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.04 2020 年 10 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

壹、藥品異動
貳、健保用藥規定新增及修訂條文
參、衛生福利部公告藥品警訊
肆、專題一：用於成人疼痛的 NSAIDs 簡介
專題二：院內型肺炎 Stenotrophomonas maltophilia 感染之介紹及治療
伍、新進藥品介紹：Akynzeo 300/0.5mg
陸、藥物諮詢 Q & A

壹、藥品異動

依據 2020.09.02 本年度第二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	Sutussi Liquid 0.8mg/mL, 60mL	**LSUT**	Butamirate	衛署藥製字第 043362 號	Cough suppressant /鎮咳（感冒、支氣管炎、氣喘性支氣管炎所引起之咳嗽）	
2	Athmin Syrup 0.2mg/mL, 60mL	**LATH**	Ketotifen	衛署藥製字第 042932 號	Respiratory system – Antihistamine / 支氣管氣喘、過敏性支氣管炎、與乾草熱有關之氣喘症狀、預防及治療過敏性鼻炎、過敏性皮膚反應。	
3	Sortuss Cough Liquid 60mL	**LSOR**	Dextromethorphan + Guaiacol Glycolate + Ipecac Extract	衛署藥製字第 040706 號	Respiratory system – Opium alkaloid derivative + Expectorant /鎮咳、祛痰	每 mL 含：Dextromethorphan HBr 1mg + Guaiacol Glycolate 10mg + Ipecac Extract 0.3 microLiter
4	Zithromax 250mg Tablet	**OZIT**	Azithromycin	衛署藥輸字第 023257 號	Antibacterials – Macrolides /革蘭氏陽性、陰性及厭氧菌引起之下呼吸道感染（支氣管炎及肺炎）、皮膚及軟組織感染、中耳炎、上呼吸道感染和性傳染病。	取代 Aziciin 250mg Tablet
5	Keppra 500mg Tablet	**OKEP**	Levetiracetam	衛署藥輸字第 023889 號	Anticonvulsant - Miscellaneous / 十六歲以上病患之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)之單獨治療。四歲以上孩童或成人病患之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)，十二歲以上青少年與成人病患之肌抽躍性癲癇發作，以及十六歲以上青少年與成人患有體質性泛發性癲癇的原發性泛發性強直陣攣發作之輔助治療。	取代 UFree ER 500mg
	GI Klean Powder	**OGIK**	Polyethylene Glycol 3350	衛署藥製字第 057180 號	Laxative – Osmotic / 腸道檢查、手術前淨腸。	取代 Klean-Prep powder

6	Akynzeo 300/0.5mg Capsule	**OAKY**	Netupitant + Palonosetron	衛部藥輸字第 027233 號	Antiemetic - Selective 5-HT3 Receptor Antagonist + Substance P/Neurokinin 1 Receptor Antagonist / 適用於預防起始及反覆癌症化學療法(不僅限於高致吐性化學療法)引起之急性及延遲性噁心和嘔吐。palonosetron 可預防癌症化學療法後的急性期噁心與嘔吐，netupitant 可預防急性期與延遲期的噁心與嘔吐。	健保規定：1.限用於防止由高致吐性癌症化療藥物在初次或重覆使用時所引起的急性或延遲性噁心與嘔吐。 2.每次化療限使用 1 粒。 3.自使用本案藥品之日起 3 天內不得併用其他 serotonin antagonist 或 neurokinin-1 receptor antagonist 止吐劑。
7	Nolidin Tablet	**ONLD**	Butinolin phosphate 2mg + dried Aluminum hydroxide gel 200mg + Calcium carbonate 300mg	衛署藥製字第 049763 號	Alimentary tract medication – Anticholinergic + Antacid / 胃酸過多、胃炎、十二指腸炎、胃及十二指腸潰瘍所引起之痙攣及疼痛。	
8	Stromectol 3 mg Tablet	**OSTRM**	Ivermectin	衛部藥輸字第 027134 號	Anthelmintic /疥瘡。適用於治療已在臨床上及/或寄生蟲檢查中確立診斷的疥瘡。未經確診時，不應給予搔癢個案治療。腸道糞小桿線蟲感染。蟠尾絲蟲感染。	健保規定：1.限鏡檢呈陽性之確診的疥瘡病患使用，須附照片備查。 2.結痂性疥瘡患者，可合併外用疥瘡藥物治療，但需附照片備查，且每次處方時，限仍有新典型臨床病灶及鏡檢呈陽性者。
9	Hepac Plus Solution for Dialysis 250 Units/mL, 20mL/支 (預充填注射針筒)	**IHEP20**	Heparin	衛部藥製字第 059793 號	Antithrombotic agents /血液透析時，體外循環裝置之抗凝血劑。	僅限用於防止血液透析之體外循環裝置血液凝固。限洗腎室使用。
10	Reosteo 150mg Tablet	**OREOS**	Risedronate Sodium	衛部藥輸字第 027022 號	Drugs for treatment of bone diseases – Bisphosphonates / 治療及預防停經後婦女之骨質疏鬆症。	每月服用一次
11	Hexaxim inj 0.5mL/dose (六合一疫苗)	**IHEXA**	DTaP-IPV-Hep B-HIB vaccine	衛部菌疫輸字第 001105 號	Bacterial and viral vaccines, combined /適用於出生 6 週以上之嬰兒及幼兒的基礎免疫接種和追加接種，以預防白喉、破傷風、百日咳、B 型肝炎、小兒麻痺及 b 型嗜血桿菌(Hib)所導致的侵襲性疾病。	絕對自費

