电解质紊乱、充血性心力衰竭、缓慢性心律失常或正在服用其他可能导致QT间期延长药物的患者。
血清素综合征:
有报道称5-HT₃受体拮抗剂能引起血清素综合征。大

部分的报道与同时使用5-羟色胺能药物(如选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)、单胺氧化酶抑制剂、米氮平、芬太尼、哌、血马多和静脉注射用甲氨蝶)有关。一些报道的病例是致命的。单独过量使用昂丹司琼也有发生血清素综合征的报道。大部分与5-HT₃受体拮抗剂使用相关的血清素综合征发生在麻醉后监护病房或静脉输液中心。

血清素综合征相关的症状包括: 精神状态的变化(如激动、幻觉、谵妄、昏迷), 自主神经失调(如心动过速、血压波动、头晕、出汗、脸色潮红、发热), 神经肌肉症状(如腱反射亢进、肌阵挛、反射亢进、运动失调), 癫痫发作, 伴或不伴肠道症状(如恶心、呕吐、腹泻)。应监测患者血清素综合征的发生, 特别是同时使用本品和其他5-羟色胺能药物的患者。一旦出现血清素综合征, 患者应暂停使用本品, 并采取支持性的治疗措施。应告知患者血清素综合征的风险增加, 特别是本品与其他5-羟色胺能药物联合使用时。

心脏缺血:
在使用昂丹司琼治疗的病人中曾有心脏缺血的报道。在某些情况下, 主要是在静脉给药期间, 症状在给药后立即出现, 但经及时治疗后会消失。最常见的根本原因似乎是冠状动脉痉挛。因此, 建议病人在口服昂丹司琼后监测是否有心脏缺血的迹象或症状。

进行性肠梗阻和/或胃扩张的掩盖作用:
腹部手术患者或化疗引起肠梗阻的患者服用昂丹司琼口服膜可能会掩盖进行性肠梗阻和/或胃扩张。
对胃肠蠕动的影响:
昂丹司琼口服膜不能刺激胃或小肠蠕动。本品不应该被用于代替替胃肠减压。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
妊娠
一项88467名昂丹司琼妊娠暴露妇女的队列研究显示, 所生子女唇裂的风险增加(每1万名接受治疗的妇女中增加3例, 校正后的相对风险[RR]为1.24, 95%CI为1.03-1.48), 心脏畸形风险没有明显增加。基于上述结果, 不应在怀孕期间使用昂丹司琼。

生育
育龄期女性在使用本品治疗期间和停止本品治疗后两周内使用有效的避孕方法(导致妊娠率低于1%的方法)。

哺乳
产妇若在分娩前后使用本品, 应暂停哺乳。

【儿童用药】
详见【用法用量】项的详细描述。

【老年用药】
详见【用法用量】项的详细描述。

【药物相互作用】
阿扑吗啡:
由于昂丹司琼与阿扑吗啡联合用药时有导致严重低血压和意识丧失的报道, 因此两者不能联合使用。

血清素类药物:
在合并使用5-羟色胺受体拮抗剂和其他血清素药物后有血清素综合征(包括精神状态改变、自主神经失调和神经肌肉症状)的报道。其他血清素药物包括选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)。监测5-羟色胺综合征的出现。如果出现症状, 应停用昂丹司琼并开始支持性治疗。

影响细胞色素P-450的药物:
昂丹司琼本身并不能诱导或抑制肝细胞色素P-450药物代谢系统。由于昂丹司琼是由肝细胞色素P-450药物代谢酶(CYP3A4、CYP2D6、CYP1A2)代谢的, 这些酶的诱导剂或抑制剂可能会改变昂丹司琼的清除, 从而改变昂丹司琼的半衰期。在使用CYP3A4强效诱导剂(如茶苯

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

胺、

卡马西平(利福平)的患者中,昂丹司琼清除率明显提高,昂丹司琼血药浓度降低。然而,根据现有数据,不建议对使用这些药物的患者进行盐酸昂丹司琼剂量调整。

曲马多:

虽然尚未观察到昂丹司琼与曲马多之间的药代动力学相互作用,但2项小型研究的数据表明,这两种药物合用时可增加患者自控的曲马多用量。盐酸昂丹司琼与曲马多同时给药时,要对患者进行监测,以确保充分镇痛。

化疗:

卡莫司汀、依托泊苷和顺铂不影响昂丹司琼的药代动力学。

在76名儿科患者的交叉试验中,静脉注射昂丹司琼没有增加高剂量甲氧氟啶的血药浓度。

替马西泮:

昂丹司琼与替马西泮联合给药时,对替马西泮的药代动力学和药效学无影响。

阿芬太尼和阿曲库铵:

