# Zofran ™ TABLETS 4mg
# 卓弗蘭 ™ 膜衣錠 4 毫克

衛署藥輸字第 018583 號
本藥須由醫師處方使用

**【定性及定量組成】**
卓弗蘭膜衣錠 4 mg：每錠含 ondansetron 4 mg (為含兩個水的鹽酸鹽)。

**【劑型】**
卓弗蘭膜衣錠 4 mg：為黃色、橢圓形膜衣錠，一面刻印有 “ Glaxo ”，另一面刻印 “ 4 ” 的字樣。

**臨床特性**
**【適應症】**
細胞毒性化學療法及放射線療法所致之噁心及嘔吐，以及手術引起之噁心、嘔吐。

**【用法用量】**
**- 化學療法及放射線療法所致之噁心及嘔吐 (CINV 與 RINV)**
癌症治療引起嘔吐的可能性根據化學治療的劑量和組合，以及放射線療法的方式而有所不同。用法用量的選擇取決於致吐性的強度。

病患族群
*成人：*
**預防高致吐性化學治療所引起的噁心及嘔吐：**
ZOFRAN 的成人口服建議劑量為 24 mg，係於展開單日高致吐性化學治療 (包含劑量≥ 50 mg/m$^2$ 的 cisplatin) 的 30 分鐘前，投予 6 顆 4 mg 的藥錠。過去未曾針對多日、單次投予 24 mg 的劑量進行相關研究。

**預防中致吐性化學治療所引起的噁心及嘔吐：**
成人口服建議劑量為一天給予兩次、每次各兩顆 4 mg 的 ZOFRAN 藥錠。第 1 劑應於展開致吐性化學治療的 30 分鐘前投予，再於第 1 劑的 8 小時後給予第 2 劑。完成化學治療之後，應每天兩次 (每 12 小時一次)、每次兩顆 4 mg 的 ZOFRAN 藥錠，持續投予 1 到 2 天。

**預防放射治療 (全身放射治療，或對腹部進行的單次高劑量放射治療或每日分次放射治療）所引起的噁心及嘔吐：**
口服建議劑量為一天三次、每次兩顆 4 mg ZOFRAN藥錠。

*針對全身放射治療*，應於每天施行每個放射治療次別 (fraction）的1到2小時前，投予兩顆 4 mg ZOFRAN藥錠。

*針對腹部進行的單次高劑量放射治療*，應於放射治療的1到2小時前投予兩顆 4 mg ZOFRAN藥錠，且接續在第一劑後每8小時投予一次，直到放射治療完成後的1到2天為止。

*針對腹部進行的每日分次放射治療*，應於放射治療的 1 到 2 小時前投予兩顆 4 mg ZOFRAN 藥錠，且接續在第一劑之後每 8 小時投予一次 (在施行放射治療的每一天)。

*孩童與青少年 (6 個月大至 17 歲)：*
**化學療法所致的噁心及嘔吐:**
用於控制化學療法所致的噁心及嘔吐的劑量可依據體表面積 (body surface area，簡稱 BSA) 或體重計算。在針對兒童進行的臨床研究中，*ZOFRAN* 係以 25 至 50 ml 生理食鹽水或其他相容的輸注液稀釋後，以靜脈輸注方式給藥 (*詳見使用與操作說明*)，惟輸注時間不可短於 15 分鐘。