12	Protopic oint 0.1%, 10gm	**EPROT1**	Tacrolimus	衛署藥輸字第 023346 號	Immunosuppressant Agent - Topical Skin Product / 適用於成人與青少年(16 歲及 16 歲以上)。 1. 症狀發作期治療：第二線使用於青少年及成人(16 歲及 16 歲以上)因為潛在危險而不宜使用其他傳統治療、或對其他傳統治療反應不充分、或無法耐受其他傳統治療(如外用的皮質類固醇)的中度至重度異位性皮膚炎病人，作為短期及間歇性長期治療。 2. 維持治療：治療中度至重度異位性皮膚炎，針對有高疾病惡化率(即每年發生 4 次或以上)且曾對每天 2 次、最多 6 週的 tacrolimus 軟膏治療出現初步反應(病灶清除、幾乎清除或僅剩輕微影響)的病人，預防復發並延長無復發期。	取代 Protopic 0.1% oint 5gm
13	Achelex 175/350mg Tablet	**OACH**	Carisoprodol 175mg + Acetaminophen 350mg	衛署藥製字第 057404 號	Muscle relaxants + Analgesics / 骨骼肌肉之異常緊張(包括外傷、扭傷、骨折、脫臼、肌炎、風濕性)所引起之各種症狀，如酸痛、痙攣、強直、僵硬。	取代 RelaX 175/350mg Capsule
14	Mocalm S.C. 0.5/10mg Tablet	**OMOC**	Flupentixol 0.5mg + Melitracen 10mg	衛署藥製字第 046759 號	Antipsychotics + Antidepressants / 焦慮症、憂鬱症。	取代 Deanxit 0.5/10mg Tablet

