

基督復臨安息日會醫療財團法人臺安醫院  
TAIWAN ADVENTIST HOSPITAL

臺 安 藥 訊  
VOL.24, NO.03 2020 年 07 月

<http://www.tahsda.org.tw/pharmacy/pharmacypaper/>

發行人：院長 黃暉庭

編輯：臺安醫院藥劑科藥品資訊組

本期摘要	肆、專題一：淺談癲癇患者的憂鬱治療
壹、藥品異動	專題二：新生兒用藥安全：與年齡相關藥物動力學
貳、健保用藥規定新增及修訂條文	伍、新進藥品介紹：Glyxambi 25/5 mg
參、衛生福利部公告藥品警訊	陸、藥物諮詢 Q & A

### 壹、藥品異動

依據 2020.06.03 本年度第一次藥委會議決呈院長室，發布藥品異動情形如下：

#### 一、新增品項

	商品名	代碼	學名	許可證字號	藥理分類/適應症	備註
1	Zulitor 4mg Tablet	OZUL	Pitavastatin	<a href="#">衛部藥製字第 058639 號</a>	Antilipemic Agent - HMG-CoA Reductase Inhibitor / 原發性高膽固醇血症及混合型血脂異常	取代 Livalo 2mg Tablet
2	Vimpat Intravenous 200mg/20mL	IVIM	Lacosamide	<a href="#">衛部藥輸字第 026283 號</a>	Antiepileptics – Other antiepileptics / 1.四歲以上有或無次發性全身發作的局部癲癇發作病人的單一藥物治療。 2.四歲以上之(1)複雜性局部癲癇發作 (complex partial seizure)與(2)單純或複雜性局部發作之合併有次發性全身發作 (simple or complex partial seizure with secondary generalization)癲癇病人之輔助治療(add-on therapy)。	

3	Trokendi XR 50mg extended- release Capsule	<b>OTRO</b>	Topiramate	<a href="#">衛部藥製字第 060265 號</a>	Antiepileptics – Other antiepileptics / 1.用於成人 及六歲以上兒童局部癲 癇、併有 LENNOX- GASTAUT 症候群之癲癇 或原發性全身性強直陣攣 癲癇的輔助治療 2.用於成 人及六歲以上兒童局部癲 癇 (PARTIAL ONSET SEIZURE) 之單一藥物治 療 3.用於 12 歲以上患者 之預防性偏頭痛	持續性釋放膠 囊，取代 Topamax 50mg film-coated Tablet
4	Clodrin 100mg/mL, 30mL/Bot Oral Solution	<b>LCLO</b>	Chloral hydrate	<a href="#">衛部罕藥製字 第 000020 號</a>	Hypnotics and sedatives – Aldehydes and derivatives / 兒童檢查(non-painful procedure)前之鎮靜	絕對自費，取 代 Chloral hydrate 10%, 30mL (專案製 造)
5	Quelip XR 200mg Tablet	<b>OQUEP</b>	Quetiapine	<a href="#">衛部藥製字第 059212 號</a>	Antipsychotics – Second generation antipsychotics / 治療思覺失調症、雙極性 疾患之鬱症發作、躁症發 作及混合性發作。對於抗 鬱劑單一藥物治療效果不 佳的重鬱症(MDD)病人， 可作為重鬱症發作的附加 治療。在開始治療之前， 臨床醫師應該考慮 Quetiapine XR 的安全性。	持續性藥效膜 衣錠，取代 Utapine 200mg Tablet
6	Restasis Ophthalmic Emulsion 0.05%, 0.4mL/ 支 (單次使用 小瓶)	<b>ERES</b>	Cyclosporin	<a href="#">衛署藥輸字第 024206 號</a>	Immunosuppressant Agent - Calcineurin Inhibitor /治療 嚴重乾性角結膜炎併角結 膜上皮病變患者之發炎反 應,但在目前使用局部抗發 炎藥物或使用淚點塞病患 未見療效者。	健保須經事前 審查核准後使 用。
7	Clobetasol ointment 0.05% <b>25gm</b>	<b>ECLOO2</b>	Clobetasol	<a href="#">衛署藥製字第 028562 號</a>	Dermatological preparation – Corticosteroids, very potent /溼疹、皮膚炎 (指 掌角皮症、苔癬、日光皮 膚炎) 癢疹、掌蹠膿皰 症、乾癬	取代小包裝 Clobetasol ointment 0.05% <b>7gm</b>

8	Glyxambi 25/5 mg film-coated Tablet	<b>OGXB</b>	Empagliflozin + Linagliptin	<a href="#">衛部藥輸字第027073號</a>	Combination of DM drugs / SGLT-2 inhibitor + DPP-4 inhibitor / 適用於配合飲食控制及運動，以改善下列第二型糖尿病人的血糖控制：使用 metformin 合併 empagliflozin 或 linagliptin 未能達到適當血糖控制者；或已在用 empagliflozin 及 linagliptin 合併治療者。Empagliflozin 用於具第二型糖尿病且已有心血管疾病的成人病人時，可降低心血管原因死亡的風險。然而，本品糖順平用於具第二型糖尿病且已有心血管疾病的成人病人時，其降低心血管原因死亡的風險的有效性尚未被建立。	複方藥品，健保給付：1.每日限處方1粒。2.限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin，且併用 empagliflozin 或 linagliptin 治療至少6個月，糖化色素值(HbA1c)仍高於7.5%者。
9	Apo-Atomoxetine 18mg Capsule	<b>OATMX</b>	Atomoxetine	<a href="#">衛部藥輸字第026195號</a>	Psychostimulants - Centrally acting sympathomimetics / 注意力缺損、過動症 (ADHD)。	取代 Strattera 18mg Capsule

## 二、刪除藥品

	商 品 名	代 碼	備 註
1	Livalo 2mg Tablet (Pitavastatin)	<b>OLIVA</b>	新進同成份藥品 Zulitor 4mg Tablet 取代
2	Levetir inj 500mg/5mL (Levetiracetam)	<b>ILEVET</b>	請改用其他抗癲癇藥品
3	Topamax 50mg film-coated Tablet (Topiramate)	<b>OTOP5</b>	新進同成份藥品 Trokendi XR 50mg extended-release Capsule 取代。
4	Chloral hydrate 10%, 30mL (專案製造) (Chloral hydrate)	<b>LCHH10</b>	新進同成份藥品 Clodrin 100mg/mL, 30mL/Bot Oral Solution 取代。
5	Utapine 200mg Tablet (Quetiapine)	<b>OUTA</b>	新進同成份藥品 Quelip XR 200mg Tablet 取代
6	Showen 0.25% eye drops, 5mL (Chloramphenicol)	<b>ESHO</b>	請改用其他抗生素眼藥水。
7	Clobetasol ointment 0.05% <b>7gm</b> (Clobetasol)	<b>ECLOO</b>	請改用大包裝 Clobetasol ointment 0.05% <b>25gm</b>
8	Belviq 10mg 60's/box (Lorcaserin)	<b>OBEL</b>	衛福部公告回收，已停止銷售。
9	Strattera 18mg Capsule (Atomoxetine)	<b>OSTR8</b>	新進同成份藥品 Apo-Atomoxetine 18mg Capsule 取代。

## 三、包裝量變更 (因廠商停產替代)

	學 名	舊包裝	新包裝	新醫令碼	廠牌
1	Amorolfine	Loceryl nail 5%, <b>3mL</b>	Loceryl nail 5%, <b>2.5mL</b>	<b>ELOC2</b>	高德美

