

"信東" 蘇普瑞注射劑 2 毫克/毫升

Supren Injection 2mg/mL (Ondansetron)

【成分】

每 mL 中含有 Ondansetron (as HCl · 2H₂O).....2mg

【劑型】

供注射或輸注的澄清、無色、無菌溶液。

【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】

本藥限由醫師使用。

一 手術引起之噁心嘔吐(僅限注射劑)：

• 成人：

預防手術引起之噁心嘔吐：

Ondansetron 的劑量是 4 毫克單次劑量，在麻醉誘導時，以肌肉注射或緩慢靜脈注射投與。

治療手術引起之噁心嘔吐：

建議大多數患者使用 4 毫克單次劑量，由肌肉注射或緩慢靜脈注射給藥。必要時，劑量可增至 8 毫克。

• 兒童(2 至 12 歲)：

用於在全身麻醉下接受手術的兒童，以預防手術引起之噁心嘔吐；

Ondansetron 可在麻醉誘導之前或之後，由緩慢靜脈注射投與，劑量為 0.1 毫克/公斤，最多可給到 4 毫克。

治療手術引起之噁心嘔吐：

Ondansetron 可由緩慢靜脈注射投與，劑量為 0.1 毫克/公斤，最多可給到 4 毫克。對於接受 ondansetron 預防性療法，仍然發生噁心及嘔吐，或在接受 ondansetron 治療後，症狀依然持續的兒童患者，尚未進行重複給藥之研究。

• 老年人：

Ondansetron 用於老年人，以預防或治療手術引起之噁心嘔吐的經驗有限。

• 腎功能不全患者：

不需要改變每日劑量、給藥頻率或給藥途徑。

一 化學治療或放射線治療引起的噁心及嘔吐(錠劑、糖漿劑及注射劑)：

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，ondansetron 的給藥途徑及劑量應在每日 8~32 毫克的範圍內彈性運用，並如下所示加以選擇。應使用最低有效劑量。

• 成人：

致吐性化學治療及放射線治療

用於成人以控制因化學治療或放射線治療所引起的噁心及嘔吐：應於化學治療開始前，緩慢靜脈注射投與 ondansetron 8 毫克單次劑量。另一種方法是，間隔 12 小時給與二次 8 毫克的口服劑量(錠劑或糖漿劑)，其中第一劑於化學治療或放射線治療前 2 小時給藥。

高致吐性化學治療

目前已證實，在化學治療前，立即緩慢靜脈注射 ondansetron 8 毫克單次劑量，對許多患者都有效，有些患者可能需要更高的劑量，尤其是接受高劑量 cisplatin 治療者，並應根據致吐性化學治療的嚴重程度，調整 ondansetron 的劑量。必要時，可再給與靜脈注射劑量，直到高達 24 小時內給與 32 毫克的最高劑量。超過 8 毫克的劑量，應至少以 15 分鐘的時間緩慢靜脈輸注，因為快速靜脈注射 ondansetron 伴隨的短暫性視覺障礙發生率比較高。給與靜脈注射治療之後，可繼續每隔 12 小時，口服 8 毫克治療，持續長達 5 天，以預防遲發性嘔吐。對於接受 cisplatin 或其他高度致吐性化學治療的患者，可在開始化學治療，靜脈注射第一劑 ondansetron 之前，投與 sodium dexamethasone 20 毫克之單次靜脈注射劑量，以增強 ondansetron 的止吐作用。

• 兒童：

目前的經驗還很有限。但是，4 歲以上兒童在化學治療之前，立即以 ondansetron 5 毫克/m²之劑量靜脈注射 15 分鐘，隨後以 4 毫克每日二次之口服劑量，持續服用長達 5 天，不但有效並且耐受性良好。5 毫克/m²之劑量是根據有限的資料。

• 老年人：

Ondansetron 用於 65 歲以上患者的療效及安全性，與較年輕之成人相似，這表示，老年人使用 ondansetron 時，不需要改變劑量或給藥途徑。

• 肝功能不全患者：

一項研究以 24 名受檢者為對象，調查肝功能不全對於 ondansetron 藥品動力學之影響。結果顯示，嚴重肝功能不全患者的 ondansetron 血漿廓清率降至正常值的 20% 左右，血清半衰期也明顯延長。僅具輕度或中度肝功能不全患者的結果較不明朗。該研究顯示，此組的 ondansetron 血漿廓清率降至健康志願者的 50% 左右。由各項參數均無法區分輕度及中度肝功能不全之受檢者。一般相信，這種現象部分是因為 Pugh 氏分類系統在區分輕度或中度肝功能不全患者方面的敏感度不足。一般建議，用於中度至重度肝功能不全患者時，ondansetron 的總劑量不可超過每日 8 毫克。為達到最佳臨床療效，建議應在化學治療或放射線治療前投與每日總劑量。肝病的嚴重程度係根據 Pugh 氏改良之兒童分類來評估。Pugh 分數為 5 分或更低的患者，被視為肝功能良好；Pugh 分數為 6 分的患者，被分級為輕度肝功能不全；7 至 9 分被視為中度肝功能不全；而 10 分或更高則為重度肝功能不全。在分級及加權系統中所使用的臨床特色列於下表：