二、刪除藥品

	商　品　名	代　碼	備　　註
1	Aziciin 250mg Tablet (Azithromycin)	**OAZI**	新進同成份藥品 Zithromax 250mg Tablet 取代
2	UFree ER 500mg Tablet (Levetiracetam)	**OUFR**	新進同成份藥品 Keppra 500mg Tablet 取代
3	Klean-Prep powder (Polyethylene Glycol)	**OKLP**	新進同成份藥品 GI Klean Powder 取代
4	Emend 80mg Tablet (Aprepitant)	**OEM80**	請改用其他化療病患止吐藥品，如：新進藥品 Akynzeo 300/0.5mg Capsule
5	Iwell 50/450mg Tablet (Aluminum Dihydroxyallantoinate + magnesium silicate)	**OIWE**	請改用其他制酸劑，如：新進藥品 Nolidin Tablet。
6	Jia mei cream 1% 5gm (Naftifine)	**EJMC**	請改用其他抗黴菌藥膏，如：Mentax cream 1% 15gm 或 Zalain cream 2%, 15gm。
7	Fosamax Plus 70mg/5600IU Tablet (Alendronate + Colecalciferol)	**OFOSP**	請改用其他雙磷酸鹽類藥品，如：Binosto effervescent 70mg (Alendronate) 或新進藥品 Reosteo 150mg Tablet。
8	Protopic 0.1% oint 5gm (Tacrolimus)	**EPROT**	新進同成份大包裝藥品 Protopic oint 0.1%,10gm 取代
9	RelaX 175/350mg Capsule (Carisoprodol + Acetaminophen)	**ORELA**	新進同成份藥品 Achelex 175/350mg Tablet 取代
10	Deanxit 0.5/10mg Tablet (Flupentixol + Melitracen)	**ODEA**	新進同成份藥品 Mocalm S.C. 0.5/10mg Tablet 取代

三、新增臨採清單品項

	代碼	商品名	學名	備註
1	IMYC	Mycamine inj 50mg	Micafungin	健保條件 10.6.7 (需會簽感染科)
2	IENT	Entyvio Powder for Infusion 300mg	Vedolizumab	健保條件 8.2.4.7 (需事審)
3	OEFI3	Efient 3.75mg Tablet	Prasugrel	健保條件 2.1.1.10

備註：院內不設基本庫存，使用前仍請處方醫師填寫臨採單通知藥劑科備藥，原則需符合衛福部核准適應症，健保使用需通過事審。

四、其他

1.刪除調配品[IHEP250] Heparin inj 250IU/mL, 250mL (for H/D) (Heparin)。

2. [IPG2] PG2 inj 500mg (Polysaccharides of Astragalus membranaceus) 重新啟用。
3. 新增贈品藥代碼[OIBR0] Ibrance 125mg (Sample) (Palbociclib)。
4. 缺貨品項異動：

	缺貨藥品	暫代藥品
1	[ITTA5] Tetana vaccine 0.5mL/dose, 0.5mL/amp(專案進口)	[ITTA6] Tetanus vaccine 0.5mL/dose/amp(專案進口)
2	Metrogel 0.75%, 30gm (Metronidazole) (高德美)	Metrogel 0.75%, 15gm (Metronidazole) (高德美)
3	Ebixa 10mg (Memantine) (禾利行)	Witgen 10mg (Memantine) (美時)
4	Prostarmon-E 0.5mg Tablet (Dinoprostone) (優生)	Prostin E2 V.T. 3mg (Dinoprostone) (輝瑞)

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
109.10.16	健保審字第 1090063778 號	ETRE	公告修訂含 Fluticasone furoate/umeclidinium bromide/vilanterol trifenatate 複方乾粉吸入劑 Trelegy Ellipta 92/55/22mcg Inhaltion Powder 之藥品給付規定。
109.10.16	健保審字第 1090062772 號	INUC	公告異動含 mepolizumab 成分（如 Nucala）、benralizumab 成分 （如 Fasenra）之藥品共 2 品項之支付價暨修訂其給付規定。
109.10.15	健保審字第 1090062982 號		公告暫予支付含 insulin degludec/insulin aspart 複方藥品 Ryzodeg FlexTouch 100IU/mL 3mL 共 1 品項
109.10.14	健保審字第 1090062929 號		公告暫予支付含 vandetanib 成分藥品 Caprelsa film-coated tablets 100mg 及 300mg 共 2 品項暨其藥品給付規定。
109.10.14	健保審字第 1090062659 號	IREB	公告暫予支付含 peginterferon beta-1a 成分藥品 Plegridy 63、94、125mcg solution for injection 共 3 品項暨其藥品給付規定。
109.10.05	健保審字第 1090062685 號		公告暫予支付含 olaparib 成分藥品 Lynparza film-coated tablets 100mg 及 150mg 共 2 品項暨其藥品給付規定。
109.09.28	健保審字第 1090036286 號		公告暫予支付含 copanlisib 成分藥品 Aliqopa 60mg 暨其藥品給付規定。
109.09.26	健保審字第 1090036171 號	IMAB1, IMAB5	公告異動含 rituximab 成分藥品(如 Mabthera)之支付價格及修訂其藥品給付規定。
109.09.24	健保審字第 1090036175 號	ITEC, IKEY1	公告修訂免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑之給付規定。
109.09.17	健保審字第 1090054668 號		公告異動含 digoxin 成分口服液劑不可替代特殊藥品 Cardiacin elixir 50mcg/mL "CENTER"共 1 品項之支付價格及修訂相關給付規定。
109.09.17	健保審字第 1090036186 號		公告修訂含 nusinersen 成分藥品(如 Spinraza)之藥品給付規定。
109.09.16	健保審字第 1090036183 號	OIRE, OTAR	公告暫予支付含 dacomitinib 成分藥品 Vizimpro film-coated tablets (dacomitinib) 15mg、30mg 及 45mg 共 3 品項暨其藥品給付規定。

