

國泰藥訊

發行人：李發焜

總編輯：黃婉翠 主編：張意宜

中華民國八十一年七月一日創刊

本期要目

1. 行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關新聞稿(106年7-9月)

- Methylprednisolone 成分注射劑藥品安全資訊風險溝通表
- 含 codeine 成分藥品用於兒童之臨床效益與風險再評估結果相關事宜
- 含 gadolinium 類成分顯影劑藥品安全資訊風險溝通表
- 修正前行政院衛生署（現為衛生福利部）公告「ibuprofen 藥品之注意事項」
- Dasabuvir 及 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 成分藥品安全資訊風險溝通表(醫療人員版)
- 含 tramadol 成分藥品使用於兒童之臨床效益及風險再評估結果相關事宜

2. 國泰綜合醫院 ADR 通報案例(106年7-9月)

3. 本院新藥介紹

- Sacubitril / Valsartan (Entresto[®])
- Edoxaban (Lixiana[®])

行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (106 年 7-9 月)

公告日期	標題
20170728	Methylprednisolone 成分注射劑藥品安全資訊風險溝通表
20170802	含 codeine 成分藥品用於兒童之臨床效益與風險再評估結果相關事宜
20170805	含 gadolinium 類成分顯影劑藥品安全資訊風險溝通表
20170815	修正前行政院衛生署（現為衛生福利部）公告「ibuprofen 藥品之注意事項」
20170826	Dasabuvir 及 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 成分藥品安全資訊風險溝通表(醫療人員版)
20170912	含 tramadol 成分藥品使用於兒童之臨床效益及風險再評估結果相關事宜
20170929	Sodium polystyrene sulfonate 成分藥品安全資訊風險溝通表

Methylprednisolone 成分注射劑藥品安全資訊風險溝通表

- 摘要：
- 一、2017/7/7 歐盟 EMA 發布，藥品安全監視與風險評估委員會（PRAC）建議：含乳糖（lactose）之 methylprednisolone 注射劑不得使用於對牛乳蛋白過敏的病人，且要求廠商於 2019 年中旬前將該類藥品變更為不含乳糖之配方。
 1. 因乳糖取自牛乳，含乳糖之 methylprednisolone 注射劑中可能含微量的牛乳蛋白，而導致對牛乳蛋白過敏之病人產生過敏反應。
 2. 然含 methylprednisolone 成分注射劑藥品係用於治療嚴重過敏反應，若用藥後產生過敏反應，將難以判斷病人的症狀是因使用含乳糖之 methylprednisolone 注射劑後產生新的過敏反應，或是由於原本的過敏症狀惡化，若因判斷為未達治療效果而再給予額外的劑量，將導致病人病情更加惡化。
 3. 故歐盟 EMA PRAC 建議：含乳糖之 methylprednisolone 注射劑不得使用於已知或懷疑對牛乳蛋白過敏之病人；惟因臨床上未必能得知病人是否對牛乳蛋白過敏，若用藥後病人病況惡化或產生新的過敏症狀，應立即停藥。另對牛乳蛋白過敏並非乳糖不耐症（lactose intolerance），應避免混淆。
 - 二、我國核准含 methylprednisolone 成分注射劑藥品許可證共 7 張，其中僅 1 張配方中含乳糖（lactose）（衛署藥輸字第 004248 號-輝瑞大藥廠股份有限公司）
 1. 該藥中文仿單已於「禁忌」與「警語」項刊載相關說明。
 2. 針對是否要求該藥品變更為不含乳糖之配方，食藥署評估中。

含 codeine 成分藥品用於兒童之臨床效益與風險再評估結果相關事宜

摘要： 經彙整國內外相關資料，評估該成分藥品於兒童使用之臨床效益及風險，結果如下：

一、含 codeine 成分處方藥品

1. 未滿 12 歲兒童。除非無其他適當替代藥品且臨床效益大於風險時，方可考慮使用，且應依年齡減量使用。
2. 12 至 18 歲具呼吸功能不全之兒童，例如具有神經肌肉疾病、嚴重心臟或呼吸系統疾病、上呼吸道或肺部感染及多重創傷或大範圍外科手術等，應謹慎使用。
3. 產婦於哺乳期間應禁止使用，因可能對於受哺乳嬰兒造成鴉片中毒之風險。產婦如需使用本品治療，應避免於用藥期間以母乳餵養嬰兒。

二、含 codeine 成分非處方藥品：

1. 禁止使用於未滿 12 歲兒童及哺乳婦女。
2. 12 至 18 歲具呼吸功能不全之兒童，例如具有神經肌肉疾病、嚴重心臟或呼吸系統疾病、上呼吸道或肺部感染及多重創傷或大範圍外科手術等，應經醫師診治後處方使用。

含 gadolinium 類成分顯影劑藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 有證據顯示使用含 gadolinium 類成分顯影劑後，gadolinium 會蓄積於腦部，惟目前尚不知可能造成的後果。歐盟 EMA CHMP 經評估後，決議限縮該類藥品之使用如下：

- 一、線性結構 gadolinium 顯影劑，如 gadoxetic acid 與 gadobenic acid，靜脈注射可繼續此用於肝臟造影；gadopentetic acid 則僅能以關節內注射方式用於關節造影。其餘靜脈注射之線性結構 gadolinium 顯影劑，如 gadodiamide、gadopentetic acid、gadoversetamide 等，則暫停銷售。
- 二、巨環（macrocyclic）結構之 gadolinium 顯影劑，如 gadobutrol、gadoteric acid 及 gadoteridol，此類型藥品較穩定，相較於線性結構者較不易釋放 gadolinium，因此可以維持目前之適應症在最低有效之顯影劑量且當非增強性身體造影（unenanced body scans）不適用時使用。
- 三、美國 FDA 於 106 年 5 月 22 日發布，經評估目前並無證據顯示該成分蓄積於腦部會造成傷害，故暫不需限縮該類藥品之使用，惟現正持續評估此議題中。
- 四、本國食藥署業於 104 年 8 月發布「含 Gadolinium 類成分之顯影劑藥品安全資訊風險溝通表」提醒醫療人員及民眾注意。食藥署將蒐集國內外相關資料，啟動再評估，重新評估該類藥品使用之臨床效益及風險。
- 五、醫師於處方含 gadolinium 類顯影劑前，應謹慎評估病人使用該類藥品之臨床效益與風險，在能提供臨床必要資訊的情況下使用。若需重複進行核磁造影時，應審慎評估重複使用含 gadolinium 顯影劑之必要性。