臨床及生化測量值	異常增加之計分		
	1	2	3
腦病變(分級)*	無	1 及 2	3 及 4
腹水	無	輕微	中度
膽紅素(μmol/L)	17.1~34.2	34.2~51.3	>51.3
白蛋白(g/L)	35	28~35	<28
凝血酵素原時間(延長之秒數)	1~4	4~6	>6
原發性膽囊硬化-膽紅素(μmol/L)	17.1~68.4	68.4~171	>171

*根據 Trey、Burns 及 Saunders 等人之分級(1966)。

• 金雀花素(Sparteine)/Debrisoquine 代謝不良之患者：

給與 ondansetron 8 毫克單次靜脈注射劑量之後，在 Debrisoquine 代謝不良者與代謝廣泛者之間，ondansetron 的動向(曲線下面積、總全身廓清率、排泄半衰期)沒

有明顯的差別。重複劑量的影響並未被偵查，雖然如此，無論是口服或靜脈注射 ondansetron 的患者，都可能不需要調整劑量。

【禁忌症】依文獻記載

對製劑中任何一種成分過敏者。

【警語及注意事項】依文獻記載

對其他選擇性5HT₃受體拮抗劑過敏之患者，亦曾有對ondansetron發生過敏反應之報告。經由靜脈注射ondansetron曾有罕見的報告出現暫時性心電圖改變，包含QT間隔延長，此外上市後曾有多型性心室心律不整(torsades de pointes)案例出現。當病患具有、或可能導致QT間隔延長狀況(包含電解質異常、充血性心衰竭、或正在服用其他會導致QT間隔延長的藥品)，醫師應謹慎使用ondansetron。由於已知 ondansetron 會增加大腸通過時間(transit time)，所以具有亞急性腸阻塞病徵之患者，給與 ondansetron 後，必須加以監測。

【藥物交互作用】依文獻記載

無證據顯示 ondansetron 會誘導或抑制其他同時施予之藥物的代謝。特定的研究顯示，ondansetron 與酒精、temazepam、furosemide、tramadol 或 propofol 合併使用時，不會有藥物動力學的交互作用。

Ondansetron 是經由多種肝臟細胞色素 P450 酵素代謝，包括 CYP3A4、CYP2D6 及 CYP1A2，由於 ondansetron 是經由多種酵素進行代謝，若其中一種酵素的活性被誘導或抑制時(例如：CYP2D6 基因缺乏)，會經由其他酵素的代償作用，使得 ondansetron 的整體廓清率或需求劑量幾乎不受影響。

Phenytoin, Carbamazepine 及 Rifampicin

患者同時服用 CYP3A4 誘導劑(例如：phenytoin, carbamazepine 及 rifampicin)時，ondansetron 的口服廓清率會增加而血中濃度則會降低。

Tramadol

小型研究的資料顯示，ondansetron 可能會降低 tramadol 的止痛效果。

【懷孕與授乳】依文獻記載

懷孕

Ondansetron 用於人類懷孕期間的安全性尚未確立。實驗動物研究的評估並未指出它對胚胎的發育、或胎兒、妊娠期、及產前與產後之發育有直接或間接的危害作用。然而，由於動物研究不一定能夠預測人類的反應，所以在懷孕期間不建議使用 ondansetron。

授乳

試驗已證實，ondansetron 會分泌至哺乳類動物的乳汁中。因此建議接受 ondansetron 的母親，不要用母乳哺育他們的嬰孩。

【對駕駛及機械操作能力的影響】依文獻記載

精神運動測試的結果顯示，ondansetron 不會影響操作力，也不會造成鎮靜作用。

【不良反應】依文獻記載

不良反應依據全身器官分類及發生頻率條列於下。發生頻率之定義為：極常見(≥1/10)，常見(≥1/100 及<1/10)，不常見(≥1/1,000 及<1/100)，罕見(≥1/10,000 及<1/1,000)，極罕見(<1/10,000) 包含單獨的報告。極常見、常見及不常見的反應通常決定自臨床試驗的資料。安慰劑造成不良反應的發生率也列入計算。罕見與極罕見的反應通常來自藥物上市後的自動通報資料。