## 四、其他

- 刪除調配品 [IKCL6] 20mEq KCl in 【D5W 250mL】。
- [IPCN3] Penicillin G Sod inj 3 MIU 缺貨購買全盟生技有限公司專案進口葡萄牙 Laboratorios Atral, S. A. 製造之同成分藥品 [IAPCN] Penicilina Atral inj 1 MIU/vial (Penicillin G) 供應臨床所需。

3. [ODIG] Digoxin 0.25mg (Digoxin) 缺貨購買韋淳貿易公司申請專案進口南韓 CJ HealthCare Corporation 製造之[ODIG2] Digoxin tablets 0.25mg (Digoxin)暫代。
4. 新增[OXOFL] Xofluza 20mg Capsule (Baloxavir marboxil)因應季節性流感治療使用。
5. 原絕對自費品項 Ibrance Capsules 125mg、Praluent solution for injection 75mg 與 Lumicef 210mg/1.5mL inj 開放健保使用，需依健保給付規範提出相關申請。
6. 缺貨品項異動：

	缺貨藥品	暫代藥品
1	Augmentin 1gm Tablet (Amoxicillin + Clavulanic Acid) (GSK)	Curam 1000mg Tablet (Amoxicillin + Clavulanic Acid) (SANDOZ)
2	Zithromax 250mg Tablet (Azithromycin) (PFIZER)	Aziciin 250mg Tablet (Azithromycin) (中國化學製藥)
3	Gentamicin inj 80mg/2mL (Gentamicin) (生達化學製藥)	Gentamycin inj 80mg/2mL (Gentamicin) (生達化學製藥)
4	AMOXICILLIN 500mg (Amoxicillin) (永信藥品)	AMOXICILLIN Capsules 500mg (Amoxicillin) (中國化學製藥)
5	Plaquenil 200mg (Hydroxychloroquine) (賽諾菲)	Hydroquine 200mg (Hydroxychloroquine) (信東生技)
6	Klean-Prep powder (Polyethylene Glycol) (HELSINN BIREX/臺灣美強)	GI Klean Powder (Polyethylene Glycol 3350) (衛達化學製藥)
7	Luckyhepa 70mg (複方) (Silymarin 70mg + Thiamine HCl 4mg + Nicotinamide 12mg + Riboflavin 4mg + Pyridoxine HCl 4mg + Pantothenate Calcium 8mg + Cyanocobalamin 1.2mcg) (永信藥品)	Silygen 70mg Capsule (Silymarin 70mg + Thiamine HCl 4mg + Nicotinamide 12mg + Riboflavin 4mg + Pyridoxine HCl 4mg + Pantothenate Calcium 8mg + Cyanocobalamin 1.2mcg) (生達化學製藥)
8	Famodine inj 20mg/2mL (Famotidine) (南光化學製藥)	Fadin Lyo injection 20mg (Famotidine) (生達化學製藥)
9	UFree ER 500mg (Levetiracetam) (美時化學製藥)	Keppra 500mg (Levetiracetam) (葛蘭素史克/UCB)
10	Enzil 100mg (Amantadine) (永信藥品)	Dopadine 100mg Tablet (Amantadine) (瑞士藥廠)
11	Mesyrel 50mg (Trazodone) (美時化學製藥)	Cirzodone Tablet 50mg (Trazodone) (杏輝藥品)
12	Fucole Paran 500mg (Acetaminophen) (永信藥品)	Depyretin Tablets 500mg (Acetaminophen) (榮民製藥)
13	Eltroxin 50mcg (Levothyroxine) (安沛/Aspen)	Eltroxin 100mcg (Levothyroxine) (安沛/Aspen)
14	Cardizem Retard 90mg (Diltiazem) (QPHARMA AB/台田藥品)	Diltelan Capsules 120mg (Diltiazem) (友華生技/南光製藥)
15	Medicon-A 20/20/90mg (Dextromethorphan + Lysozyme + K Cresolsulfonate) (台灣塩野義)	Romicon-A 20/20/90mg (Dextromethorphan + Lysozyme + K Cresolsulfonate) (健喬信元)
16	Nimbex inj 10mg/5mL (Cisatracurium) (安沛/GSK)	Cisatracurium inj 10mg/5mL (Cisatracurium) (台灣費森尤斯卡比)
17	Suxamethonium inj 100mg/2mL (Succinylcholine) (Fresenius Kabi)	Relaxin inj 500mg (Succinylcholine) (杏林新生製藥)
18	Vidisic gel 10gm (Carbomer) (武昌貿易)	Ginpol eye gel 10gm (Carbomer) (溫士頓)
19	Anefree gel 0.1% 15gm (Adapalene) (瑞士藥廠)	Differin gel 0.1% (Adapalene) (高德美)

財團法人藥害救濟基金會鼓勵醫療人員通報藥品療效不等案例，請單位臨床醫師予以協助通報，相關訊息請參閱：<http://moss/SiteDirectory/5110/Lists/Announcements/DispForm.aspx?ID=21>。

其他新藥異動訊息、藥品外觀查詢，請自行至本院 KM 網站查詢：

<http://km.domain.tahsda.org.tw/KM/listfolders.aspx?uid=2483>

## 貳、健保用藥規定新增及修訂條文

刊登日期	發文字號	院內品項代碼	內容
109.07.06	健保審字第 1090058132 號	無	公告異動含 Lenalidomide 成分藥品 Lenli Capsules 5mg、10mg、15mg、25mg 等 4 品項之支付價格及修訂該成分藥品給付規定。
109.07.02	健保審字第 1090057219 號	無	公告異動含 everolimus 成分藥品「Votubia 2.5 mg tablets (健保代碼 VC00021100)」及「Votubia 5 mg tablets (健保代碼 VC00020100)」共 2 品項之支付價格。
109.06.01	健保審字第 1090057675 號	無	公告暫予支付 Spinraza(主成分 nusinersen)注射劑暨其藥品給付規定
109.05.18	健保審字第 1090075954 號	IEYL	公告異動新生血管抑制劑如 aflibercept(Eylea)共 2 品項支付價格暨修訂其藥品給付規定。
109.05.18	健保審字第 1090035463 號	ILUC3	公告異動新生血管抑制劑如 ranibizumab(Lucentis)共 3 品項支付價格暨修訂其藥品給付規定。
109.05.18	健保審字第 1090035364 號	無	公告暫予支付含 Ietermovir 成分藥品 Prevymis F.C. Tablets 240mg 及 Prevymis Concentrate for Solution for Infusion 20mg/mL 共 2 品項暨其藥品給付規定。
109.05.15	健保審字第 1090057279 號	IAVA	公告修訂含 bevacizumab 成分藥品(如 Avastin)之藥品給付規定。
109.05.15	健保審字第 1090057113 號	無	公告暫予支付含 lorlatinib 成分藥品 Lorviqua film-coated tablets 25mg 及 100mg 共 2 品項暨其藥品給付規定。
109.05.15	健保審字第 1090057371 號	無	公告暫予支付「Firazyr 30mg solution for injection in pre-filled syringe (icatibant)」藥品暨其給付規定。
109.05.15	健保審字第 1090057256 號	OXELJ	公告修訂含 tofacitinib 成分藥品(如 Xeljanz)藥品給付規定。
109.05.13	健保審字第 1090035440 號	OKRE	公告異動含 protein bound polysaccharide 成分藥品(如 Krestin)之健保支付價格暨其藥品給付規定。
109.05.13	健保審字第 1090035353 號	無	公告暫予支付含 ceftazidime/avibactam 成分藥品 Zavicefta 2 g/0.5 g powder for concentrate for solution for infusion 暨其藥品給付規定。
109.05.13	健保審字第 1090035394 號	OMEZ, OOKP, ORISD, OSER2, OUTA, OQUEP, ORIB, OABI, OINV, OLAT, LRIS, IABI, IINV, IINV2	公告修訂 1.2.2.2. Second generation antipsychotics 及通則之部分藥品給付規定。
109.05.11	健保審字第 1090035398 號	OENTR	公告修訂心血管疾病用藥含 Sacubitril+Valsartan (如 Entresto)成分之藥品給付規定。
109.05.08	健保審字第 1090075943 號	無	公告異動含 bortezomib 成分藥品共 3 品項之支付價格及修訂其藥品給付規定。
109.05.06	健保審字第 1090035346 號	OIRE, OTAR	公告修訂含 osimertinib 成分(如 Tagrisso)、含 gefitinib 成分(如 Iressa)、含 erlotinib 成分(如 Tarceva)及含 afatinib 成分(如 Giotrif)藥品給付規定。