修正前行政院衛生署（現為衛生福利部）公告「ibuprofen 藥品之注意事項」

摘要： 一、下列敘述需加框刊載於仿單起始處：

1. 使用本藥會增加發生嚴重心血管栓塞之機率，包括心肌梗塞和中風，且嚴重的話可能會致命。上述症狀可能發生在使用此藥品的早期階段，且使用的時間越長，機率越大。
2. 進行冠狀動脈繞道手術之後 14 天內禁用本藥。

二、另加刊【使用上注意事項】及相關副作用與警語。

三、持有含 ibuprofen 成分口服劑型指示藥品許可證者，依公告辦理仿單變更時程及市售品處理相關事宜。已辦理切結不生產或輸入之藥品，暫無須依公告辦理，惟產品恢復製造或輸入時應依本公告辦理。

Dasabuvir 及 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 成分藥品安全資訊風險溝通表 (醫療人員版)

摘要： 使用該等藥品期間，應密切監測病人肝功能情形，注意事項如下：

- 一、對於肝硬化病人 (Child-Pugh A score 5 或 6)，應於展開 Viekirax®/ Exviera® 治療前、及展開治療後的前四週每週至少監測 1 次肝臟相關實驗室生化檢驗值，包括總膽紅素與直接膽紅素的檢驗值。每週開立藥品前，應檢視病人當日或前 1-2 日之肝臟檢驗值 (包含總膽紅素及間接膽紅素)，才宜開立本藥；建議醫事機構將病人當日門診肝臟檢測以急檢生化處理，或針對使用本品之病人建立異常檢驗數值緊急通知作業流程。
- 二、治療期間，應確實執行理學檢查，若病人出現肝失償之徵兆與症狀 (如黃疸、腹水、肝性腦病變、靜脈曲張出血等)，或由 Child-Pugh A 進展至 Child-Pugh B 或 C，必須停藥。
- 三、當病人總膽紅素值上升大於正常值上限 3 倍，或基礎值 3 倍者，雖可能未達 Child-Pugh B 或 C，仍應慎重考慮停藥。

含 tramadol 成分藥品使用於兒童之臨床效益及風險再評估結果相關事宜

摘要： 經彙整國內外相關資料及臨床相關文獻進行整體性評估，建議含 tramadol 成分藥品之使用原則如下：

- 一、應謹慎使用於未滿 12 歲兒童，當臨床效益大於風險時，方可考慮使用。
- 二、應謹慎使用於未滿 18 歲之扁桃腺及腺樣體切除術後止痛。
- 三、應謹慎使用於肥胖、具有阻塞型睡眠呼吸中止症、嚴重肺部疾病等情形之病人，因可能增加嚴重呼吸問題之風險。
- 四、用藥期間不建議哺乳，因可能對哺餵之嬰兒產生嚴重不良反應，包括：異常嗜睡、哺乳困難或嚴重呼吸問題。

Sodium polystyrene sulfonate 成分藥品安全資訊風險溝通表

- 摘要：
- 一、美國 FDA 曾於 2015 年要求廠商針對含 SPS 成分藥品執行藥物交互作用相關研究。
 - 二、經體外研究結果顯示，含 SPS 成分藥品與經常和該成分藥品併用的口服藥品，例如：高血壓藥- amlodipine 及 metoprolol、抗生素- amoxicillin、利尿劑- furosemide、抗癲癇藥- phenytoin、抗凝血劑- warfarin 等，均會產生顯著的結合作用，推論含 SPS 成分藥品也可能與許多其他口服藥品結合，導致其他口服藥品吸收降低因而藥效降低之風險。
 - 三、故依據含 SPS 成分藥品與其他口服藥品之預估胃排空時間，處方含 SPS 成分藥品時，應提醒病人該藥品應與其他口服藥品間隔至少 3 小時服用，如病人患有胃輕癱或其他延遲胃排空之疾病，則服用間隔應延長至 6 小時。

國泰綜合醫院 106 年 7-9 月 ADR 通報案例

通報日期	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
7/4	Dasabuvir Ritonavir/ Ombitasvir	Hepatotoxicity	3/31 T.Bilirubin=2.7 mg/dL	門診	院內	藥師
7/4	Dasabuvir Ritonavir/ Ombitasvir	Hepatotoxicity	2/22 T.Bilirubin=2.3 mg/dL	門診	院內	藥師
7/5	Rifampicin/ Isoniazid Rifampin	Dermatomucosal toxicity	6/22 Skin itching	門診	院內	肺結核 個管師
7/7	Cefoperazone/ Sulbactam Warfarin	Blood dyscrasia	7/5 INR>10	急診	院內	藥師
7/11	Meropenem	Blood dyscrasia	5/26 Thrombocytosis	住診	院內	藥師
7/11	Diclofenac Doxycycline	Dermatomucosal toxicity	7/11 Pain , Angioedema	門診	院內	皮膚科 醫師
7/13	Cisplatin Topotecan	Blood dyscrasia	7/13 WBC=1220 , Seg=39.0	門診	院內	婦癌 個管師
7/24	Rifampin/ Isoniazid/ Pyrazinamide Ethambutol	Hepatotoxicity	7/20 GOT=1804 GPT= 2496	門診	院內	肺結核 個管師
7/25	Levofloxacin	Dermatomucosal toxicity	5/11 Skin rash	急診	院內	藥師
7/26	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	7/25 WBC=2230 , Seg=18.1	門診	院內	婦癌 個管師
7/28	Ioversol(350)	Anaphylactic reaction	7/13 Chills and hypotension BP 85/59 mmHg	急診	院內	藥師
7/28	Piperacillin/ Tazobactam	Dermatomucosal toxicity	7/12 Skin rash	急診	院內	藥師
7/28	Levofloxacin	Dermatomucosal toxicity	7/25 Drug hypersensitivity (Toxicoderma)	住診	院內	藥師
7/28	Rifampin	Dermatomucosal toxicity	7/18 Bullous pemphigoid	住診	院內	藥師
7/31	Epirubicin / Ifosfamide	Blood dyscrasia	7/27 WBC=1170 , Seg=21.0	門診	院內	婦癌 個管師
8/21	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	8/21 WBC=1480 , Seg=12.0	門診	院內	婦癌 個管師