**依體表面積用藥**
*ZOFRAN* 應於即將進行化療之前靜脈注射單劑 5 毫克/m$^2$，靜脈注射劑量不可超過 8 毫克。口服用藥可於 12 小時後開始進行，最多可持續 5 天 (表 1)。不可超過成人劑量。

**表 1：用於控制化學療法所致的噁心及嘔吐時，依據體表面積的用藥方式 (6 個月大至 17 歲)**

| BSA | 第 1 天 | 第 2-6 天 |
|---|---|---|
| < 0.6 m$^2$ | 5 毫克/m$^2$ 靜脈注射+<br>12 小時後給予 2 毫克糖漿 | 2 毫克糖漿<br>每 12 小時一次 |
| ≥ 0.6 m$^2$ 至<br>≤ 1.2 m$^2$ | 5 毫克/m$^2$ 靜脈注射+<br>12 小時後給予 4 毫克糖漿或錠劑 | 4 毫克糖漿或錠劑<br>每 12 小時一次 |
| > 1.2 m$^2$ | 5 毫克/m$^2$ 靜脈注射或 8 毫克靜脈注射+<br>12 小時後給予 8 毫克糖漿或錠劑 | 8 毫克糖漿或錠劑<br>每 12 小時一次 |

**依體重用藥**
*ZOFRAN* 應於即將進行化療之前靜脈注射單劑 0.15 毫克/公斤，靜脈注射劑量不可超過 8 毫克。第 1 天時，可另外靜脈注射兩劑，每劑相隔 4 小時。口服用藥可於 12 小時後開始進行，最多可持續 5 天 (表 2)。每日劑量不可超過成人劑量。

**表 2：用於控制化學療法所致的噁心及嘔吐時，依據體重的用藥方式 (6 個月大至 17 歲)**

| 體重 | 第 1 天 | 第 2-6 天 |
|---|---|---|
| ≤ 10 公斤 | 最多 3 劑 0.15 毫克/公斤<br>每 4 小時一次 | 2 毫克糖漿<br>每 12 小時一次 |
| > 10 公斤 | 最多 3 劑 0.15 毫克/公斤<br>每 4 小時一次 | 4 毫克糖漿或錠劑<br>每 12 小時一次 |

*老年患者：*
卓弗蘭用於 65 歲以上的老年人，耐受性良好，因此不需改變劑量、投藥次數或投與途徑。

*腎功能損害者：*
無須改變劑量、投藥次數或投與途徑。

*肝功能損害者：*
對於中度或重度肝功能損害者，卓弗蘭的清除率會明顯降低，而且其血清半衰期會明顯延長，對於這類患者每日靜脈注射或口服的劑量不可超過 8 mg。

*金雀花素 (Sparteine)/ Debrisoquine 代謝不良之患者：*
對歸類為金雀花素及 debrisoquine 代謝不良之患者使用時，ondansetron 的清除半衰期不會改變。因此，這類病患重複用藥時所產生的藥物暴露量，與一般族群並無差異。不需要改變每日劑量或給藥頻率。

**- 手術引起之噁心、嘔吐 (PONV)**
*成人：*
為預防手術後之噁心、嘔吐，在麻醉前 1 小時投與口服卓弗蘭 16 mg，也可以 4 mg 單一劑量緩慢靜脈注射用於麻醉誘導期。

對於已發生的手術引起之噁心、嘔吐，建議用注射投予方式治療。

*孩童與青少年 (1 個月大至 17 歲)：*
目前尚無針對小孩執行預防或治療手術引起之噁心、嘔吐且使用口服給藥之臨床試驗。建議使用緩慢靜脈注射投予（時間不少於 30 秒)。

*老年患者：*
卓弗蘭用於 65 歲的老年人，耐受性良好，因此不需改變劑量、投藥次數或投與途徑。

*腎功能損害者：*
無須改變劑量、投藥次數或投與途徑。

*肝功能損害者：*
對於中度或重度肝功能損害者，卓弗蘭的清除率會明顯降低，而且其血清半衰期會明顯延長，對於這類患者每日靜脈注射或口服的劑量不可超過 8 mg。

*金雀花素 (Sparteine)/ Debrisoquine 代謝不良之患者：*
對歸類為金雀花素及 debrisoquine 代謝不良之患者使用時，ondansetron 的清除半衰期不會改變。因此，這類病患重複用藥時所產生的藥物暴露量，與一般族群並無差異。不需要改變每日劑量或給藥頻率。