109.05.01	健保審字第 1090054853 號	IKEY1, ITEC	公告暫予支付含 avelumab 成分藥品 Bavencio 20mg/mL Concentrate for Solution for Infusion 共 1 品項暨其藥品給付規定。
109.04.20	健保審字第 1090054006 號	OLYR	公告含 pregabalin 成分藥品支付價格異動暨修訂部分藥品給付規定。
109.04.09	健保審字第 1090053970	OGXB	公告暫予支付含 ertugliflozin / sitagliptin 複方成分藥品 Steglujan 5/100mg film-coated tablets 暨修訂藥品給付規定第 5 節部分規定

註：請直接點選超連結至衛生福利部中央健康保險署查看公告內容，或查閱 HIS 系統藥物諮詢中「健保用藥規定」。

### 參、衛生福利部公告藥品警訊

公告日期 2020/04/24	<b>Fosfomycin 成分藥品安全資訊風險溝通表</b> 院內品項：Monurol (臨採) 3g/pk
<p>1. Fosfomycin 成分抗生素藥品最早於 1960 年代上市，因有其他副作用更少之抗生素，使其用量迅速下降。然而因其使用有限， fosfomycin 對於許多已對常用抗生素產生抗藥性之細菌仍具有活性，導致近年來在其他治療選擇很少的病人中 fosfomycin 的使用量增加。</p> <p>2. EMA 之人體用藥委員會(CHMP)根據最新現有證據評估 fosfomycin 用於感染症治療上之定位，<u>建議限縮此成分藥品之使用</u>，評估結論如下：</p> <p>(1). 含 fosfomycin 成分之靜脈輸注劑型藥品現在只應用於不適用其他抗生素治療之特定嚴重感染，例如：影響心臟、肺部、血液及腦部的相關感染，或難以治療之感染，例如：腹部、泌尿道或皮膚及軟組織之複雜性感染疾病。</p> <p>(2). 含 <b>fosfomycin 成分之口服劑型</b>藥品可繼續用於治療成年及青少年女性之非複雜性膀胱炎。而含 fosfomycin 成分之顆粒劑型(granules)藥品(含 fosfomycin trometamol)亦可繼續用於男性接受前列腺切片處置時的感染預防。EMA 已要求廠商提供進一步數據，以確認繼續使用含 fosfomycin trometamol 及 fosfomycin calcium 成分口服藥品之合理性。</p> <p>(3). 應暫停含 fosfomycin 成分肌肉注射劑型及用於兒童(12 歲以下)的口服顆粒劑型(2g)藥品之販售使用，因無明確證據顯示此類藥品用於目前核可之適應症上具足夠有效性。</p>	
<b>食品藥物管理署說明：</b>	
<p>1. 經查，我國核准含 fosfomycin 成分藥品許可證共 6 張(包含 5 張靜脈注射劑型，1 張顆粒劑型，無肌肉注射劑型)，靜脈注射劑型藥品之中文仿單未刊載該藥品僅能用於不適合以其他抗生素治療之嚴重感染情況等相關安全資訊；顆粒劑型藥品之中文仿單已刊載「梅樂黴素不可用於未滿 12 歲的兒童及 75 歲以上的人」及「未滿 12 歲，請勿使用。因為其安全性和有效性在這個年齡的族群中還沒有被建立」等安全資訊。</p> <p>2. 本署現正評估是否針對含該成分藥品採取進一步風險管控措施。</p>	
<b>醫療人員應注意事項：</b>	
<p>1. 應謹慎使用含 fosfomycin 成分之靜脈輸注劑型藥品用於感染症之治療。</p> <p>2. <b>含 fosfomycin 成分之顆粒劑藥品不可用於未滿 12 歲之兒童。</b></p>	
附件： <a href="#">Fosfomycin 成分藥品安全資訊風險溝通表.pdf</a>	
公告日期 2020/06/11	<b>Brivudine 及 fluoropyrimidine 類藥品安全資訊風險溝通表</b> 院內品項：Brivudine:無品項；fluoropyrimidine:5-FU inj 1000mg/20mL, UFUR, Capecitabine 500mg, TS-1 capsules 20mg (臨採)
<b>藥品安全有關資訊分析及描述：</b>	
<p>1. Brivudine成分藥品之主要代謝物bromovinyl uracil會抑制代謝fluoropyrimidine類藥品(例如 fluorouracil、capecitabine、tegafur、flucytosine)之酵素-dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)，導致體內fluoropyrimidine類藥品的血中濃度上升。此交互作用可能增加 fluoropyrimidine類藥品的毒性，且潛在致命風險。</p> <p>2. Brivudine成分藥品治療結束後至少須等待4週才能開始使用fluoropyrimidine類藥品進行治療。在許多案例中，因沒有遵循至少4週的等待期(例如在fluorouracil兩次療程間隔中穿插</p>	

使用brivudine) 而導致死亡。

#### 食品藥物管理署說明：

1. 衛生福利部目前尚未核准含brivudine成分藥品製劑許可證
2. 我國核准fluoropyrimidines 類藥品許可證共28 張(含fluorouracil 成分藥品許可證共9 張、capecitabine 成分藥品許可證共7 張、tegafur 成分藥品許可證共11 張、flucytosine 成分藥品許可證共1 張)
3. 次查, fluoropyrimidines 類藥品僅capecitabine 成分藥品於中文仿單「禁忌」處刊載「正在使用sorivudine 或其化學類似物(如brivudine)治療」;於「與其它藥品的交互作用及其它形式的交互作用」處刊載「Sorivudine 及其類似物:曾有報導sorivudine 和5-FU 間有臨床上具意義的藥物-藥物交互作用,是導因於sorivudine 抑制dihydropyrimidine dehydrogenase 的活性。此交互作用導致fluoropyrimidine 的毒性增加而具潛在致命性,因此, **Xeloda** 不可與sorivudine 或其化學類似物併用,例如 **brivudine**。在結束使用sorivudine 或其化學類似物(例如brivudine)和開始使用**Xeloda** 治療之間,必須至少要有**4** 星期的等待期」,其餘 **fluoropyrimidines** 類藥品皆未刊載與brivudine 交互作用風險之相關安全資訊。
3. 本署現正評估是否針對含該成分藥品採取進一步風險管控措施。

#### 醫療人員應注意事項：

1. Brivudine 成分藥品與fluoropyrimidine 類藥品間的交互作用結果可能潛在致死風險,故brivudine 不應使用於近期曾接受、現正接受或4 週內預計接受fluorouracil (含局部使用劑型)、capecitabine、tegafur、flucytosine 或是含上述成分之複方產品治療的病人。
2. 處方fluoropyrimidine 類藥品(例如fluorouracil、capecitabine、tegafur、flucytosine)前,建議確認病人是否有使用brivudine 成分藥品。
3. 此外,DPD 酵素缺乏或DPD 活性部分缺乏者,使用fluoropyrimidine 類藥品亦潛在發生嚴重不良反應之風險,應密切注意使用該類藥品的病人是否出現嚴重不良反應的症狀或徵候,並提醒病人若出現不適症狀應儘速回診。