通報日期	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
8/21	Cefoperazone/ Sulbactam Warfarin	Blood dyscrasia	8/20 INR>4.41	急診	院內	藥師
8/22	Levofloxacin	Dermatomucosal toxicity	8/9 Skin rash	住診	院內	藥師
8/22	Oxaliplatin	Dermatomucosal toxicity	8/21 Skin rash	住診	院內	藥師
8/22	Levofloxacin	Dermatomucosal toxicity	8/5 Skin rash	住診	院內	藥師
8/22	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	8/22 WBC=1230 , Seg=10.5	門診	院內	婦癌 個管師
8/22	Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	Dermatomucosal toxicity	8/11 Skin rash	門診	院內	藥師
8/22	Celecoxib	Dermatomucosal toxicity	8/6 Skin rash	門診	院內	藥師
8/22	Clopidogrel	Dermatomucosal toxicity	5/26 Morbilliform drug eruption	門診	院內	藥師
8/22	Gadoteric acid	Anaphylactic reaction	8/14 Flushing , rash	門診	院內	藥師
8/22	Phenazopyridine	Dermatomucosal toxicity	8/11 Skin rash	門診	院內	藥師
8/23	Levofloxacin	Other	7/24 Hypoglycemia	急診	院內	藥師
8/25	Pembrolizumab	Dermatomucosal toxicity	7/18 Skin rash	住診	院內	藥師
8/30	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	8/30 WBC=1610 , Seg=19.0	門診	院內	婦癌 個管師
8/31	Zolpidem Triazolam Estazolam	Neurotoxicity	105/4/12 Consciousness disturbance	急診	院外	藥師
8/31	Alprazolam	Neurotoxicity	5/14 Somnolence	急診	院內	藥師
9/1	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	8/30 WBC=2390 , Seg=20.4	門診	院內	婦癌 個管師
9/5	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	9/5 WBC=2630 , Seg=12.0	門診	院內	婦癌 個管師
9/6	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	9/6 WBC=2790 , Seg=13.0	門診	院內	婦癌 個管師
9/12	Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	Dermatomucosal toxicity	9/10 Maculopapular eruption	門診	院內	皮膚科 醫師

通報日期	藥品名	藥物不良反應種類	症狀或檢驗值	來源	藥品來源	通報職別
9/13	Diclofenac	Nephrotoxicity	9/12 Scr=1.75	急診	院外	藥師
9/15	Aspirin	Blood dyscrasia	9/8 Hematuria , U/A RBC >100/HPF	急診	院內	藥師
9/19	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	9/19 WBC=1040 , Seg=28.0	門診	院內	婦癌 個管師
9/21	Cisplatin Epirubicin	Blood dyscrasia	9/21 WBC=1290 , Seg=17.0	門診	院內	婦癌 個管師
9/22	Octreotide	Dermatomucosal toxicity	9/20 Skin rash and facial swelling	住診	院內	藥師
9/22	Atorvastatin	Other	8/12 Muscle pain	門診	院內	藥師
9/22	Ciprofloxacin	Dermatomucosal toxicity	9/8 Skin rash	門診	院內	藥師
9/22	Ciprofloxacin	Dermatomucosal toxicity	8/29 Skin rash	門診	院內	藥師
9/22	Gabexate mesilate	Dermatomucosal toxicity	8/29 Skin rash	住診	院內	藥師
9/25	Pregabalin	Dermatomucosal toxicity	9/14 Skin rash	門診	院內	藥師
9/25	Ciprofloxacin	Dermatomucosal toxicity	9/11 Skin rash	住診	院內	藥師
9/25	Tenoxicam	Dermatomucosal toxicity	9/22 Skin rash	急診	院內	藥師
9/25	Cefoperazone	Blood dyscrasia	9/25 APTT prolongation	住診	院內	藥師
9/26	Carboplatin Paclitaxel	Blood dyscrasia	9/26 WBC=950 , Seg=29.0	門診	院內	婦癌 個管師
9/26	Ciprofloxacin Tenofovir/ Emtricitabine/ Efavirenz	Dermatomucosal toxicity	9/9 Skin rash	住診	院內	藥師
9/26	Amoxicillin/ Clavulanate	Dermatomucosal toxicity	9/24 Skin rash	門診	院內	皮膚科 醫師
9/29	Rifampin/ Isoniazid/ Pyrazinamide	Hepatotoxicity	9/26 T.bilirubin=7.1 mg/dL , GPT=64	門診	院內	肺結核 個管師
9/29	Cisplatin Ifosfamide	Blood dyscrasia	9/29 WBC=930 , Seg=16.0	門診	院內	婦癌 個管師

檢驗單位(正常值)：

WBC= 4000-10000(*u/L) ; Neut. Band= -(%) ; Neut. Seg= 40-75(%) ; PLT= 130-400 (*1000/uL)

GOT= 5-35(IU/L) ; GPT= 5-35(IU/L) ; Ammonia= 9-33(umol/L) ; Creatinine = 0.44-1 (mg/dL)

新藥介紹：Sacubitril / Valsartan (Entresto[®])

汐止國泰綜合醫院 藥劑科 王宣雯藥師

一、前言

心衰竭是一種緩慢、漸進性的疾病狀態，因心臟功能受損，導致病人之心室無法有效射出血液，或是無法有效擴張以容納迴流之血液，因此無法提供身體足夠的血液和氧氣。常見的症狀與表徵，包括體液滯留導致下肢水腫、肺水腫、疲倦與呼吸急促與困難。美國心臟協會 (American Heart Association, AHA) 估計美國約有 580 萬人患有心衰竭，全球則超過 2300 萬人¹。在台灣並未有針對心衰竭的流行病學研究，然而不能忽視的是，根據衛福部的統計資料，心臟衰竭的死亡率 5 年高達 5 成。因此新藥的發展對於心衰竭的治療相當重要。