109.09.15	健保審字第 1090036214 號	OXTA, OZYT	公告修訂含 abiraterone 成分藥品（如 Zytiga）及含 enzalutamide 成分藥品（如 Xtandi）之給付規定。
109.09.15	健保審字第 1090036209 號		公告修訂含 fingolimod 成分(如 Gilenya)之藥品給付規定。
109.09.14	健保審字第 1090075979 號	OCUR, OCER	公告修訂抗微生物劑之藥品給付規定。
109.09.14	健保審字第 1090036204	OSAM	公告修訂修訂治療自體顯性多囊性腎臟病之含 tolvaptan 成分（如 Jinarc）之藥品給付規定
109.09.14	健保審字第 1090036164 號	EDAIV, EXAM	公告修訂含 calcipotriol 或 tazarotene 成分之外用製劑之藥品給付規定。
109.09.14	健保審字第 1090036203 號	OMACA	公告修訂修訂口服活性維生素 D3 之藥品給付規定
109.09.14	健保審字第 1090036156 號	IENB5, IHUM5, IACTM, ICIM,	公告修訂藥品給付規定通則。
109.09.14	健保審字第 1090036153 號	OIBR, OKIS	公告修訂 CDK4/6 抑制劑 (如 ribociclib；palbociclib)之藥品給付規定。
109.08.18	健保審字第 1090060644 號		公告暫予支付含 eftrenonacog alfa 成分藥品 Alprolix powder for injection 250 IU、500 IU、1,000 IU、2,000 IU 及 3,000 IU 共 5 品項暨其藥品給付規定
109.08.18	健保審字第 1090061170 號		公告暫予支付含 albutrepenonacog alfa 成分藥品 Idelvion 250IU、500IU 及 1,000IU/2,000IU 共 3 品項暨其藥品給付規定
109.08.18	健保審字第 1090060646 號	IENB5, IHUM5, ISIM, IENT, ISTE, ICOSE, ILUMI, OXELJ	公告暫予支付含 lonoctocog alfa 成分藥品 Afstyla 250 IU、500 IU 及 1,000/2,000 IU 共 3 品項暨其藥品給付規定
109.08.12	健保審字第 1090060798 號	ISTE	公告暫予支付及異動含 ustekinumab 成分藥品之支付價格及其藥品給付規定
109.08.05	健保審字第 1090060402 號	ORIT2, OCON3, OCON2	公告暫予支付含 methylphenidate 成分藥品 Methydur sustained release capsules 22mg、33mg 及 44mg 計 3 品項藥品暨修訂 Methylphenidate HCI 緩釋劑型部分給付規定。
109.08.05	健保審字第 1090060106 號	IVIC	公告暫予支付含 semaglutide 新成分藥品 Ozempic solution for injection 2mg/1.5mL、4mg/3mL 共 2 品項暨修訂藥品給付規定第 5 節部分規定
109.08.05	健保審字第 1090060375 號	IENB5, IHUM5, ISIM, IACTM, ICIM, ICOSE, OXELJ	公告異動含 infliximab 成分生物相似性藥品 Remsima 之支付價格及修訂該成分藥品給付規定。
109.08.04	健保審字第 1090060439 號		公告暫予支付含 amiloride 成分藥品 Amitride Tablets 5mg（健保代碼 AC60156100）暨新增該品項為不可替代特殊藥品及其藥品給付規定。
109.07.20	健保審字第 1090035832 號	OOFE	公告修訂含 pirfenidone 成分藥品（如 Pirespa）之藥品給付規定。
109.07.17	健保審字第 1090035833 號	IHUM5	公告修訂含 adalimumab（如 Humira）成分藥品給付規定。
109.07.16	健保審字第 1090035834 號	OMAV	公告修訂含 glecaprevir/ pibrentasvir 成分(如 Maviret)之藥品給付規定。
109.07.16	健保審字第 1090035853 號		公告修訂含 emicizumab 成分藥品(如 Hemlibra)之給付規定
109.07.15	健保審字第 1090035822 號		公告暫予支付含 brigatinib 成分藥品 Alunbrig film-coated tablets 30mg、90mg 及 180mg 共 3 品項暨其藥品給付規定。