附件: [Brivudine及fluoropyrimidine類藥品安全資訊風險溝通表.pdf](#)

公告日期  
2020/06/17

#### Pyridoxine (vitamin B6) 成分藥品安全資訊風險溝通表

院內品項: Vitamin B6 50mg, Vitamin B complex 0.25mg/cap;3mg/amp, Silygen 4mg, Lyo-Povigent 4.9mg/vial

#### 藥品安全有關資訊分析及描述：

1. 周邊神經病變為vitamin B6的已知副作用,通常於手或腳會有刺痛、灼熱或麻木等症狀,且周邊神經病變通常與高劑量使用或長期使用含vitamin B6產品有關,與正常飲食中攝入的vitamin B6無關。
2. 澳洲核准之成藥(listed medicines)中,vitamin B6每日准許劑量可達200mg。
3. 澳洲目前有超過1000種含vitamin B6成分之成藥,然而因周邊神經病變風險,含量超過50 mg之vitamin B6產品標示需刊載「若您感覺到刺痛、灼熱或麻木,請停止使用此藥品,並盡速尋求醫療協助」之警語。而目前含量為50mg或更低劑量的vitamin B6產品並未被要求刊載相關警語。但這可能會使民眾難以識別vitamin B6造成的周邊神經病變症狀,導致持續暴露於此類產品及惡化神經病變。
4. TGA於近期澳洲及國際間報告中注意到下列情形可能發生周邊神經病變:
  - 每日vitamin B6攝取量低於50mg
  - 民眾服用一種以上含vitamin B6成分產品

TGA 目前正評估此類風險,其評估結果可能會改變對含 vitamin B6 成分藥品的相關措施。

#### ◎食品藥物管理署說明：

1. 經查,我國核准含Pyridoxine (vitamin B6)成分藥品許可證單複方共604張,其中含Pyridoxine (vitamin B6)成分單方口服劑型且含量超過50mg之藥品許可證共12張,適應症為「妊娠引起之噁心、嘔吐、皮膚炎、維生素B6缺乏症」等,惟其中文仿單未提及周邊神經病變相關風險。

2. 本署現正評估是否針對含該成分藥品採取進一步風險管控措施。

◎ 醫療人員應注意事項：

1. 處方含vitamin B6成分藥品時，應提醒病人服藥後若出現不適症狀應立即回診。

2. 治療具周邊神經病變之病人時，應考慮其病症是否與使用輔助性醫療產品 (complementary medicine) 及膳食補充品有關。

3. 若病人出現周邊神經病變症狀，需回顧其 vitamin B6 攝取來源，例如：維生素 B 群、複方維生素及/或含鎂製劑產品，特別是合併使用多種製劑。

◎ 病人應注意事項：

1. Vitamin B6可能會以其化學名稱列於標示上，包括pyridoxine hydrochloride、pyridoxal 5-phosphate 或pyridoxal 5-phosphatemonohydrate。若您有使用含有前述名稱的產品，請注意周邊神經病變相關症狀，例如：刺痛、灼熱或麻木，若發生前述症狀請立即停藥並尋求醫療協助。

2. 若您對用藥有任何疑問請諮詢專藥醫療人員。

附件：[Pyridoxine \(vitamin B6\)成分藥品安全資訊風險溝通表.pdf](#)

詳細內容，請自行至本院 KM-衛生福利部公告藥品警訊專區查詢：

<http://km.domain.tahsda.org.tw/KM/listfolders.aspx?uid=13327>

## 肆、專題一

### 淺談癲癇患者的憂鬱治療

郭偵丈藥師

前言：

癲癇患者長期受疾病所苦，因疾病所帶來的在工作社交上的不便、汙名化、行動能力上的受限、生活品質的下降都讓癲癇病患承受著長期的身心壓力。亦有研究指出癲癇患者有較高的風險易有焦慮、憂慮、自殺傾向。憂鬱症是癲癇病患中常見併發的情緒性疾病，憂鬱症的盛行率在癲癇病患中為 13-35%，但在病情控制不佳的患者中盛行率則更高<sup>1</sup>。

憂鬱症對癲癇病情的控制亦有不良之影響，其可能會增加抗癲癇藥物不良事件的發生，造成藥物之不耐受性跟不遵從性<sup>1</sup>，導致癲癇病情無法妥善控制。

治療之考量：以下將針對抗癲癇藥物對情緒的影響、抗憂鬱藥物之治療選擇及兩者間的交互作用這三方面的考量進行討論：

#### 1. 抗癲癇藥物對情緒的影響：

臨床上抗癲癇藥物治療之選擇與調整都應考量各抗癲癇藥物對病患情緒的影響，某些抗癲癇藥具有情緒穩定之正面影響(e.g., carbamazepine, lamotrigine, valproate)，反之，某些藥物則對病患情緒產生負面之影響(e.g., clobazam, phenobarbital, topiramate, vigabatrin, tiagabine, gabapentin, levetiracetam, zonisamide, or perampanel)<sup>1</sup>，院內相關品項整理如表一。停止使用具情緒穩定效果之抗癲癇藥或開始使用負面情緒影響之抗癲癇藥都有可能導致病患情緒狀態改變，故在每次開始或調整抗癲癇藥物治療都應定期評估病人憂鬱之傾向，方能透過適時的評估給予病患及時的醫療支持，目前建議使用的評估工具：The Patient Health Questionnaire-9、Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy<sup>1,2</sup>。

表一：院內相關抗癲癇藥物對情緒影響之整理

抗癲癇藥物			
Mood-stabilizing effects		Negative psychotropic properties	
商品名	學名	商品名	學名
Tegretol CR 200mg	Carbamazepine	Phenobarbital 30mg	Phenobarbital
Lamictal 50mg	Lamotrigine	Topamax film-coated 50mg	Topiramate
Depakine 200/500 mg	Valproate	Sabril 500mg	Vigabatrin



Trileptal 300mg	Oxcarbazepine	Keppra 500mg	Levetiracetam
		Zonegran 100mg	Zonisamide
		Fycompa 2mg	Perampanel

## 2. 抗憂鬱藥物之治療選擇：

我們普遍存在著一種迷思：所有的抗憂鬱症藥物會導致癲癇閾值降低<sup>1</sup>，同時，抗憂鬱與抗癲癇藥物的藥物交互作用、副作用、治療費用等考量皆可能降低臨床上為癲癇患者開立抗憂鬱藥物的意願<sup>4</sup>。不可否認，確實有些抗憂鬱藥物會導致病人癲癇發生率上升，如 bupropion、clomipramine、amoxapine、maprotiline<sup>1,3,6</sup>，但大多數使用抗憂鬱藥物後癲癇風險上升的案例多是沒有癲癇病史的病人或是抗憂鬱藥物劑量使用過量<sup>4</sup>，因此並不需要太過擔心抗憂鬱藥物使用於癲癇患者所帶來的癲癇控制不良之影響，而延誤抗憂鬱藥物治療，目前臨床用於癲癇患者的第一線抗憂鬱藥物主要為選擇性血清素接受器回收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)和正腎上腺與血清素回收抑制劑(selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)<sup>2,6</sup>，因其較不會惡化癲癇發生的頻率與大多數的抗癲癇藥物間的交互作用也比較少<sup>1</sup>，表二中整理院內 SSRIs 和 SNRIs 品項與使用劑量以供參考。關於抗憂鬱藥物治療效果，根據 2014 年考科藍系統性回顧，某小型隨機分派試驗(randomized controlled trial, RCT)顯示 venlafaxine 在癲癇患者憂鬱症之治療效果顯著，但整體而言，目前仍有待更多研究去證實抗憂鬱藥使用於癲癇患者憂鬱的治療效果<sup>5</sup>。原則上當使用抗憂鬱藥物治療時，應從低劑量開始治療，並逐步調升至無臨床症狀(symptom-free)狀態、出現藥物不良反應或達藥物最大劑量<sup>6</sup>。