**【禁忌症】**
**基於當 ondansetron 與 apomorphine hydrochloride 併用時，有出現嚴重低血壓及失去意識的報告，本品禁止與 apomorphine 合併使用。**

**對製劑中任何成分過敏者禁用。**

**【警語及注意事項】**
**目前已有報告指出，對於其他選擇性 5HT$_3$ 接受體的拮抗劑會過敏的患者對此藥也會出現過敏反應。**

**Ondansetron 會延長 QT 間隔，且具有劑量相關性 (詳見*藥效學作用*)。此外，當病患使用 ondansetron，曾有多型性心室心率不整 (Torsades de Pointes) 的上市後案例報告出現。應避免在先天性 QT 延長症候群患者使用 ondansetron。對於已有或可能出現 QTc 延長的病患 (包括電解質異常[如低血鉀症、低血鎂症]、充血性心衰竭、緩脈性心律不整、或正在服用其他可能導致 QT 延長或電解質異常之藥物的病患)，使用 ondansetron 時應謹慎，且應監測心電圖。**

**在使用 ondansetron 之前，務必先矯正低血鉀症與低血鎂症。**

**<u>血清素症候群</u>**
**5-HT$_3$ 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 及靜脈注甲基藍「methylene blue」)。其中包含死亡案例。單獨使用 5-HT$_3$ 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$_3$ 受體拮抗劑相關之血清素症候群案例報告多數發生於恢復室或輸液中心。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：心搏過速、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 *Zofran* 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 *Zofran* 與其他血清素作用藥物併用時。**

**卓弗蘭已知會增加大腸的輸送時間，病人在使用藥物後應監控是否出現亞急性腸阻塞的徵象。**

**【藥物交互作用】**
**目前沒有任何證據指出卓弗蘭會引發或抑制其他經常併用的藥物之代謝作用。特定的研究中顯示當卓弗蘭與酒精、temazepam、Furosemide、tramadol 或是 propofol 併用時並無藥物動力學上的交互作用。**

**Ondansetron 會經由多個肝臟細胞色素酶 P-450 (cytochrome P-450) 所代謝：包括了 CYP3A4、CYP2D6 和 CYP1A2。由於有許多代謝酶可以代謝 ondansetron，抑制或減低其中一個代謝酶的活性 (例如：CYP2D6 基因缺陷)，通常會由其他的代謝酶所代償，最後對於 ondansetron 整體的清除或劑量需求只會有少許或是不明顯的改變。**

**Ondansetron 與延長 QT 間隔及／或引發電解質異常的藥物同時使用時，務必謹慎 (詳見*警語與注意事項*)。**

***Apomorphine***
**基於當 ondansetron 與 apomorphine hydrochloride 併用時，有出現嚴重低血壓及失去意識的報告，本品禁止與 apomorphine 合併使用。**

***Phenytoin、Carbamazepine 和 Rifampicin***
**當病患使用強效的 CYP3A4 誘導劑時 (例如：phenytoin、carbamazepine 和 rifampicin)，口服 ondansetron 的清除率會增加；以致於 ondansetron 血中的濃度會降低。**

***增加血清素 (Serotonergic) 之藥物 (如 SSRIs 與 SNRIs)***
***ZOFRAN* 與其他增加血清素之藥物併用後，曾有血清素症候群 (serotonin syndrome，包括精神狀態改變、自主神經系統不穩定與神經肌肉異常等) 之報告，這些藥物包括選擇性血清素再吸收抑制劑 (SSRIs) 與血清素及正腎上腺素 (noradrenaline) 再吸收抑制劑 (SNRIs)（詳見*警語及注意事項*)。**

***Tramadol***
**在小型的研究中顯示卓弗蘭可能會降低 tramadol 的止痛效果。**

**【懷孕與授乳】**
***懷孕***
**卓弗蘭用於孕婦的安全性目前尚未獲得證實，雖然在實驗動物的研究評估中，並未發現對於發育中的胚胎或胎兒、動物的整個孕程和新生動物出生中、後的發展有直接或是間接的傷害，但是動物實驗的結果並不一定能預測人類的反應，因此在婦女懷孕期間不建議使用卓弗蘭。**