下列所估算的頻率所使用的 ondansetron 劑量是根據【適應症】和【用法、用量】建議之標準劑量。

免疫系統疾患

罕 見：立即性的過敏反應有時非常嚴重，包括過敏性休克。

神經系統疾患

極常見：頭痛。

不常見：癲癇、不自主運動(包括錐體外反應，像是肌張力失調、動眼不能危象及運動困難，曾被報告過，但無直接證據證實這些症狀會永久性存在)。

罕 見：快速靜脈注射時發生眩暈。

眼部疾患

罕 見：靜脈注射時產生暫時性視力障礙(如：視力模糊)。

極罕見：靜脈注射時產生暫時性視盲。

大多數報告顯示，視盲案例會在 20 分鐘內緩解。大多數為接受化學療法(含 cisplatin)的病患。某些暫時性眼盲的案例起因於皮質。

心臟疾患

不常見：心律不整、伴隨或不伴隨 ST 下降的胸痛，心悸過慢。

血管疾患

常 見：溫熱感或潮紅。

不常見：低血壓。

呼吸道、胸腔及縱膈疾患

不常見：打嗝。

胃腸道疾患

常 見：便秘、使用栓劑時會產生局部燒灼感。

肝臟疾患

不常見：無症狀的肝功能指數升高[#]。

[#]這個情況常見於接受 cisplatin 化學療法的患者。

全身性疾患與投與部位症狀

常 見：靜脈注射部位之局部反應。

表 1 列出在三項重要的手術後噁心及嘔吐預防臨床試驗中，發生於≥5%病童(任一組)的副作用。Ondansetron 的耐受性似乎和安慰劑一樣好。

表 1 在三項重要的小兒科患者臨床試驗中，常見的副作用(發生率≥5%)

	安慰劑 (548)	Ondansetron (542)
發生副作用的總患者數	309 (56%)	289 (53%)
心律不整	15 (3%)	14 (3%)
心悸徐緩	2 (<1%)	6 (1%)
喉痙攣	10 (2%)	11 (2%)
耳疾	6 (1%)	2 (<1%)
喉疾	2 (<1%)	6 (1%)
眼疾	86 (16%)	102 (19%)
視覺障礙	11 (2%)	6 (1%)
眼周圍部位腫脹	6 (1%)	5 (<1%)
噁心及/或嘔吐	62 (11%)	33 (6%)
胃部症狀	8 (1%)	4 (<1%)
傷口問題	72 (13%)	70 (13%)

發熱	22 (4%)	21 (4%)
經口攝食不良	8 (1%)	4 (<1%)
出血	8 (1%)	3 (<1%)
疼痛	6 (1%)	4 (<1%)
想睡/鎮靜	44 (8%)	34 (6%)
焦慮/精神激動	36 (7%)	42 (8%)
頭痛	32 (6%)	32 (6%)
頭暈	11 (2%)	11 (2%)
行為障礙	8 (1%)	10 (2%)
痰	16 (3%)	13 (2%)
咳嗽	13 (2%)	13 (2%)
下呼吸道疾病	6 (1%)	16 (3%)
支氣管痙攣/氣喘	10 (2%)	5 (<1%)
動脈血氧過少	6 (1%)	8 (<1%)

Ondansetron 的副作用總發生率(53%)和安慰劑(56%)相似。最常見的副作用是眼科手術所造成之眼疾、手術部位的傷口問題、噁心及/或嘔吐、想睡/鎮靜、焦慮/精神激動、和頭痛。在接受手術治療的患者中，這些副作用並不是無法預期的，並且各治療組之間的差異很小。然而，接受安慰劑患者的噁心及/或嘔吐副作用發生率(11%)明顯比接受 ondansetron 患者的發生率(6%)還要高。

表 2 列出一項重要的手術後噁心及嘔吐預防臨床試驗中，發生於≥5%病童(任一組)的副作用。Ondansetron 的耐受性似乎和安慰劑一樣好。

表 2 在一項重要的小兒科患者臨床試驗中，常見的副作用(發生率≥5%)

	安慰劑 (183)	Ondansetron (192)
頭痛	11 (6%)	9 (5%)
想睡/鎮靜	12 (7%)	7 (4%)
焦慮/精神激動	11 (6%)	7 (4%)
行為障礙	3 (2%)	4 (2%)
發熱	19 (10%)	10 (5%)
傷口問題	14 (8%)	11 (6%)
噁心及/或嘔吐	27 (15%)	18 (9%)
咳嗽	5 (3%)	3 (2%)
動脈血氧過少	1 (<1%)	4 (2%)