表二：院內 SSRIs 和 SNRIs 憂鬱症治療之劑量

Antidepressant Drugs	Initial Dose (mg/day)	Usual Dosage Range (mg/day)
SSRIs		
Paroxetine (Seroxat CR 12.5mg)	20	20-50
Sertraline (Zoloft 50mg)	50	50-200
Escitalopram (Epram 10mg)	10	10-20
Fluvoxamine (Luvox 50mg)	50	50-300
SNRIs		
Venlafaxine (Faxine 37.5mg) (Efexor XR 75mg)	37.5-75	75-225
Duloxetine (Cymbalta 30 mg)	30	30-90

## 3. 抗癲癇藥物與抗憂鬱藥物之間的交互作用

由於第一代的抗癲癇藥物，如 phenytoin、carbamazepine、phenobarbital、primidone，為肝臟 cytochrome p450 (CYP) 酵素誘導劑，而大多數的抗憂鬱藥物多為 CYP isoenzymes 的受質，SSRIs 和 SNRIs 類抗憂鬱藥物與第一代的抗癲癇藥物併用將導致抗憂鬱藥物的血中濃度下降，而無法達到理想的血中濃度。同樣地，SSRIs 類的抗憂鬱藥物會抑制多個 CYP 代謝酵素，導致抗癲癇藥物濃度上升，如 fluvoxamine 為 CYP 1A2、CYP 3A4、CYP 2C9、CYP 2C19 的抑制者。在諸多的 SSRIs 類的用藥中，Citalopram 和 escitalopram 對 CYP 酵素影響效果最小。相較於 SSRIs，SNRIs 中的 venlafaxine、duloxetine 則與現有的抗癲癇藥物存在較少的交互作用。目前關於抗憂鬱藥物與新一代抗癲癇藥物交互作用的臨床資料較少，可能是因為新一代抗癲癇藥物在體內的代謝較不依賴肝臟 CYP 酵素，故藥物交互作用較少<sup>6</sup>。抗憂鬱藥物對肝臟代謝酵素抑制程度的整理如表三，

抗癲癇藥物與其主要代謝酵素、及對 CYP 酵素的影響如表四。

表三：抗憂鬱藥的對肝臟代謝酵素不同的抑制程度<sup>7</sup>

Antidepressant Drugs	CYP Enzymes			
	1A2	2C	2D6	3A4
SSRIs				
Paroxetine	absent	absent	high	absent
Sertraline	absent	low	very low	very low
Escitalopram	absent	absent	very low	absent
Fluvoxamine	high	low	absent	moderate
SNRIs				
Venlafaxine	absent	absent	absent/very low	absent
Duloxetine	absent	absent	moderate	absent
Ref: Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 11e				

表四：抗癲癇藥物的排除跟對肝臟代謝酵素的影響<sup>7</sup>

Antiepileptic Drugs	Major Hepatic Enzymes	Induces	Inhibits
First Generation			
Carbamazepine (Tegretol CR 200mg)	CYP3A4	CYP1A2; CYP2B6; CYP2C9/19; CYP3A;GT	None
Clonazepam (Rivotril 0.5mg)	CYP3A	None	None
Phenobarbital (Phenobarbital 30mg)	CYP2C9; CYP2C19	CYP3A4/2C9/2C1 9/1A2; GT	None
Phenytoin (Dilantin 100mg) (Aleviatin inj 250mg/5mL)	CYP2C9; CYP2C19	CYP3A; CYP2C; GT	NA
Valproic acid (Depakine 200mg) (Depakine 500mg) (Depakin soln 200mg/cc) (Depakin inj 400mg)	GT; $\beta$ -oxidation	None	CYP2C9; GT epoxide hydrolase
Second Generation			
Lamotrigine (Lamictal 50mg)	GT	GT	None
Levetiracetam (Keppra 500mg)	None	None	None
Oxcarbazepine (Trileptal 300mg)	Cytosolic system	CYP3A4; CYP3A5; GT	CYP2C19
Topiramate (Topamax film-coated 50mg)	Not known	CYP3A (dose dependent)	CYP2C19
Zonisamide (Zonegran 100mg Tab)	CYP3A4	None	None
Third Generation			
Lacosamide (Vimpat film-coated)	CYP2C9/19; CYP3A4	None	CYP2C19

100mg)			
Perampanel (Fycompa 2mg)	CYP3A4/5; CYP1A2;CYP2B6	CYP3A4/5; CYP2B6; GT	CYP3A4/5; CYP2C8; GT
Pregabalin (Lyrica 75mg)	None	None	None
Vigabatrin (Sabril 500mg)	None	CYP2C9	None
CYP: cytochrome P450 isoenzyme system; GT: glucuronyltransferase.			
Ref: Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 11e			

結語：

目前抗憂鬱藥物應用於癲癇患者憂鬱之治療仍有待更多相關的研究去證實其治療效果，但臨床上在處理癲癇患者之憂鬱若需要藥物介入，SSRIs 和 SNRIs 為治療的第一線選擇，因其較不會惡化患者癲癇之控制。當同時併用抗癲癇與抗憂鬱藥物時，每次藥物的劑量之調升或調降都應密切監測病人情緒改變及癲癇控制之效果，並考量兩者之間的交互作用，以利即時的藥物調整。

參考資料：

- Schachter, S.C. Comorbidities and complications of epilepsy in adults. In: UpToDate, Garcia, P. & Dashe, J.F. (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on Jul 01, 2020.)
- Elger, C. E., Johnston, S. A., & Hoppe, C. (2017). Diagnosing and treating depression in epilepsy. *Seizure*, 44, 184-193.
- Sirven, J. I. (2016). Management of epilepsy comorbidities. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 22(1), 191-203.
- Noe, K. H., Locke, D. E., & Sirven, J. I. (2011). Treatment of depression in patients with epilepsy. *Current treatment options in neurology*, 13(4), 371-379.
- Maguire, M. J., Weston, J., Singh, J., & Marson, A. G. (2014). Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).
- Kanner, A. M. (2016). Most antidepressant drugs are safe for patients with epilepsy at therapeutic doses: a review of the evidence. *Epilepsy & Behavior*, 61, 282-286.
- DiPiro, J. T., Yee, G. C., Posey, L. M., Haines, S. T., Nolin, T. D., & Ellingrod, V. L. (2020). *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. New York: McGraw Hill Medical.