昂丹司琼不会改变由阿芬太尼产生的呼吸抑制作用,也不会改变由阿曲库铵所产生的神经肌肉阻滞的程度。与全身或局部麻醉剂的相互作用尚未被研究。

【药物过量】

尚无针对昂丹司琼过量的特异性解毒剂。如怀疑药物过量,应给予患者合适的支持治疗和对症处理。曾有意外用药达到单次静脉给药最大剂量150mg和一天静脉给药总量252mg,在临床推荐剂量的10倍以上,未出现明显的不良事件。

除了上述不良事件,昂丹司琼过量时还报道了以下不良事件:1例患者在单次静脉给药72mg后出现突然失明(黑蒙症),持续2-3分钟,伴严重便秘。在另1例患者服用48mg盐酸昂丹司琼片剂后出现低血压(虚弱),在输注32mg剂量超过4分钟时,出现了伴有短暂的II度房室传导阻滞的血管神经性反应。这些事件均得到完全恢复。

儿童不慎过量口服昂丹司琼后(估计摄入量超过5mg/kg)有出现血清素综合症的报道。报道的症状包括嗜睡、烦躁、心动过速、呼吸急促、高血压、脸色潮红、瞳孔散大、出汗、肌阵挛性运动、水平性眼球震颤、反射亢进、癫痫发作等。患者需要支持性护理,包括气管插管等,一般在1到2天内完全恢复正常,且无后遗症。

不推荐采用呕吐根治疗本品的用药过量,因为昂丹司琼自身所具有的抗呕吐作用,压根不太可能对患者有效。

【临床药理学】

药代动力学

吸收

昂丹司琼在胃肠道内吸收良好,部分药物经过首过代谢。在禁食状态下,健康受试者(n=46)单次口服8mg的昂丹司琼口服溶液后,血浆浓度1.3小时达到峰值,平均消除半衰期为4.6小时。 C_{max} 和AUC的均值(±标准差)分别为37.28(±14.9) ng/mL和225(±88.1) ng·h/mL。在同一研究中,服用8mg昂丹司琼口服溶液的 C_{max} 和AUC与服用8mg昂丹司琼片剂的 C_{max} 和AUC具有可比性。8mg昂丹司琼口服溶液在有水和无水时服用的系统暴露具有可比性。

在盐酸昂丹司琼片剂的研究中,昂丹司琼的系统暴露不随用药剂量成比例增加。16mg片剂的AUC比8mg片剂外推值高24%。这可能反映了在较高的口服剂量时首过代谢的降低。

食物效应:

当昂丹司琼口服溶液与高脂肪餐同时服用时,其血浆浓度的达峰时间延迟大约1小时,而AUC与禁食状态下的AUC无显著差异。

分布

体外实验中,昂丹司琼的血浆浓度在10-500ng/mL

时,其血浆蛋白结合率为70%-76%。循环系统中的药物同时也分布到了红细胞内。

代谢和排泄

昂丹司琼在人体内广泛代谢,大约5%的放射性剂量以尿液中的母体化合物的形式被回收。在尿中可观察到代谢物。昂丹司琼的主要代谢途径是吡啶环上的羟基化,然后是随后的葡萄糖醛酸或硫酸盐结合。

体外代谢研究表明,昂丹司琼是人肝细胞色素P450酶的底物,包括CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4。在昂丹司琼的代谢转化中,CYP3A4起了主导作用。由于能代谢昂丹司琼的代谢酶的多样性,抑制或丢失一种酶(如CYP2D6基因缺陷)可能被其他所补偿,并且可能导致昂丹司琼清除率的变化不大。虽然有些非共轭代谢物具有药理活性,但未发现血浆中这些代谢物的浓度能显著增强昂丹司琼药理学活性。

特殊人群

老年患者:

与健康受试者相比,年龄超过75岁的老年患者清除率降低,消除半衰期增加。

性别:

盐酸昂丹司琼单剂量给药的药代特征存在性别差异。女性的吸收程度和吸收速度大于男性。女性的清除速度较慢,表观分布容积(体重校正)较小,绝对生物利用度较高,导致血浆昂丹司琼浓度较高。更高的血浆浓度某种程度上可通过男性和女性体重差异来解释。目前尚不清楚这些性别差异是否具有临床意义。

表1 健康男性和女性受试者单次口服盐酸昂丹司琼8mg的药代动力学

年龄-性别(岁)	性别(男/女)	体重均值(Kg)	数量	峰浓度(ng/mL)	达峰时间(h)	平均消除半衰期(h)	平均消除率(L/h/kg)	绝对生物利用度
18-40	M	69	6	26.2	2.0	3.1	0.403	0.483
	F	62.7	5	42.7	1.7	3.5	0.354	0.663
61-74	M	77.5	6	24.1	2.1	4.1	0.384	0.585
	F	60.2	6	52.4	1.9	4.9	0.255	0.643
≥75	M	78.0	5	37.0	2.2	4.5	0.277	0.619
	F	67.6	6	46.1	2.1	6.2	0.249	0.747