***授乳***
**在授乳的動物試驗中顯示 ondansetron 會分泌至乳汁中，因此建議使用*卓弗蘭*的母親應停止哺乳。**

**【對駕駛及操作機器之能力的影響】**
**在精神運動測驗中，卓弗蘭不會有執行上的困難也不會引起鎮靜嗜睡。**

**【副作用】**
**副作用的發生根據系統器官的分類和發生的頻率詳列如下。發生頻率之分類的慣用表示方式如下：極常見 (高於或等於 1/10)、常見 (高於或等於 1/100，但低於 1/10)、不常見 (高於或等於 1/1000，但低於 1/100)、罕見 (高於或等於 1/10,000，但低於 1/1000)、以及包含個案報告的極罕見 (低於 1/10,000)。極常見、常見和不常見一般是依據臨床試驗所得之結果，服用安慰劑的影響亦列入計算；罕見和極罕見通常是依據藥品上市後產生的資料來計算。**

**下列所估算的頻率所使用的卓弗蘭劑量是根據適應症和用法用量建議之標準劑量。**

**<u>免疫系統失調</u>**
**罕見：立即性的過敏反應，嚴重時會出現過敏性休克。**

**神經系統失調**
**極常見：頭痛**
**不常見：癲癇、運動障礙 (錐體外症狀，例如：張力不全反應、動眼不能危象和運動困難) 被觀察到，目前沒有直接證據顯示此類症狀會形成永久性的障礙。**
**罕見：快速靜脈注射時會出現頭暈。**

**視力障礙**
**罕見：暫時性視覺障礙 (例如：視力模糊)，特別是靜脈注射時會出現。**
**極罕見：暫盲，特別是靜脈注射時會出現。**
**報告指出主要失明的個案在 20 分鐘內獲得紓解，大部份的病人都接受了包括 cisplatin 的化學療法製劑，報告中指出有一些暫盲的個案主因為大腦皮質問題。**