二、成份

Entresto[®] 100mg 為口服膜衣錠，外觀呈淺黃色，一面刻印「NVR」字樣，另一面刻印「L1」字樣。由兩種不同作用機轉的成分組合而成—Sacubitril 41mg 以及 Valsartan 51mg，其商品名為 Entresto[®]，中文藥名為健安心膜衣錠。

三、治療用途

Entresto[®] 核准用於治療慢性心臟衰竭 (紐約心臟學會[NYHA]) 第二級至第四級，且心室射出分率降低的病人，減少心血管死亡和心臟衰竭住院風險。Entresto[®] 可以和其他心臟衰竭療法併用，用於取代血管收縮素轉化酶抑制劑 (ACEI) 或血管收縮素受體阻斷劑 (ARB)。

四、作用機轉²

Entresto[®] 的藥理分類是 ARNI (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor)。成分之一 Sacubitril 為中性酶抑制劑 (neprilysin inhibitor)，其前驅活性代謝物 LBQ657 可抑制中性溶酶 (中性肽鏈內切酶；NEP)，進而增加利鈉利尿肽 (natriuretic peptides) 或其他肽類 (ex: bradykinin, adrenomedullin) 的體內濃度，藉由減少排鈉利尿肽 (ex: B-type Natriuretic Peptide, BNP) 被分解，增加 BNP 的作用，可降低交感神經活性；增加血管擴張、排鈉利尿，以拮抗腎素-血管收縮素-醛固酮系統 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 之活化造成的損害。而 Valsartan 為選擇性阻斷第二型血管收縮素 (angiotensin-II receptor blockers, ARBs) 的第一型 (AT1) 受體，作用於 RAAS，可降低血壓、抑制血管收縮、減少醛固酮及延緩心臟肥大 (圖.1)。

五、藥物動力學³

藥品經口服後，即溶離為 Sacubitril 及 Valsartan。Sacubitril 會代謝成活性代謝物 LBQ657。Sacubitril、LBQ657、Valsartan 各在服藥後半小時、2 小時、1.5 小時達到最大血中濃度。Sacubitril 的口服生體可用率約為 60% 以上；本藥品 Valsartan 51mg 的生體可用率相當於市售的 Valsartan 80mg，其口服生體可用率並不會受到食物影響。

Sacubitril 及活性代謝物 LBQ657 大部分由腎臟排除 (52%~68%)；Valsartan 主要由糞便排除 (86%)。本品蛋白質結合率為 94%-97%，

也因此不太可能由血液透析清除。

Sacubitril大多從尿液中排除，其餘從糞便排出。(尿液：糞便=52-68%：37-48%)。平均排除半衰期(T1/2) Sacubitril約1.4小時；LBQ657約11.5小時。

六、劑量及用法³

本藥品的起始劑量為每日兩次100mg，依據病人的耐受情況於2至4週後加倍劑量，達到每日兩次200mg的目標維持劑量。若為目前未服用ACEI或ARB的病人，建議起始劑量為每日兩次50mg。重度腎功能不全(GFR<30 mL/min/1.73m²)之建議起始劑量，為每日兩次50mg。依據病人的耐受情況，每2至4週加倍劑量，達到每日兩次200mg的目標維持劑量。輕度或中度腎功能不全病人，不需要調整起始劑量。中度肝功能不全(Child-Pugh B級)之建議起始劑量，為每日兩次50mg。依據病人的耐受情況，每2至4週加倍劑量，達到每日兩次200mg的目標維持劑量。輕度或中度肝功能不全病人，不需要調整起始劑量。不建議重度肝功能不全病人使用此藥物。

七、懷孕與授乳

Entresto[®]用於懷孕女性會對胎兒造成傷害。在妊娠第二、三期，使用作用於腎素-血管收縮素系統(renin-angiotensin system, RAS)的藥物，會降低胎兒腎功能並增加胎兒及新生兒疾病和死亡率。如果懷孕，請改用其他藥物，並停用此藥。

八、臨床療效

Entresto[®]用於治療慢性心臟衰竭的臨床地位：

1. 2016 ESC Guidelines 指出，治療慢性心收

縮功能不全的心衰竭，對於已使用 ACEI、 β -blocker 及 MRA (mineralocorticoid receptor antagonist) 仍控制不佳的病人，ARNI (Entresto[®]) 可用於取代 ACEI⁴。

2. 2016 美國 ACC/AHA/HFSA 更新 2013 版心衰的管理指南，將 ARNI 以及 Ivabradine 納入治療推薦。對於左心室射出分率降低的心衰病人的治療推薦 (Class- I) 如下⁵：

- 1) 對於慢性心射出率減少的心衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)，推薦使用 RAS 抑制劑 ACEI (A 級證據) 或 ARB (A 級證據) 或 ARNI (A 級證據)，與 β -blocker 和 MRA 併用，以減少發病率與死亡率。
- 2) 對於目前或曾經有症狀的慢性 HFrEF 者，推薦使用 ACEI (A 級證據)，以減少發病率與死亡率。
- 3) 對於目前或曾經有症狀的慢性 HFrEF 者，如因咳嗽或者血管性水腫無法耐受 ACEI，推薦使用 ARB 類藥物，以降低發病率與死亡率。
- 4) 對於 NYHA II 級或 III 級有症狀的慢性 HFrEF 病人，如能耐受 ACEI 或者 ARB，推薦使用 ARNI 替代治療 (B-R 級證據)，以進一步降低發病率與死亡率。

九、藥物安全性^{6,7}

PARADIGM-HF 為一多國、隨機分配的雙盲試驗，比較 Entresto[®] 和 Enalapril 對於 8442 位患有症狀的慢性心臟衰竭 (NYHA 第二至四級) 及收縮功能障礙 (左心室射出分率 \leq 40%) 成人病人的作用。試驗排除收縮壓 < 100 mmHg 的病人，收錄之病人必須曾服用 ACEI 或 ARB 至少 4 週，並服用最大耐受劑量之 β -blocker。病人分成兩組，一組使用 Sacubitril / Valsartan 200 mg BID，另一組使用 Enalapril 10 mg BID，為判斷 Entresto[®]