## 專題二

### 新生兒用藥安全：與年齡相關藥物動力學

吳智媛藥師

#### 一、前言

藥物動力學主要探討藥物在體內的旅程，包括藥物的吸收、分布、代謝及排除。在給藥安全上會考慮有哪些因素造成藥物動力學差異在加以修正，例如腎臟病造成腎臟排除藥物功能下降，或者人種基因差異造成的肝代謝不同，如快速代謝或緩慢代謝。而新生兒族群則必須考慮未成熟的生理功能，以及出生後各器官快速生長成熟而對藥物在體內造成影響。

#### 二、藥物動力學和年齡的關係

新生兒和成人有很多因素具有顯著差異，包含胃排空時間、pH 值、胃腸道通透性、小腸吸收面積、藥物代謝酵素、膽道功能及腎臟清除率，這些差異可能持續至一歲或更久<sup>1,2</sup>。生長期成熟過程並非線性，依據不同代謝途徑，在這期間所使用的藥物劑量不一定低於成人劑量<sup>3</sup>。

- 吸收：新生兒出生時胃酸分泌少，雖然幾小時後胃酸第一次分泌會使胃部短暫降至 pH 1-3，之後仍回復中性 pH 6-8 維持十天，一直到 2 歲左右才跟成人一樣<sup>4</sup>。此外胃排空時間拉長及小腸蠕動較慢，會延長藥效尖峰濃度時間。因為食道和括約肌間神經尚未成熟，新生兒容易食道逆流造成溢奶。這些因素影響藥物吸收的速率及含量<sup>5</sup>。

針劑的用藥安全陷阱：體積過量、管路裡滯留體積 (lag volume)、管路有限下同時給藥的藥物相容性、維持點滴與藥物不相容性、藥物滯留時間<sup>1,6</sup>。

新生兒體積小、體重輕，每日給予注射藥劑總體積必須斤斤計較。也同時因為嬰兒必須在極細的給藥管路上緩慢輸注藥物。造成藥物從注射端到體內有一段滯留時間(lag time)，影響濃度依賴型的藥物如 aminoglycoside，造成延遲尖峰濃度時間。因給藥體積受限影響到前後藥物替換的 flash solution volume，容易造成藥物殘留在管路裡，影響總給藥量<sup>7</sup>。而肌肉注射藥物如 vitamin K, Synagis，藥物吸收受限於周遭血管灌流影響，新生兒灌流慢，如果注射部位硬化或類似形成 depot effect 使藥物釋出更緩慢<sup>8</sup>。

2. 分布：相對於成人，新生兒身體組成中水分高(highly body water)，脂肪量低。血液中特定蛋白含量影響藥物結合率<sup>5</sup>。

新生兒水分佔總體重比率為早產兒佔 85%，足月兒佔 75%，成人則佔 65%，這個比率直接影響親水性藥物分布體積，分布體積較大使需要的藥物劑量增加。以 micafagin 為例，成人劑量每公斤 5mg 與新生兒每公斤 15mg 會有一樣的血中濃度。新生兒脂肪變異性很大：早產兒佔體重 1 - 3%，足月兒 15%。新生兒的白蛋白 (albumin) 及  $\alpha_1$  酸性糖蛋白( $\alpha_1$ -acid glycoprotein)濃度低，同時與藥物結合度也較弱<sup>4</sup> (圖一)，使藥物蛋白結合率降低，增加游離型態藥物的血中濃度。另外發生新生兒黃膽時，過多黃膽在血中也會和藥物競爭白蛋白，把原本結合點的藥物釋出，增加游離型態藥物(free-form drug)的血中濃度。

藥物游離型態正是可以穿過細胞膜進到組織。值得注意的是藥物血中濃度監測(Therapeutic drug monitoring; TDM)得到結果是藥物結合及游離型態總和。這些因素使新生兒族群：(1)相同治療濃度下新生兒藥物游離型較成人多，(2)可能低於治療血中濃度但游離型濃度是足夠的，(3)高白蛋白結合型藥物，此現象會更明顯。

圖一：藥物在新生兒及成人與血中蛋白結合率差異

藥物	藥物與血中蛋白結合率	
	新生兒	成人
Ampicillin	10%	18%
Digoxin	20%	32%
Morphine	20%	42%
Nafcillin	60%	89%
Phenobarbital	32%	47%

Data from Tayman C et al.(2011). Neonatal pharmacology: extensive interindividual variability despite limited size. *J Pediatr Pharmacol Ther.*,16,170.

3. 代謝：新生兒的肝臟酵素未成熟，代謝能力下降。包含 phase I metabolism CYP450 enzymes 和 phase II UGTs enzymes。尤其早產兒更低。而後在出生後數周或數月快速成長，某些藥物可能會達到高於成人的代謝速率，再隨年齡增長慢慢降低。

**肝臟酵素和年齡的關係：**酵素活性和年齡相關包含出生時週數或出生後天數。不同酵素有不同成熟速度，分為三類：

- (1). 出生時就酵素功能已經成熟，但功能隨著年齡遞減，如 CYP3A7。CYP3A7 在胎兒時期已經是主要代謝酵素，出生一個月後活性下降至 60%
- (2). 出生時酵素功能已經成熟且持續到成人。如 acetylcholinesterase
- (3). 出生時酵素功能未活化，出生時才開始活化。而此類酵素 CYP2C、CYP2D6、CYP3A4 主導大部分藥物代謝包含 ibuprofen、phenytoin、diazepam、midazolam、phenobarbital、carbamazepine 等。一個月後活性增加至成人 20%<sup>5,6</sup> 值得注意的是 CYP1A2，至第四至五個月才開始活化<sup>9</sup>，主導如 caffeine、theophylline、R-warfarin 代謝。在早產兒 theophylline、caffeine 以原型態排出(unchanged form)，不同於孩童及成人以 3-methylxanthine and 1,3-dimethyl uric acid 排出。

因此我們不難理解，當酵素數量有限，代謝便容易飽和。反應在臨床實務上，當少量增加藥物劑量，藥物血中濃度會不成比例的增加。在無法負荷過高的藥物濃度下呈現出 zero-order kinetics (saturate kinetics)的藥物動力學模式。

4. 排除：腎功能肌酸酐清除率成熟功能和出生時周期及出生後天數(gestation and postnatal)相關<sup>10</sup>，肌酸酐清除率在出生時只有不到成人 50%。二到三年間排除速率快速增加，之後又隨年齡減緩。如口服藥劑 levetiracetam、gabapentin、zonisamide 等。藥物代謝速率孩童時期高於成人，使某些藥物孩童每公斤需劑量高於成人。因此藥物給藥劑量特別是腎臟排除藥物，建議依據出生周數及出生天數(gestation and postnatal)來考慮。年紀增長，每日總劑量增加，但給藥頻次遞減。

### 三、結論

新生兒藥物的吸收分布代謝排除功能不成熟。而出生後身體的快速成長變異大呈現非線性關係，藥物動力學數據難以預測。一般來說，相對於孩童或成人，新生兒擁有大的分佈體積及延遲的排出速率，需要較高的每公斤給藥劑量及較長的給藥頻率。而出生周歲前的給藥劑量必須依照肝腎功能的成熟度做調整。

### 參考資料

1. Verica Ivanovska et al.(2014).Pediatric Drug Formulations: A Review of Challenges and Progress.*Pediatrics*, 134,361–372.
2. Allegaert K. Neonates need tailored drug formulations.(2013). *World J Clin Pediatr*.2 (1):1–5.
3. Strolin Benedetti M, Whomsley R, Baltes EL(2005). Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the paediatric and adult populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*.1(3),447–471.
4. Tayman C, et al.(2011).Neonatal pharmacology: extensive interindividual variability despite limited size. *J Pediatr Pharmacol Ther*.,16,170.
5. Christine A. Gleason , Sandra E Juul.(2018). Avery's Diseases of the Newborn. Chapter 44: Principles of Drug Use in the Fetus and Neonate
6. Christine A. Gleason.(2018). Sandra E Juul. Avery's Diseases of the Newborn. Chapter 33 :neonatal pharmacology.
7. Sherwin CM, Medlicott NJ, Reith DM, Broadbent RS.(2014).Intravenous drug delivery in neonates: lessons learnt. *Arch Dis Child*.,99,590-594.
8. Linakis MW, Roberts JK, Lala AC, et al.(2016). Challenges associated with route of administration in neonatal drug delivery. *Clin Pharmacokinet*.55,185-196.
9. J.R. Oesterheld.(1998). A review of developmental aspects of cytochrome P450. *J Child Adolesc Psychopharmacol*.,8, pp. 161-174
10. Vieux R, Hascoet JM, Merdarius D, Fresson J, Guillemin F.(2010). Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants. *Pediatrics*.125,e1186-e1192.