**心臟疾病**
**不常見：心律不整、伴隨或不伴隨 ST 段下降的胸痛、心搏過緩。**
**罕見：QTc 間隔延長 (包括 *Torsades de Pointes*)**

**血管疾病**
**常見：感覺燥熱與潮紅。**
**不常見：低血壓。**

**呼吸、胸廓、縱膈腔失調**
**不常見： 打嗝。**

**胃腸道系統失調**
**常見：便秘。**
**直腸塞藥時會有局部灼熱感。**

**肝膽失調**
**不常見：無症狀之肝功能試驗指數增加的現象[#]。**
**[#]此現象常見於病患接受 cisplatin 的化學療法。**

**皮膚與皮下組織疾患**
**非常罕見：毒性皮膚疹 (toxic skin eruption)，包括毒性表皮溶解症 (toxic epidermal necrolysis)。**

**一般性不適及給藥部位狀況**
**常見：靜脈注射部位局部反應。**

**【過量】**
***症狀***
**目前對於卓弗蘭過量的情形所知有限。大多數過量病患的症狀與使用建議劑量所產生的症狀相似 (參見*副作用*)。**

**Ondansetron 會延長 QT 間隔，且具有劑量相關性。建議於用藥過量時應進行心電圖監測。**

**在年輕孩童口服過量的報告顯示與血清素症狀相同。**

***治療***
**目前卓弗蘭尚無專一的解毒劑，因此，病患若出現藥物過量的症狀，需給予適當的症狀療法與支持性療法。**

**必須依照臨床指引或國家毒物中心的建議進行更進一步的處理。**

**因 ondansetron 本身就是有止吐作用，並不會對吐根類的催吐劑有反應，因此並不建議用此來治療卓弗蘭過量。**

**藥理性質**
**【藥效學】**
**作用機轉**
Ondansetron 是一有效力、高選擇性的 5-$HT_3$ 接受體拮抗劑，其控制噁心、嘔吐的確實作用仍未知。化學療法治療劑及放射線療法可能引起小腸釋出 5HT，經由 $5HT_3$ 的接受體活化迷走神經，而引發嘔吐反射。Ondansetron 可阻斷此一反射作用的發生。迷走神經活化後也可能引起第四腦室底部的後腦區釋放 5HT，經由中樞機轉而促使發生嘔吐。因此，ondansetron 對細胞毒性化學療法及放射線療法所引起之噁心及嘔吐的抑制作用即有可能係因對末梢及中樞神經系統內神經元上的 $5HT_3$ 接受體具有拮抗作用所致。目前對於手術引起噁心、嘔吐之作用機轉仍未知，但是很可能和細胞毒性引起的噁心、嘔吐之作用機轉是相同作用途徑。經由神經運動測試證實 ondansetron 不會損害神經的正常反應，也不會引起鎮靜作用。

**藥效學作用**
Ondansetron 不會改變血中泌乳激素的濃度。

**QT 間隔延長**
Ondansetron 對 QTc 間隔的影響，已在針對 58 名健康成年男性與女性所進行的雙盲、隨機分組、有安慰劑及陽性（moxifloxacin）對照組、交叉用藥的研究中進行評估。Ondansetron 劑量包括 8 毫克與 32 毫克，靜脈輸注 15 分鐘。對基準值進行校正後，在所檢測的最高劑量 32 毫克下，QTcF 與安慰劑組的最大平均（90%信賴區間上限值）差異為 19.6 (21.5) msec。對基準值進行校正後，在所檢測的低劑量 8 毫克下，QTcF 與安慰劑組的最大平均（90%信賴區間上限值）差異為 5.8 (7.8) msec。在此項研究中，QTcF 量值皆未超過 480 msec，且 QTcF 延長值皆未超過 60 msec。

**【藥物動力學】**
**吸收**
口服 ondansetron 後，藥物會從腸胃道主動且完全吸收；並且經由首渡代謝。給藥後約 1.5 小時即可達到最高血中濃度。使用 8 mg 以上的劑量，ondansetron 全身性暴露量隨劑量的增加呈非線性的上升；這可能反映在較高口服劑量下首渡代謝會降低。

給予單一劑量 8 mg 錠劑後，在健康成年男性身上，平均身體可用率約為 55%至 60%。

與食物併用時生體可用率會微幅增加，但使用制酸劑則無影響。

**分佈**
Ondansetron 與蛋白質結合的親和性不高 ( 70% 到 76% )。

成人口服、肌肉注射或是靜脈注射 ondansetron 後的分佈是相似的，而且血中濃度為平穩狀態時，分佈體積約是 140 公升。

**代謝**
Ondansetron 是由全身循環來清除，其中最主要的是經由肝臟多個酵素代謝，缺乏 CYP2D6 酵素 (debrisoquine 多型性) 對於 ondansetron 的藥物動力學不會有影響。

**排除**
Ondansetron 是由全身循環來排除，最主要的是經由肝臟代謝，少於 5% 是經由尿液以原型排出。

口服、肌肉注射或是靜脈注射 ondansetron 後的體內分佈是相似的，最終排出半衰期約為 3 小時。

**「特殊病患族群」**
- **性別**

Ondansetron 的分佈與性別有關，女性在口服後有較高的吸收率和程度；同時，血中的清除和分佈量則會降低 (根據體重估計)。

- **兒童與青少年 (一個月大到 17 歲 )**

在接受手術後、標準化體重後，1 到 4 個月大的患童 (n=19) 之清除率，比 5 到 24 個月大的患童 (n=22) 慢約 30%，但是與 3 到 12 歲的病人相同。有報告指出 1 到 4 個月大的患童半衰期平均是 6.7 小時；5 到 24 個月大的嬰兒半衰期平均是 2.9 小時； 3 到 12 歲患童半衰期平均是 2.9 小時。而在 1 到 4 個月大的患童藥物動力學上參數的差異，對於水溶性的藥物 (像是 ondansetron) 可以被部份解釋為新生兒有較高的全身含水量且具有較高的分佈體積。