減少心血管死亡或心衰竭住院綜合事件之風險，追蹤期中位數 27 個月，最長達 4.3 年。

PARADIGM-HF 臨床試驗的結果顯示，Entresto[®]對於減少心血管死亡或心臟衰竭住院綜合事件之風險，優於 Enalapril (HR 0.80, 95% CI 0.73-0.87, $p < 0.0001$)，經計算益一需治數 (number needed to treatment, NNT) 為 22，表示與 Enalapril 比較，以 Entresto[®]每治療 22 個心衰竭病人，就有 1 個人能避免因心血管疾病而死亡，或因心衰竭惡化而住院的案例。而在因心血管死亡的事件上，與 Enalapril 比較，Entresto[®]每治療 32 個心衰竭病人，就有 1 個人能避免因心血管疾病而死亡。因心衰竭惡化導致住院的事件上，與 Enalapril 比較，Entresto[®]每治療 36 個心衰竭病人，就有 1 個人能避免因心衰竭惡化而導致住院事件。

Entresto[®] 的使用改善了整體存活期 (HR 0.84; 95% CI 0.76、0.93, $p = 0.0009$)。綜合研究的結果相較於 Enalapril，Entresto[®]可減少病人之心血管疾病相關死亡風險以及因心臟衰竭住院之風險約 20%。

十、藥物安全性⁸

1. Entresto[®]常見的副作用有：

1)非常常見 (>10%)：

低血壓 (18%)、高血鉀 (12%)、血清肌酐酸上升 (1-16%)。

2)常見 (1-10%)：

姿態性低血壓 (2%)、咳嗽 (9%)、暈眩 (6%)、跌倒 (2%)、腎衰竭 (5%)、血管性水腫 (黑人 2%；其他<1%)、血球容積比 Hct 減少 ($\leq 5\%$)、血紅蛋白減少 ($\leq 5\%$)。

2. Entresto[®]禁忌症與注意事項包括：

1)對藥品中任何成份過敏的病人。

2)過去使用 ACEI 或 ARB 治療曾有相關血管性水腫病史的病人。

3)併用 ACEI；禁止在使用 ACEI 的 36 小時內轉換至本藥物，或在使用本藥物的 36 小時內轉換至 ACEI。

4)同時併用 Aliskiren 的糖尿病病人。

5)Entresto[®] 有降血壓作用，用藥過量最可能發生的結果是低血壓。應針對症狀進行治療。

6)孕婦不建議使用。

十一、結語

Entresto[®]是心衰竭治療的突破性創新新藥，其療效及安全性也獲得美國 (AHA) 以及歐洲 (ESC) 等心臟病協會的認可。在心衰竭治療指引中，迅速佔有一席之地。目前台灣已納入健保給付項目，可造福更多心衰竭的病人。

十二、參考文獻

1. Bui, A. L., Horwich T. B., Fonarow G. C., Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol 2011;8 (1) : 30-41.
2. Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined Nephilysin and Renin-Angiotensin System Inhibition for the Treatment of Heart Failure. JCHF. 2014;2 (6) :663-670.
3. 廠商資料：Entresto[®], Sacubitril 49mg/ Valsartan 51mg, Film-coated rablet, Novartis Pharmaceuticals Corporation, US-PI: 7 Jul 2015
4. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure
5. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on

New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure

6. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al, on behalf of the PARADIGM-HF Committees, Investigators. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact. Eur J Heart Fail 2013;15:1062-73

7. 藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用，衛生福利部中央健康保險署
<http://nihta.cde.org.tw/ReadFile/?p=Assess&n=9746d6b7-fd58-4cca-b0f7-343586d41611.pdf>. Accessed 2016
8. Entresto (sacubitril and valsartan) [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis; August 2015

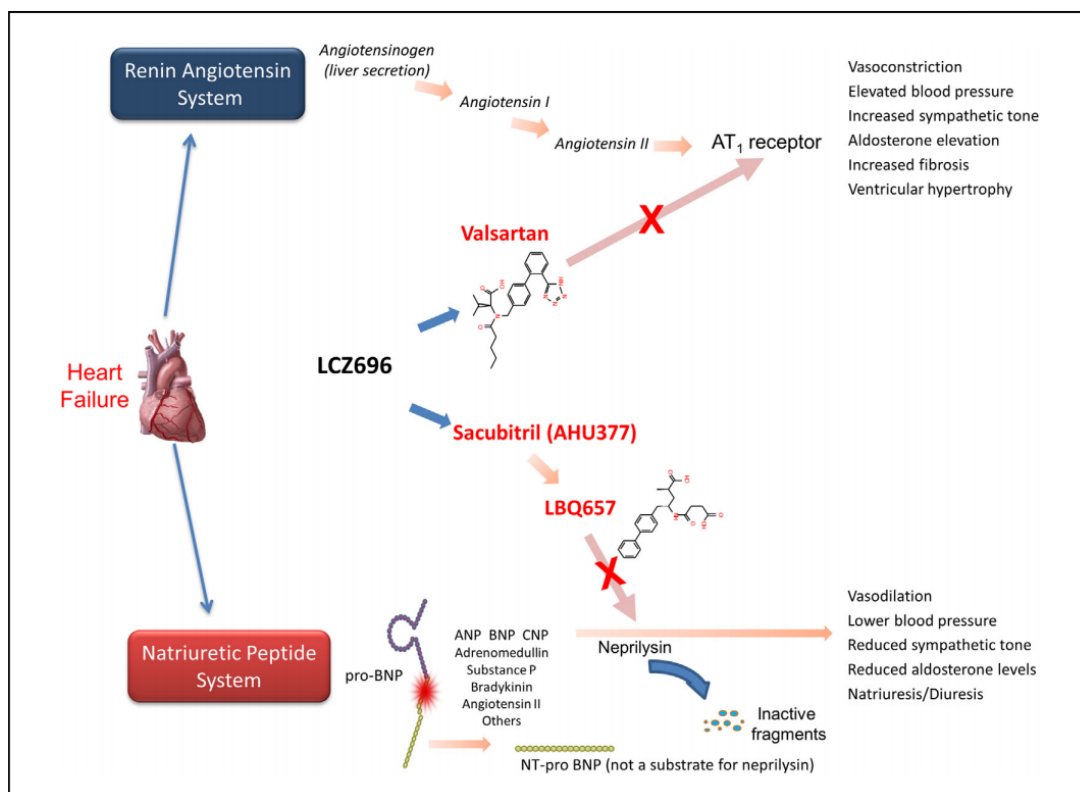


圖 1. Entresto®作用機轉²

新藥介紹：Edoxaban (Lixiana[®])