### 伍、新進藥品介紹

#### Glyxambi 25/5 mg (糖順平膜衣錠 25/5 毫克)

#### 一、劑型與劑量

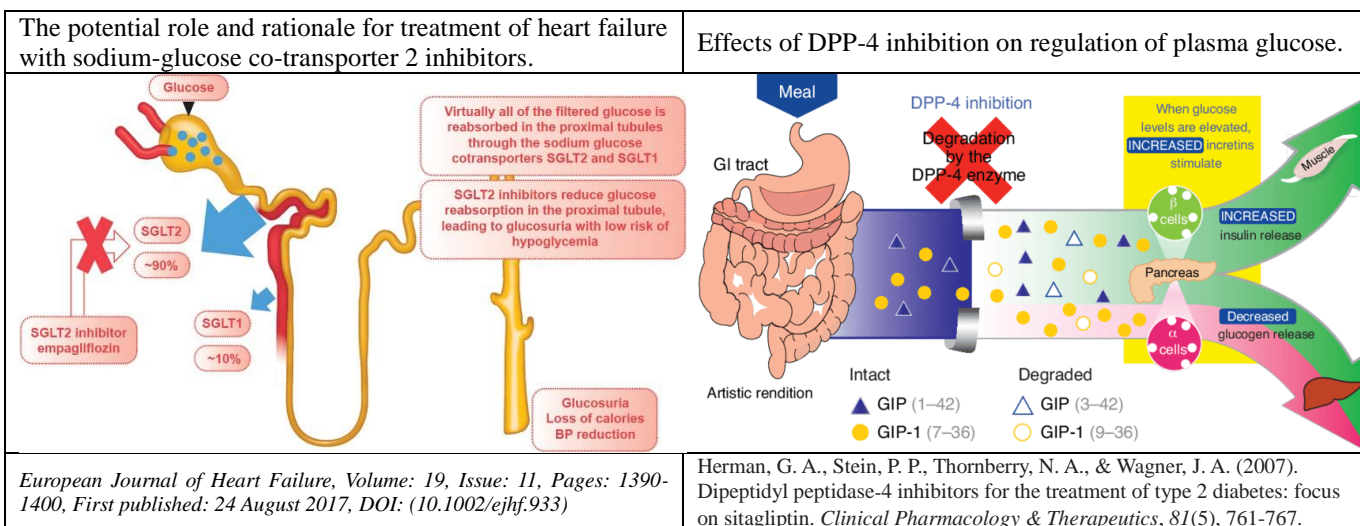
淺粉紅色、圓弧三角形、平面、邊緣斜切的膜衣錠，含有 25 mg empagliflozin 及 5 mg linagliptin。

#### 二、適應症

適用於配合飲食控制及運動，以改善下列第二型糖尿病人者的血糖控制：使用 metformin 合併 empagliflozin 或 linagliptin 未能達到適當血糖控制者；或已在服用 empagliflozin 及 linagliptin 合併治療者。

#### 三、作用機制

本藥為結合兩種作用機轉互補的降血糖藥物，可改善第二型糖尿病人的血糖控制：empagliflozin (鈉-葡萄糖共同運送蛋白抑制劑，SGLT2 inhibitor)及 linagliptin(雙肽羧基酶-4 抑制劑，DPP-4 inhibitor)。



#### 四、用法用量

建議劑量為每日早上一次，每次 10 mg empagliflozin/ 5 mg linagliptin，可與食物一起服用，亦可空腹服用。對本藥耐受良好的病人，劑量可增加至每日一次 25 mg empagliflozin/ 5 mg linagliptin。

#### 五、藥物動力學

1. 吸收：Empagliflozin：口服 empagliflozin 後，在 1.5 小時達到最高血漿濃度。攝取高脂及高熱量飲食後服用 empagliflozin 25 mg，會使其暴露量略為降低；相較於空腹服用，AUC 減少約 16%，Cmax 減少約 37%，顯示食物對於 empagliflozin 的藥物動力學不存在具臨床重要性的影響，empagliflozin 可以隨餐或空腹服用。Linagliptin：絕對生體可用率約為 30%。高脂飲食可使 Cmax 降低 15%，AUC 增加 4%；此影響不具臨床重要性。Linagliptin 可以隨餐或空腹服用。
2. 分佈：Empagliflozin：藥物動力學分析結果顯示，穩定狀態的擬似分佈體積預估為 73.8 升。血漿蛋白結合率為 86.2%。Linagliptin：穩定狀態的擬似分佈體積平均約為 1110 升，顯示 linagliptin 廣泛分佈於各組織。Linagliptin 與血漿中蛋白質的結合具濃度相關性，隨著 linagliptin 濃度增加時，與 DPP-4 的結合將達到飽和。在高濃度下，DPP-4 會完全飽和，因此有 70-80% 的 linagliptin 為結合狀態，20-30% 則在血漿中呈未結合狀態。
3. 代謝：Empagliflozin：體外試驗顯示主要代謝途徑為經由尿苷 5'-二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶 (uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases) UGT2B7、UGT1A3、UGT1A8、UGT1A9 進行的葡萄糖醛酸化作用。Linagliptin：大部分(約 90%)皆以原型態排出，顯示經代謝清除的路徑僅佔小部分。僅極小部分已吸收的 linagliptin 會代謝為不具藥理活性的代謝物。
4. 排泄：Empagliflozin：受試者約 95.6% 的藥物經由糞便(41.2%)或尿液(54.4%)排除。大部分糞便中測得的藥物為未發生變化的原型藥，約半數尿液排泄出的藥物為未發生變化的原型藥。Linagliptin：受試者使用藥物，約有 85% 經由腸肝系統(80%)或尿液(5%)排除。穩定狀態時的腎臟清除率約為 70 mL/min。

#### 六、特殊族群

1. 懷孕：由於 empagliflozin 的動物研究資料顯示有不良腎臟影響，因此不建議在懷孕第二孕期和第三孕期時使用。
2. 授乳婦：關於本藥或其個別成分是否會進入人類的乳汁以及其對哺乳嬰兒或乳汁生成有何影響，目前尚無相關資料。Empagliflozin 和 linagliptin 會分泌到授乳中大鼠的乳汁內。因為 GLYXAMBI 可能對接受哺乳的嬰兒造成嚴重的不良反應(包括 empagliflozin 可能影響出生後的腎臟發育)，應告知病人，不建議在哺乳期間使用 GLYXAMBI。

3. 老年病患：Empagliflozin會引起滲透性利尿，可能影響75歲以上病人的水合狀態。Empagliflozin無須依據年齡調整劑量。預期empagliflozin在腎功能不全的老年病人中療效較低。對於75歲以上的病人而言，體液容量減少相關不良反應的發生風險可能增加。Linagliptin對於老年人無需另外調整劑量。雖然linagliptin的臨床試驗並未發現老年人與較年輕病人的反應有所差異，但無法排除有些老年人敏感性較高的可能性。
4. 兒童：在未滿18歲兒童病人使用的安全性及有效性，尚未獲得確立。
5. 肝功能受損：可用於肝功能不全患者。
6. 腎功能受損：開始使用本藥前應先評估腎功能，並於之後定期評估。腎絲球過濾率估計值大於或等於45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>的病人，無須調整劑量。腎絲球過濾率估計值低於45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>的病人，不應使用。若腎絲球過濾率估計值持續低於45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，應停用。