109.07.15	健保審字第 1090035856 號		公告修訂含 lenvatinib 成分藥品（如 Lenvima）之給付規定。
109.07.15	健保審字第 1090035848	IVIC,	公告修訂糖尿病用藥含 Liraglutide (如 Victoza)、dulaglutide (如 Trulicity)、lixisenatide (如 Lyxumia)成分之藥品給付規定
109.07.15	健保審字第 1090035827 號	IENB5, IHUM5, ISIM, IACTM, ICIM, ISTE, ICOSE, OXELJ	公告修訂免疫製劑之藥品給付規定。
109.07.15	健保審字第 1090035823 號	IDUPI	公告修訂含 Dupilumab 成分藥品(如 Dupixent)藥品給付規定

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 2020/07/24	直接作用型口服抗凝血劑成分藥品安全資訊風險溝通表 院內品項： Eliquis 5mg, Lixiana 30mg, Xarelto 15mg, Pradaxa 110mg

1. 使用 DOACs 類藥品(包括 apixaban、dabigatran、edoxaban、rivaroxaban)會增加出血風險，且可能會導致嚴重或致命的出血。英國 MHRA 持續收到與使用 DOACs 類藥品相關的出血報告(通常為危及生命或致命性的)，在許多病例中病人具有增加出血風險的潛在因子。
2. 針對可能會增加出血風險的病人(例如：老年人及體重低或腎功能不全之病人)應謹慎使用 DOACs 類藥品。儘管 DOACs 類藥品不像維生素 K 拮抗劑需常規監測抗凝血因子，但應讓病人(尤其是會增加出血風險之病人)注意到此類藥品的出血風險，並例行性在臨床上檢查病人是否有出血或貧血徵兆。使用 DOACs 類藥品治療期間任何部位均可能出血，若發生嚴重出血應停止用藥。
3. DOACs 類藥品會與某些藥品產生交互作用，有些會增加出血風險。有關 DOACs 類藥品併用其他藥品的安全資訊，應參閱其仿單。值得注意的是，DOACs 類藥品不應與其他抗凝血劑併用。P- glycoprotein 或 CYP3A4(或其兩者)的強效抑制劑會增加 DOACs 類藥品之血中濃度，因此不建議併用或可能需降低 DOACs 類藥品之劑量。
4. 腎功能不全病人使用 DOACs 類藥品會增加其暴露量，因此應依據病人腎功能投予適當的劑量。評估病人腎功能時宜使用肌酸酐清除率(CrCl)計算，以處方適當劑量；若使用估算腎絲球過濾率(eGFR)則可能會高估病人腎功能而增加出血事件的風險。若病人於治療期間腎功能出現顯著變化，則可能需調整 DOACs 類藥品之劑量。
5. 部分 DOACs 類藥品有其特定之反轉劑，包含：dabigatran 成分的反轉劑 idarucizumab (Praxbind®)與 apixaban 及 rivaroxaban 成分的反轉劑 andexanet alfa (Ondexxya®)。校正後的 anti-Factor Xa (anti-FXa)活性定量分析法可能有助於在使用 apixaban、edoxaban 或 rivaroxaban 時於特殊情況下(例如：於藥品過量及急診手術中)評估抗凝血作用。然而，anti-Factor Xa (anti-FXa)分析法不應用於衡量 andexanet alfa 的有效性，因為其結果可能不可靠。使用反轉劑時應根據治療反應(止血效果)、是否缺乏療效(再次出血)及不良事件(栓塞事件)等臨床指標進行監測。