汐止國泰綜合醫院 藥劑科 林琬縈藥師

一、前言

心房顫動是中老年人相當常見的心律不整，易導致心房內之血液異常凝結成血栓，血栓隨循環流出心臟可能引起身體不同器官的血管栓塞，其中又以腦血管栓塞佔了高達約九成。依據美國 Framingham Study 的統計，心房顫動病人罹患腦中風機率平均是一般人的五倍¹。若使用抗凝血藥物可以防止血塊形成，減少心房纖維顫動病人發生中風或全身性栓塞的機率。早期抗凝血藥物需定期抽血監測，且藥物與食物交互作用多，使用上有許多要注意的地方，而隨著新型抗凝血藥物的出現，使用上要注意的地方也不同，以下將介紹本院新進藥品 edoxaban。

二、成份

本藥品為口服膜衣錠，外觀呈黃色、圓形，內含 edoxaban 60 mg，商品名為 Lixiana[®]，中文藥名為里先安膜衣錠。

三、治療用途

Edoxaban 的衛福部許可適應症為：

1. 預防非瓣膜性心房纖維顫動 (Non-Valvular Atrial Fibrillation, NVAF) 合併以下至少一項危險因子之病患發生中風及全身性栓塞 (systemic embolism)。危險因子包括：鬱血性心臟衰竭、高血壓、年齡大於75歲、糖尿病、曾發生中風或暫時性腦缺血 (Transient Ischemic Attack, TIA)。

2. 在初始5到10日的非經腸道抗凝血藥物治療後，Edoxaban 可用於治療靜脈栓塞 (Venous thromboembolism, VTE)。靜脈栓塞包括深層靜脈栓塞 (Deep Vein Thrombosis; DVT) 及肺栓塞 (Pulmonary Embolism; PE)。

四、作用機轉

Edoxaban 是一種具有高度選擇性、直接且可逆之第Xa凝血因子 (Factor Xa) 抑制劑；第Xa凝血因子為凝血連鎖反應最終共同路徑 (final common pathway) 中的絲胺酸蛋白酶。Edoxaban 可抑制游離態第Xa凝血因子以及凝血酶原酶 (prothrombinase) 的活性。凝血連鎖反應中的第Xa凝血因子若受到抑制，可減少凝血酶 (thrombin) 的生成、延長凝血時間，並降低血栓形成的風險。

五、藥物動力學

1. 吸收

Edoxaban 口服後約1-2小時內達到最高血中濃度，絕對生體可用率約為62%。食物不影響 edoxaban 吸收，可空腹或與食物併服。

2. 分佈

血漿蛋白結合率約為55%，屬於雙相分佈，分佈體積為107±19.9 L，穩定濃度可於3天內達成。

3. 代謝

原型edoxaban為血漿內的主要型態。代謝途徑包括水解(Hydrolysis由羧酸酯酶1)、結合(conjugation)或氧化(CYP3A4/5 oxidation) (<10 %), 共有三種活性代謝物; Edoxaban為外排出轉輸蛋白P-glycoprotein (P-gp) 的受質。

4. 排除

總清除率約為 22 ± 3 L/hour, 透析病人約24.1 L/hour; 50 %。經由腎臟排出(11 L/hour), 其他清除方式為, 代謝作用以及膽道/腸道的排泄作用。經口服半衰期($t_{1/2}$)為10-14 小時, 透析病人約10.6 小時。

六、劑量及用法

1. 預防中風及全身性栓塞

建議劑量為每日一次edoxaban 60 mg。病患應長期接受edoxaban治療。

2. 治療深層靜脈栓塞及肺栓塞

建議劑量為接受至少5日非經腸道抗凝血劑(parenteral anticoagulant)注射治療後, 開始每日一次edoxaban 60 mg。

3. 用於非瓣膜性心房纖維顫動和靜脈栓塞, 如合併下列一項或多項臨床因素, 建議劑量為每日一次 edoxaban 30 mg:

- 1) 中度或重度腎功能不全[肌酸酐清除率(CrCl) 為15-50 ml/min]
- 2) 體重 ≤ 60 kg
- 3) 併用P-gp抑制劑, 如: cyclosporine、dronedrone、erythromycin或ketoconazole

4. 腎功能不全建議劑量調整

肌酸酐清除率	建議劑量
> 50-80 mL/min	每日一次 60 mg
15-50 mL/min	每日一次 30 mg
< 15 mL/min	不建議使用
透析	

5. 肝功能不全建議劑量調整

治療前應進行肝功能檢測; 輕度至中度肝功能不全病患, 建議劑量為每日一次edoxaban 60 mg, 應謹慎使用於輕度至中度肝功能不全病患, 不建議使用於重度肝功能不全的病患; 不得使用於罹患肝病合併凝血功能障礙且具有臨床相關出血風險的病患。

6. 轉換劑量

由其他藥物換成 edoxaban	
維生素 K 拮抗劑 VKA (Vitamin K antagonist) (1)Warfarin	停用 VKA, 並於國際標準凝血時間比 (INR) ≤ 2.5 時開始服用 edoxaban。
NOACs (Non-VKA Oral Anticoagulants) (1)Dabigatran (2)Rivaroxaban (3)Apixaban	停用 NOACs, 並於下一劑預定用藥時間點開始服用 edoxaban。
注射型抗凝血劑 (1)Fondaparinux (2)LMWH	不得同時給予皮下注射抗凝血劑, 停用皮下注射抗凝血劑, 並於下一劑預訂用藥注射時間點開始服用 edoxaban。