Ondansetron 的副作用(36%)比安慰劑(47%)少。最常見的副作用與手術後噁心嘔吐之預防的臨床試驗報告類似。

【過量】依文獻記載

症狀

Ondansetron 使用過量的經驗有限。主要案例的症狀與使用建議劑量時會發生的反應類似(見【不良反應】)。

治療

Ondansetron 無特殊的解毒劑，若疑似服用過量，須給與適當地症狀及支持性治療。不建議使用吐根催吐劑治療 ondansetron 過量的情形，因為 ondansetron 本身抗嘔吐的作用可能讓患者催吐無效。

【藥理學特性】依文獻記載

藥效學

作用機轉

Ondansetron 是一種效力強大、具有高度選擇性的 5HT₃ 受體拮抗劑。它控制噁心及嘔吐的詳細作用機轉仍然不明。化學治療藥劑及放射線療法會使小腸內的 5HT 釋出，經由 5HT₃ 受體，活化迷走神經傳入神經，引發嘔吐反射。

Ondansetron 阻斷此種反射的肇始。迷走神經傳入神經的活化，也會導致位於第四腦室底部之 postrema 區內的 5HT 釋出，並經由中樞作用機轉引發嘔吐。因此，ondansetron 用於處置由化學治療及放射線治療引起的噁心、嘔吐時，其作用是來自於它對周邊與中樞神經系統神經元上的 5HT₃ 受體之拮抗作用。

對於手術後噁心及嘔吐的作用機轉還不明確；但可能與細胞毒物質引起的噁心及嘔吐有著共同的途徑。

藥效動力學

Ondansetron 不會改變催乳激素的血漿濃度。

藥物動力學

• 吸收

肌肉及靜脈注射給藥後即可達到相等的全身性暴露量。

• 分佈

Ondansetron 蛋白結合率不高(70~76%)。Ondansetron 經口服、肌肉或靜脈注射給藥的成人體內，其藥物的分佈是相似的，血中濃度平衡狀態的分佈體積約為 140 公升。

• 代謝

Ondansetron 主要是藉由多重酵素途徑的肝臟代謝，經由全身血液循環來清除。缺乏酵素 CYP2D6(debrisoquine 的多型性)不會影響 ondansetron 的藥物動力學。

• 排除

Ondansetron 主要是藉由肝臟代謝的方式經由全身血液循環來清除。僅有少於 5%的藥物會經由尿液原型排出。Ondansetron 經口服、肌肉或靜脈注射給藥後，藥物的分佈是相似的，其最終排除半衰期約為 3 小時。

特殊病患群體

• 性別

Ondansetron 於體內的分佈因性別而異。女性口服藥物後有較大的吸收率及吸收程度，且會減少全身的廓清率及分佈體積(依體重改變)。

• 孩童及青少年(1 個月至 17 歲)

在年齡 1 至 4 個月的患童(n=19)，在接受手術、經體重校正後之廓清率，較 5 至 24 個月的患童(n=22)要慢約 30%，但與 3 至 12 歲的患者相當。1 至 4 個月的患者其半衰期平均值為 6.7 小時，5 至 24 個月的患者及 3 至 12 歲的患者則為 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。

另一個試驗，對象為 3 至 12 歲的小兒病患，進行全身麻醉的選擇性手術，ondansetron 之廓清率及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。當廓清率及分佈體積經體重校正後，不同年齡的群體所得到的數值就會相近。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藥物全身性暴露量。

在年齡分佈於一個月到 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，廓清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廓清率上有額外的減少，或者只是單純地內因性的差異。

• 老年人

在健康老年受試者的研究顯示，ondansetron 口服的生物可用率及半衰期會輕微地隨著年齡而增加。

• 腎功能損害者

中度腎功能損傷的患者(肌酸酐廓清率為 15 至 60mL/min)，經靜脈注射 ondansetron，其全身性廓清率及分佈體積會減少，排除半衰期會稍微增加(5.4hr)，但不具臨床意義。另一研究以嚴重腎功能損傷且需定期進行血液透析者為對象(研究於透析時進行)，顯示靜脈注射 ondansetron 的藥物動力學不會因此改變。

• 肝功能損害者

嚴重肝功能損害的患者，其 ondansetron 的排除半衰期延長(15 至 32 小時)而全身性廓清率明顯降低。由於循環前代謝降低，使得口服生物可用率接近 100%。

【臨床前安全性資料】依文獻記載

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。在體內試驗中，對麻醉的貓靜脈注射給與超過 100 倍的有效藥劑量後，曾觀察到 QT 間隔的延長。相似的影響則未曾於食蟹猴身上觀察到。曾在臨床上報導過短暫的 ECG 改變(見【警語及注意事項】)。