## 七、禁忌使用

患有重度腎功能不全、末期腎病或正接受透析。曾對 empagliflozin、linagliptin 或 GLYXAMBI 中任何賦形劑出現嚴重過敏反應，例如急性過敏、血管性水腫、鱗片狀脫皮、蕁麻疹、支氣管過敏。

## 八、常見不良反應

最常見的不良反應（發生率≥5%）為泌尿道感染、鼻咽炎、上呼吸道感染。曾發生的嚴重不良反應：急性胰臟炎、酮酸中毒、尿路敗血症與腎盂腎炎、會陰部壞死性筋膜炎、過敏反應，包括急性過敏、血管性水腫和鱗片狀脫皮、嚴重和行動不便之關節疼痛、大皰性類天皰瘡、皮膚反應、口腔潰瘍、口腔炎。

## 九、警語及注意事項

1. 胰臟炎：應告知病人持續性嚴重腹痛，有時會牽引至背部，且可能會發生嘔吐，也可能不會發生嘔吐，為急性胰臟炎的典型症狀。指示病人若有持續嚴重的腹痛，請立即停用並就醫。
2. 心臟衰竭：應告知病人心臟衰竭的徵象與症狀，包含呼吸短促、體重快速增加或腿部水腫。
3. 低血壓：應告知病人脫水可提升低血壓的發生風險，且應攝取充足的水分。
4. 酮酸中毒：指示患者如果出現酮酸中毒的症狀，包括噁心、嘔吐、腹痛、疲累及呼吸困難，應停用並立即就醫。開始使用本藥前，請先考慮患者病史中可能使其較易發生酮酸中毒的因素，包括任何原因引起的胰臟胰島素不足、熱量攝取限制，以及酗酒。使用本藥的患者，應考慮在已知較易發生酮酸中毒的臨床情況下暫時停用，例如因急性疾病或手術而長時間禁食。
5. 嚴重泌尿道感染：請告知病人泌尿道感染的可能性及相關症狀。請建議病人於出現泌尿道症狀時就醫。
6. 錯過服藥：請病人務必依照處方服用藥物。應提醒病人，若錯過一劑藥物，請儘速於記起時立刻服用，請勿於下一劑時服用雙倍劑量。

## 參考資料：

1. Glyxambi<sup>®</sup>藥物仿單
2. *European Journal of Heart Failure*, Volume: 19, Issue: 11, Pages: 1390-1400, First published: 24 August 2017, DOI: (10.1002/ejhf.933)
3. Herman, G. A., Stein, P. P., Thornberry, N. A., & Wagner, J. A. (2007). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 81(5), 761-767.

## 陸、藥物諮詢Q & A

- Q. Statin類的藥品到底該在何時間服用？晚上還是早上比較適當？
- A. 研究指出，大部分膽固醇都在晚上合成，因此普遍認為 Statin 類藥品在晚上或進寢時服用

為佳。

下表為各 Statin 藥品的藥物比較：

學名	Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin
降低 LDL 比例 (劑量範圍,mg)	38 - 54% (10 to 80)	17 - 33% (20 to 80)	29 - 48% (20 to 80)
排除半衰期	15 - 30 小時	0.5 - 2.3 小時	2.9 小時
生體可用率,%	12	19 to 29	5
蛋白結合率,%	80 - 90	>99	>95
活性代謝物	Yes	No	Yes
食物對藥物吸收影響	無	可忽略	增加吸收
最佳服藥時間	隨時	立即釋放劑型:晚上 (兩次則早晚) 緩釋劑型:隨時	立即釋放劑型:晚上隨餐 (兩次則早晚隨餐) 緩釋劑型:隨時

學名	Pitavastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
降低 LDL 比例 (劑量範圍,mg)	31 - 41% (1 to 4)	19 - 40% (10 - 40)	52 - 63% (10 - 40)	28 - 41% (10 - 40)
排除半衰期	12 小時	1.3 - 2.8 小時	19 小時	2 - 3 小時
生體可用率,%	51	18	20	5
蛋白結合率,%	99	43 - 55	88	94 - 98
活性代謝物	Yes	No	No	Yes
食物對藥物吸收影響	減少吸收	減少吸收	無	無
最佳服藥時間	隨時	隨時	隨時	晚上

針對半衰期較長的 atorvastatin 小型研究，則無論早上或晚上服藥都沒有明顯差異<sup>2</sup>。而半衰期較短的 simvastatin 進行試驗，發現晚上服藥比早上服藥降低 LDL 幅度更大<sup>3,4</sup>。另外緩釋劑型也可以隨時服藥。Pravastatin 的半衰期雖然只有 1.3-2.8 小時，但是有藥廠的給藥建議仍為可以隨時服藥<sup>5</sup>，而本院藥物 Mevalotin 40mg，藥廠建議最好在晚上服用，經查詢有動物實驗結果仍以晚上服藥的效果略佳，因此仍建議晚上服藥。本院各 Statin 藥品（包含複方藥品）的給藥時間建議整理如下表：

學名	商品名	給藥建議
Atorvastatin	Lipitor 20mg	每日服用一次。服藥時間早晚不拘，隨餐或空腹均可。
Amlodipine + Atorvastatin	Caduet 5/20 mg	可在一天任何時間服用，空腹或飯後服用不拘。
Fluvastatin	無	
Niacin + Lovastatin	Linicor F.C.T. 500/20mg	應於睡前服用與低脂點心併服。需整片服用，吞嚥前不可弄破、壓碎或咀嚼。
Pitavastatin	Zulitor 4mg	成人每日一次口服。
Pravastatin	Mevalotin 40mg	每日口服一次，最好在晚上服用。可空腹服用或與食物併服。
Rosuvastatin	Crestor 10mg	每天服用一次，服藥時間早晚不拘，隨餐或



		空腹均可。
Ezetimibe / Simvastatin	Vytorin 10/20mg	每日服用一次，於晚間隨餐或空腹服用。

然而臨床上除了考量療效之外，服藥順從性也非常重要，如果病患一天中有很多時間點都需要服藥，有可能降低病患的服藥順從性，為減少多重服藥時間，將這類藥物更改為與其他藥品統一的用藥時間，也是一種可考慮的策略。

參考資料：

1. Robert S R. Statins: Actions, side effects, and administration. In: UpToDate, Mason W. F. & Jane G.(Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on Jul 17, 2020.)
2. Cilla, D. D., Gibson, D. M., Whitfield, L. R., & Sedman, A. J. (1996). Pharmacodynamic Effects and Pharmacokinetics of Atorvastatin after Administration to Normocholesterolemic Subjects in the Morning and Evening. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 36(7), 604–609. doi:10.1002/j.1552-4604.1996.tb04224.x
3. Saito, Y., Yoshida, S., Nakaya, N., Hata, Y., & Goto, Y. (1991). Comparison between morning and evening doses of simvastatin in hyperlipidemic subjects. A double-blind comparative study. *Arteriosclerosis and Thrombosis: A Journal of Vascular Biology*, 11(4), 816–826. doi:10.1161/01.atv.11.4.816
4. Wallace, A. (2003). Taking simvastatin in the morning compared with in the evening: randomised controlled trial. *BMJ*, 327(7418), 788–788. doi:10.1136/bmj.327.7418.788
5. Product Information: PRAVACHOL(R) oral tablets, pravastatin sodium oral tablets. Bristol-Myers Squibb Company (per FDA), Princeton, NJ, 2012.
6. 各藥品仿單

本期結束