由 edoxaban 換成其他藥物	
VKA	<p>1. Edoxaban 轉換至 VKA 期間可能會抗凝血作用不足的情況。在轉換期間，應確保持續具有足夠的抗凝血作用。</p> <p>2. 口服給藥：</p> <p>1) 使用 60 mg 劑量的病患，應以每日一次 edoxaban 30 mg 併用適當的 VKA 劑量。</p> <p>2) 使用 30 mg 劑量的病患，如合併下列一項或多項臨床因素，應以每日一次的 edoxaban 15 mg 併用適當的 VKA 劑量：</p> <p>a. 中度至重度腎功能不全[肌酸酐清除率(CrCl)為 15-50 mL/min]</p> <p>b. 體重偏低</p> <p>c. 併用某些 P-gp 抑制劑</p> <p>3. 病患不得為了快速達到 INR 2 至 3 的穩定數值而接受 VKA 的負荷劑量 (loading dose)。</p> <p>4. 建議依據臨床使用狀況以及病患是否曾使用 VKA，考量使用 VKA 的維持劑量或依據配合 INR 的 VKA 治療流程決定(INR driven VKA treatment algorithm)。</p> <p>應在達到 INR ≥ 2.0 時停用 edoxaban，建議於 14 日後停用 edoxaban，並且持續調整 VKA 劑量以達到 INR 2 至 3。</p> <p>5. 在合併治療期間的前 14 日，建議測量每日服用 edoxaban 前 INR 至少 3 次，以減少 edoxaban 對於 INR 測量值的影響。</p>
NOACs	<p>停用 edoxaban，並於下一劑 edoxaban 的預定用藥時間點開始服用新型口服抗凝血劑。</p>
注射型抗凝血劑	<p>不得同時給予這些藥物。停用 edoxaban，並於下一劑 edoxaban 的預定用藥時間點開始注射抗凝血劑。</p>

七、懷孕與授乳

1. 懷孕²

孕婦分級為 C 級。鑑於潛在的生殖毒性、出血風險，以及 edoxaban 可通過胎盤的證據，edoxaban 禁止用於懷孕婦女，具有生育能力的女性應避免於接受 edoxaban 治療期間懷孕。

2. 哺乳

哺乳中的女性服用 edoxaban 的安全性及療效尚未確立，Edoxaban 禁止於哺乳期間使用。

八、臨床治療地位

Edoxaban 臨床適應症為預防非瓣膜性心房纖維顫動之病患發生中風及全身性栓塞，和其他抗凝血藥物相比，Edoxaban 多了在初始 5 到 10 日的非經腸道抗凝血藥物治療後，治療靜脈栓的適應症，但要注意的是 edoxaban 用於肌酸酐清除速率 (CrCl) 大於 95 ml/min 的非瓣膜性心房纖維顫動病患中有顯著增加缺血性中風的風險。

九、臨床研究

1. 預防中風及全身性栓塞^{3,4}

ENGAGE AF-TIMI 48 樞紐試驗，為一項事件驅動、第三期、多中心、隨機、雙盲、雙虛擬、平行分組試驗，收納 21,105 名 CHADS2 分數平均為 2.8 分的受試者，隨機分配至 edoxaban 60 mg、30 mg 或 warfarin 組。

試驗結果受試者使用 edoxaban 後發生主要療效評估指標-中風或全身性栓塞事件比例(每年 1.57%)不劣於使用 warfarin(每年 1.80%)，相較於接受 warfarin 治療的受

試者，edoxaban 60 mg 組 HR 為 0.87 (99 % CI:0.71-1.07, p=0.08); 在必須調降劑量者，其療效結果與整體族群的主要療效結果一致。

安全性評估指標為重大出血，edoxaban 60 mg 治療組 (每年 2.75 %) 相較於 warfarin (每年 3.43 %)，風險有顯著下降，HR 0.80 (95 % CI 0.71-0.91, p = 0.0009); 致命出血事件在 edoxaban 60 mg 治療組 (0.21 %) 也顯著少於 warfarin 組 (0.38%)，HR 0.55 (95 % CI 0.36-0.84 p = 0.0059)。

Edoxaban 60 mg 組與 warfarin 組比較時，淨臨床預後 (首次中風、全身性栓塞事件、重大出血或所有成因死亡事件; mITT 族群，全部研究期間) 是以 edoxaban 顯著較佳 [HR 0.89 (95% CI 0.83-0.96, p = 0.0024)。

2. 治療深層靜脈栓塞、治療肺栓塞及預防深層靜脈栓塞與肺栓塞復發^{3,5}

Hokusai-VTE 樞紐試驗收納了 8,292 名受試者。隨機分配至初始肝素療法 (enoxaparin 或傳統肝素)，然後每日一次服用 edoxaban 60 mg 或 warfarin，治療期最少 3 個月，最長 12 個月。主要療效評估指標為有症狀的靜脈栓塞復發。次要療效預後指標則包括靜脈栓塞復發及所有成因死亡事件所組成的複合式臨床預後。

結果靜脈栓塞復發事件在 edoxaban 組為 3.2 %，warfarin 組為 3.5 %，HR 0.89 (95 % CI 0.70-1.13, p< 0.0001)。肺栓塞 (併發或未併發深層靜脈栓塞) 的受試者中，發生靜脈栓塞復發事件在 edoxaban 組有 2.8 %，warfarin 組有 3.9 %，HR 0.73 (95 % CI 0.50-1.06); 必須調降劑量者，其療效結果與整體族群的主要療效結果一致。在靜脈栓塞復發上，Edoxaban 不劣於 warfarin。

安全性評估評估指標是具有臨床意義的出血，結果 edoxaban 組發生比例 8.5 %，warfarin 組 10.3 %，HR 0.81 (95 % CI 0.71-0.94, p=0.004); 必需調降劑量的受試者，edoxaban 有 7.9 %，warfarin 有 12.8 %，HR 0.62 (95 % CI 0.44-0.86); Edoxaban 組的風險顯著低於 warfarin 組。

Edoxaban 與 warfarin 之淨臨床預後 (靜脈栓塞復發、重大出血或所有成因死亡事件; mITT 族群，全部研究期間) 的 HR 1.00 (95 % CI 0.85-1.18)。Edoxaban 不劣於 warfarin。