【不相容性】依文獻記載

Ondansetron 注射劑不可與其他藥物使用同一注射針筒或點滴輸注液同時給藥(見【使用及操作說明】)。

Ondansetron 注射劑僅限以建議的點滴輸注溶液混合使用(見【使用及操作說明】)。

【使用及操作說明】依文獻記載

注射用安瓿：

有關配伍的研究係以 polyvinyl chloride 輸注袋及 polyvinyl chloride 點滴管進行，但若使用 polyethylene 輸注袋及 type 1 玻璃瓶也會有很好的安定性。

在 polypropylene 注射筒內以 sodium chloride 0.9%w/v 或 dextrose 5%w/v 稀釋 ondansetron 注射液可得到良好的安定性。因此，ondansetron 注射液與下述建議的配伍溶液稀釋於 polypropylene 注射筒內，也能有良好的安定性。為保持良好的製劑狀態，靜脈輸注液應於輸注前才調配，並保持在適當的無菌條件下。

與靜脈輸注液之配伍

為保持良好的製劑狀態，靜脈輸注液應於輸注前才調配，ondansetron 和下列靜脈輸注液混合後，置於一般室內光線或日光下，在 24 小時內可保持安定，因此當進行點滴輸注時，不需要避光。

Sodium Chloride IV Infusion 0.9%w/v

Glucose IV Infusion 5%w/v

Mannitol IV Infusion 10%w/v

Ringer IV Infusion

Potassium Chloride 0.3%w/v and Sodium Chloride 0.9%w/v IV Infusion

Potassium Chloride 0.3%w/v and Glucose 5%w/v IV Infusion

與其他藥品之配伍

Ondansetron 可經由輸注袋或注射幫浦以 1mg/h 的速率靜脈輸注給藥。Ondansetron 調配在 16~160 ug/mL(分別為 8mg/500mL 及 8mg/50mL)的濃度時，下列藥物可與 ondansetron 經由 Y 型管的另一端同時給藥。

• Cisplatin

最大濃度為 0.48mg/mL(即 500mL 中含有 240mg)，投與 1 至 8 小時。

• 5-fluorouracil

最大濃度 0.8mg/mL(即 3 公升中含有 2.4g 或 500mL 中含有 400mg)，給藥速率至少每小時 20mL(即 24 小時輸注 500mL)。5-fluorouracil 的濃度較高時，可能會造成 ondansetron 沉澱。5-fluorouracil 輸注液除了其他可配伍的成分外，亦可加入氯化鎂至多 0.045%w/v，與 ondansetron 同時給藥。

• Carboplatin

濃度介於 0.18mg/mL 至 9.9mg/mL(即 500mL 內含有 90mg 至 100mL 內含有 990mg)，輸注 10 分鐘至 1 小時。

• Etoposide

濃度介於 0.144mg/mL 至 0.25mg/mL(即 500mL 內含有 72mg 至 1 升內含有 250mg)，輸注 30 分鐘至 1 小時。

• Ceftazidime

劑量為 250mg 至 2000mg，依廠商建議以注射用水配製(即 250mg 使用 2.5mL，2g 的 ceftazidime 使用 10mL)，靜脈注射約 5 分鐘。

• Cyclophosphamide

劑量為 100mg 至 1g，依廠商建議以注射用水配製，每 100mg 的 cyclophosphamide 使用 5mL，靜脈注射約 5 分鐘。

• Doxorubicin

劑量為 10mg 至 100mg，依廠商建議以注射用水配製，每 10mg 的 doxorubicin 使用 5mL，靜脈注射約 5 分鐘。

• Dexamethasone

Dexamethasone sodium phosphate 20mg 經由 Y 型管，緩慢靜脈注射 2 至 5 分鐘，Y 型管的另一端則是以 50~100mL 可配伍的輸注液稀釋 8 或 32mg 的 ondansetron，輸注約 15 分鐘。Dexamethasone 與 ondansetron 間的配伍性已受到證實並可支持兩藥物在使用相同投與裝置時可得到線性濃度 8ug 至 2.5mg/mL 的 Dexamethasone sodium phosphate 及 8ug 至 1mg/mL 的 ondansetron。

【保存條件】

30℃以下避光儲存，不需要其他特殊的儲存條件。

須置於小孩接觸不到之處。

【包裝】

2mL、4mL 安瓿裝，100 支以下盒裝。

衛署藥製字第 039944 號



億東生技股份有限公司
桃園市介壽路 22 號