在一項研究中，3 到 12 歲的患童在接受全身麻醉的選擇性手術中，ondansetron 之清除率和分佈體積的絕對值與成人病患比較之下相對降低。在 12 歲前，這兩個參數會隨著體重和年齡呈線性方式增加，12 歲時這些值會與年輕成人的數值接近。當清除率和分佈體積以體重校正後，這些參數的量在不同年齡層的兒童病患是相似的。因此依據年齡的差異，使用以體重為依據的劑量補償能有效的標準化小兒患者的全身性暴露量。

在年齡分布於一個月到 44 歲的 428 位受試者 (癌症病患、手術患者、健康受試者)中，曾執行靜脈注射 ondansetron 後的族群藥物動力學分析。根據這項分析。除了一到四個月的嬰兒以外，清除率是和體重相關而非和年齡相關。由於在這些年齡族群的受試者人數太少，所以很難去推斷出是否於一到四個月之嬰兒在清除率上有額外的減少，或者只是單純地內因性的差異。

- **老年人**

早期第一期臨床試驗中顯示，健康的老年志願受試者出現與年齡相關之輕微的 ondansetron 清除率降低以及半衰期增加，然而，其受試者間變異範圍甚廣，因此，藥物動力學的參數在年輕（<65 歲）與年長（≧65 歲）的受試者間，其數值有頗大的重疊性，同時，納入 CINV 臨床試驗之受試者中，在年輕與年長的癌症病患間，整體上並沒有安全性與療效上的差異可據以指出對老年人需要給予不同的劑量建議。

基於最近 ondansetron 血漿濃度與暴露反應模式 (exposure-response modelling) 之研究，≧75 歲的病患比起年輕成年人，對 QTcF 會有較大的效應。

- **腎臟功能損害者**

有中度腎臟功能缺損的患者 (肌酸酐廓清率 15 至 60 ml/min)，以靜脈注射的方式給予 ondansetron，會降低全身性的清除率與分佈量，導致輕度但不具臨床徵象的增加排除的半衰期 (5.4 小時)。在進行常規血液滲透的重度腎功能不良病患的研究 (於透析時的研究) 指出，在靜脈注射 ondansetron 的藥物動力學基本上無明顯改變。

- **肝臟功能損害者**

重度肝臟功能缺損的患者，ondansetron 的全身性清除率會伴隨著延長排除半衰期 (15 到 32 小時) 明顯的降低；並且由於降低肝臟代謝，口服生體可利用率可達 100%。

**【臨床前安全性資料】**
在複製的人類心臟離子通道的研究中，於臨床相關的濃度下，顯示 ondansetron 有可能會經由阻斷 hERG 的鉀離子通道而影響心臟的再極化。在一項針對自願受試者進行的周密 QT 研究中，觀察到具有劑量相關性的 QT 延長（詳見*藥效學作用—QT 延長*）。

**藥劑學特性**
**【賦形劑】**
Lactose Anhydrous
Microcrystalline cellulose
Pregelatinised maize starch
Magnesium stearate
Methyl hydroxypropyl cellulose
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide (E172)

**【特殊儲存注意事項】**
儲存溫度切勿超過 30℃

**【包裝】**
卓弗蘭膜衣錠 (4 mg)：6 -1000 粒瓶裝及盒裝，本藥需由醫師處方使用。

**Version number: GDS 39/ IPI 14**
**Date of issue: 01 May 2015**

製造廠：Glaxo Wellcome Operations
廠址：Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom.
藥商：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司臺灣分公司
地址：臺北市忠孝西路一段 66 號 24 樓