十、藥物安全性

1. 常見之副作用^{2,3}

- 1) 皮膚：皮膚軟組織出血 (5.9 %)、皮疹 (非瓣膜性心房纖維顫動 4.2 %，靜脈栓塞 3.6 %)、搔癢。
- 2) 血液和淋巴系統疾病：貧血 (非瓣膜性心房纖維顫動 9.6 %，靜脈栓塞 1.7 %)、臨床相關的非重大出血 (靜脈栓塞 7.2 %)。
- 3) 檢查：肝功能檢驗值異常 (非瓣膜性心房纖維顫動 4.8 %，靜脈栓塞 7.8 %)。
- 4) 呼吸系統、胸腔及縱膈疾病：流鼻血 (靜脈栓塞 4.7 %)。
- 5) 胃腸道疾病：口腔/咽部出血 (靜脈栓塞 3.4 %)、下消化道出血 (非瓣膜性心房纖維顫動 0.7 %，靜脈栓塞 3.4 %)、上消化道出血 (非瓣膜性心房纖維顫動 1.1 %)。

2. 嚴重之副作用^{2,3}

- 1) 血液和淋巴系統疾病：嚴重出血 (非瓣膜性心房纖維顫動 3.1 %，靜脈栓塞 1.4 %)。
- 2) 神經系統疾病：腦內出血 (非瓣膜性心房纖維顫動 0.5 %，靜脈栓塞 0.1 %)，蜘蛛網膜下腔出血 (非瓣膜性心房纖維顫動

0.3%)。

3)呼吸系統、胸腔及縱膈疾病：間質性肺病
(非瓣膜性心房纖維顫動 0.2%)。

3. 特定不良反應²

在臨床研究中，觀察到長期使用 edoxaban 發生粘膜出血（例如：流鼻血、胃腸道出血、生殖泌尿道出血）與貧血之情形，相較於 VKA 治療發生比率偏高。因此，除了充分的臨床監測，在適當的情況下，可進行有關血紅素/血球容積比的實驗室檢測，以偵測潛在出血。特定病患族群可能會有較高的出血風險，例如：控制不佳的嚴重高血壓病患及/或合併接受會影響止血作用治療的病患。經期出血可能會增加及/或延長。出血併發症可能包括無力、蒼白、頭暈、頭痛或原因不明腫脹、呼吸困難與原因不明休克。

Edoxaban 曾通報發生的已知嚴重出血併發症，包括腔室症候群與因灌流不足引起的腎衰竭。因此，在為接受抗凝血治療的病患進行評估時，均應考量出血的可能性。

十一、院內同類藥品比較

Edoxaban 適應症為預防非瓣膜性心房纖維顫動之病患發生中風及全身性栓塞及治療靜脈栓塞，院內同類口服藥品含 edoxaban 共有三種，詳細比較請見表一。

十二、結語

臨床試驗顯示 edoxaban 不論在療效或安全性皆不劣於或優於 warfarin，而在使用上，edoxaban 不受食物影響，相較於其他抗凝血藥物，不受 CYP3A4 影響，與藥物交互作用較少，亦不需定期監測凝血功能，但使用於肌酸酐清除速率大於 95 ml/min 的非瓣膜性

心房纖維顫動病患中有顯著增加缺血性中風的風險，應避免使用。

十三、參考文獻

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983-8.
2. Edoxaban. In: DRUGDEX® System (electronic version) . Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 09/10/2017) .
3. 廠商資料：里先安 (Lixiana®), Edoxaban 60 mg 膜衣錠，Daiichi Sankyo Europe GmbH, Germany, 2015/4
4. Robert P. Giugliano, Christian T. Ruff, Eugene Braunwald, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2013; 369:2093-2104.
5. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2013; 369:1406-1415.

表一、Edoxaban 與院內同類口服藥品比較表

學名	Edoxaban	Apixaban	Rivaroxaban
商品名	Lixiana [®]	Eliquis [®]	Xarelto [®]
劑量	60 mg	5 mg	10 mg/15 mg
常用劑量	60 mg QD	5 mg BID	15-20 mg QN
蛋白結合率	40-59	87	92-95
生體可用率 (%)	62	50	80 with food
半衰期	10-14	12	5-13
起始作用時間	1-2 h	3-4 h	2-4 h
交互作用	P-gp inhibitors	Potent CYP3A4 and P-gp inhibitors	Potent CYP3A4 and P-gp inhibitors
衛福部適應症	<p>1.預防非瓣膜性心房纖維顫動合併以下至少一項危險因子之病患發生中風及全身性栓塞。危險因子包括：鬱血性心臟衰竭、高血壓、年齡≥ 75歲、糖尿病、曾發生中風或暫時性腦缺血。</p> <p>2.在初始5到10日的非經腸道抗凝血藥物治療後,Edoxaban 可用於治療靜脈栓。靜脈栓塞包括深層靜脈栓塞及肺栓塞。</p>	<p>1.用於成人非瓣膜性心房纖維顫動病患且有以下至少一項危險因子者預防發生中風與全身性栓塞。危險因子包括：(1)曾發生腦中風或短暫性腦缺血發作,(2)年齡≥ 75歲,(3)高血壓,(4)糖尿病,及(5)有症狀之心衰竭 (NYHA Class \geq II)。</p> <p>2.在成人中治療深靜脈血栓與肺栓塞,以及預防深靜脈血栓與肺栓塞復發。</p>	<p>1.用於非瓣膜性心房顫動且有下列至少一項危險因子者成人病患,預防中風及全身性栓塞。危險因子例如:心衰竭、高血壓、年齡≥ 75歲、糖尿病、曾發生腦中風或短暫性腦缺血發作。</p> <p>2.用於靜脈血栓高危險群(曾發生有症狀之靜脈血栓症)病患,以預防其於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症。</p>
常見不良反應	皮膚軟組織出血、流鼻血、陰道出血	牙齦出血、鼻出血、挫傷、血尿、直腸出血、血腫、經血過多、咳血	出血、貧血
優缺點	<p>1.CrCl 大於 95 ml/min 不建議使用。</p> <p>2.藥物交互作用較少。</p> <p>3.食物不影響吸收。</p>	<p>1.一天需服用兩次。</p> <p>2.食物不影響吸收。</p>	10 mg 錠劑口服生體可用率高 (80-100 %), 不受食物影響; 20 mg 錠劑空腹會減少藥物的吸收, 應隨餐服用。
健保價/每日最高藥費	80/80	34.2/68.4	64/128