◎**食品藥物管理署說明：**

1. 經查，我國核准 direct-acting oral anticoagulants DOACs 類成分藥品之中文仿單皆已於「用法用量」、「禁忌」、「警語及注意事項」、「不良反應」及「交互作用」處刊載「有出血症狀表現禁用」、「出血風險」、「老年人劑量調整」、「腎功能不全劑量調整」及「與 P-gp 及強效 CYP3A4 抑制劑併用」等相關警語。

◎ **醫療人員應注意事項：**

1. 應謹慎處方 DOACs 類藥品予會增加出血風險的病人(例如：老年人或腎功能不全的病人)，並檢視病人的併用藥品以避免藥品交互作用增加出血風險。

2. 處方 DOACs 類藥品予腎功能不全的病人時，應依據藥品仿單中的建議劑量，並於治療期間監測其腎功能以確保劑量的適當性。
3. 於病人使用 DOACs 類藥品期間，應對病人是否出現出血相關併發症之徵兆及症狀保持警覺，並提醒病人若出現相關症狀應儘速就醫。

附件: 直接作用型口服抗凝血劑成分藥品安全資訊風險溝通表.pdf

公告日期 2020/09/04	**血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品安全資訊風險溝通表** **院內品項：Avastin 100mg(臨採), Ofev 150mg (臨採), Cyramza 100mg(臨採), Sutent 12.5mg(臨採)**

1. 近期一份歐盟的評估報告指出，所有全身性投予之血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品可能具促進動脈瘤生成和動脈剝離之風險，此類藥品包含 bevacizumab、vandetanib、cabozantinib、ramucirumab、tivozanib、ponatinib、axitinib、lenvatinib、sorafenib、nintedanib、regorafenib、sunitinib、pazopanib 及 aflibercept。而現有之證據仍不足以證實用於治療眼睛相關疾病之玻璃體內注射給藥產品（如 ranibizumab 和 aflibercept 的玻璃體內注射劑）具有此風險。
2. 截至 2018 年 12 月 31 日止，歐盟藥物不良反應資料庫共接獲 660 件來自全球各地疑似使用血管內皮生長因子路徑抑制劑後發生動脈瘤或動脈剝離之案例報告，其中包含致死的案例，主要與主動脈瘤破裂和主動脈剝離相關。回溯通報個案之病史，發現最常被通報的風險因子為高血壓，其他風險因子尚包括糖尿病、高膽固醇血症、高脂血症、主動脈瘤病史、心血管疾病或吸菸等；而主動脈瘤和主動脈剝離較常被通報發生在 65 歲以上之老年人族群。
3. 全身性投予血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品導致動脈瘤或動脈剝離之機轉尚不明確，但可能與血管壁受損程度、高血壓或原有高血壓惡化有關，惟目前難以估算其風險大小。
4. 考量上述嚴重風險，歐洲已更新所有全身性投予之血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品之仿單以包含動脈瘤和動脈剝離風險，並建議具風險因子（如高血壓）之病人在開始使用此類藥品前應審慎考量相關風險，而正在接受全身性投予此類藥品治療之病人應密切監測並盡可能減少可調控之風險因子（如高血壓和抽菸）。