表2 健康男性和女性受试者单次口服盐酸昂丹司琼24mg的药代动力学

年龄-性别(岁)	性别(男/女)	体重均值(Kg)	数量	峰浓度(ng/mL)	达峰时间(h)	平均消除半衰期(h)
18-43	M	84.1	8	125.8	1.9	4.7
	F	71.8	8	194.4	1.6	5.8

肝肾功能损伤:

和健康人比较,轻度至中度肝损害患者的清除率降低1/2,平均半衰期延长至11.6小时,而健康人中药物的平均半衰期为5.7小时。在严重肝损害患者(Child-Pugh评分为10分或更高)中,清除率降低1/2至2/3,表观分布容积增加,半衰期延长至20小时。

肾功能损伤:

肾损伤预计不会显著地影响昂丹司琼的总清除率,因为肾清除率仅占总清除率的5%。但在严重肾功能损伤(肌酐清除率<30 mL/min)患者中,昂丹司琼的平均血

浆清除率降低50%左右。清除量的减少是可变的,与半衰期的增加不一致。

药物相互作用研究

CYP3A4诱导剂:细胞色素P450酶诱导剂可能会影响昂丹司琼的清除。在一项16名接受长期CYP3A4诱导剂(卡马西平或苯妥英)治疗的癫痫患者的试验中,观察到了昂丹司琼AUC、 C_{max} 和 $t_{1/2}$ 的降低。说明CYP3A4诱导剂可导致昂丹司琼的清除率显著升高。但这种升高并不被认为具有临床相关性。

化疗药物:卡莫司汀、依托泊苷和顺铂不影响昂丹司琼的药代动力学。

抗酸药:同时使用抗酸药不会改变昂丹司琼的吸收。

【药理毒理】

药理作用

昂丹司琼是一种选择性的5-HT₃受体拮抗剂。虽然昂丹司琼的作用机制尚未完全明确,但其不是多巴胺受体拮抗剂。5-HT₃受体既存在于外周迷走神经末梢,也存在于中枢后区的化学感觉器触发区。尚不能确定昂丹司琼的止吐作用是中枢或外周或二者同时介导。然而,细胞毒性化疗与小肠嗜铬细胞释放5-HT相关。腺苷引起人尿液中5-HIAA(5-羟吲哚乙酸)的排泄增加并引起呕吐。释放的5-HT经由5-HT₃受体激活迷走神经的传入支,触发呕吐反射。动物预先给予5-HT合成抑制剂,或切断双侧腹部迷走神经和内脏大神经,或预先给予5-HT₃受体拮抗剂可预防腺苷引起的呕吐。

毒理研究

遗传毒性:昂丹司琼标准遗传毒试验结果为阴性。

生殖毒性:大鼠经口给予昂丹司琼15mg/kg/天(按体表面积计,约相当于人推荐剂量24mg/天的6倍),对雄性和雌性大鼠生育力或生殖行为未见影响。

在胚胎-胎仔发育毒性试验中,妊娠大鼠和妊娠兔经口给予昂丹司琼分别达15mg/kg/天和30mg/kg/天(按体表面积计,约相当于人推荐剂量24mg/天的6和24倍),未见与昂丹司琼相关的生育力损伤或胎仔损伤。

在围产期毒性试验中,妊娠大鼠于妊娠第17至胎仔出生后第21天经口给予昂丹司琼15mg/kg/天(按体表面积计,约相当于人最大推荐剂量24mg/天的6倍)。除母体体重增长轻微降低外,对妊娠大鼠及其子代的围产期发育(包括F1代的生殖功能)未见影响。

致癌性:小鼠、大鼠经口给药2年的致癌试验中,昂丹司琼的剂量分别达10mg/kg/天、30mg/kg/天(按体表面积计,约相当于人用剂量24mg/天的4倍、6倍),未见致癌作用。

【贮藏】

密封,10-30°C保存。请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

聚酯/铝/聚乙烯药品包装用复合膜、袋,1片/袋,10袋/盒。

【有效期】

24个月。

【执行标准】

YBH05062025

【批准文号】

4mg:国药准字H20253756

8mg:国药准字H20253755

【上市许可持有人】

企业名称:江苏和晨药业有限公司

注册地址:江苏省连云港经济技术开发区花果山大道

567号-10号楼

邮政编码:222069

联系方式:0518-80639661

网址: <http://www.hechenpharm.com/>

【生产企业】

企业名称:江苏和晨药业有限公司

生产地址:江苏省连云港经济技术开发区花果山大道

567号-10号楼

邮政编码:222069

联系方式:0518-80639661