◎**食品藥物管理署說明：**

1. 經查，我國核准血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品許可證共 24 張（排除用於治療眼睛疾患之 aflibercept 許可證 2 張，因其現有證據不足以證實其具有該風險），其中包含 bevacizumab、vandetanib、cabozantinib、ramucirumab、ponatinib、axitinib、lenvatinib、sorafenib、nintedanib、regorafenib、sunitinib、pazopanib 及 aflibercept 等成分藥品，此類藥品之適應症多為癌症使用。
2. 次查，血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品中含 aflibercept 成分藥品於中文仿單「警語及注意事項」處已刊載「動脈瘤與動脈剝離：病人使用血管內皮生長因子（VEGF）路徑抑制的治療時伴隨/不伴隨高血壓可能促進動脈瘤的形成與/或動脈剝離。Zaltrap 開始之前，對於病人的風險因子例如高血壓與動脈瘤病史，這些風險應被仔細考量」之安全資訊；而含 lenvatinib 成分藥品則於中文仿單「6.2 上市後經驗」處刊載「血管：主動脈剝離」。其餘藥品之中文仿單則未刊載「主動脈剝離或動脈瘤」相關風險。

◎ **醫療人員應注意事項：**

1. 不論病人是否患有高血壓，全身性投予血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品都可能有促進動脈瘤生成和動脈剝離的風險。
2. 病人使用全身性投予血管內皮生長因子路徑抑制劑後發生動脈瘤或動脈剝離之情形並不常見，但卻有致死的案例，主要與主動脈瘤破裂和主動脈剝離有關。
3. 在開始使用此類藥品於具風險因子之病人前應審慎考量動脈瘤和動脈剝離風險，這些風險因子包含高血壓、動脈瘤病史或家族史、吸菸、糖尿病、冠狀動脈疾病、腦血管或周邊動脈疾病、高脂血症等，其他風險因子尚包含馬凡氏症候群（Marfan syndrome）、血管型埃勒斯-丹洛斯症候群（vascular Ehlers-Danlos syndrome）、高安氏動脈炎（Takayasu arteritis）、巨

細胞動脈炎（giant cell arteritis）、貝賽特氏症（Behcet's disease）及使用 fluoroquinolone 類藥品。

4. 密切監測正在接受全身性投予此類藥品治療之病人並盡可能減少任何可調控之風險因子(如高血壓、抽菸等）。
5. 醫療人員應告知病人使用血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品之風險，並告知病人若用藥期間有任何不適，應尋求醫療協助。

附件: 血管內皮生長因子路徑抑制劑類藥品安全資訊風險溝通表.pdf

公告日期 2020/09/25	**刺激型瀉劑類成分藥品安全資訊風險溝通表** **院內品項：Johnlax 5mg, Bisacodyl 10 mg/sup, Through 12mg**

1. 刺激型瀉劑被用於治療便祕，英國核准刺激型瀉劑之非處方藥品成分包含 bisacodyl (如 Dulcolax ®)、senna、sennosides (如 Senokot ®)、sodium picosulfate (如 Dulcolax Pico ®)。因考量刺激型瀉劑可能衍生誤用或濫用之情形，英國 MHRA 多年來持續密切評估其安全性，過去採取的風險關控措施為於部分產品中加刊警語，提醒醫療人員及民眾注意此類藥品不利於減重及長期服用可能對人體有害等。
2. 英國人體藥物委員會 (Commission on Human Medicines，CHM) 深入回顧此類藥品的風險效益後認為，目前刺激型瀉劑的安全性在可接受之範圍內，通常都為合理的使用且已被廣泛使用多年。然 CHM 偶爾會收到刺激型瀉劑有誤用及過度使用的嚴重報告，其中包括罕見的死亡案例。經統計，這些誤用及過度使用的案件大多與飲食失調的病人有關，且很可能被低度通報。
3. 目前臨床指引建議不應將刺激型瀉劑作為治療短期便祕的第一線用藥，MHRA 建議應以改變飲食或生活習慣作為緩解短期偶發性便祕的第一線療法，刺激型瀉劑只在其他方法或其他瀉劑（膨脹性及滲透壓瀉劑）無效時才可使用。

   MHRA 將針對刺激型瀉劑採取以下措施：

   - 限制包裝尺寸

   一般市售場所（general sale) 將繼續銷售較小包裝的非處方刺激型瀉劑，並且僅可用於治療成人的短期偶發性便祕。而此類供一般銷售之產品包裝將限制為兩個短期療程（內含最多 20 個標準劑量錠劑或 10 個最大劑量錠劑或 100 ml 之溶液劑/糖漿），此限制是為了反映此類藥品應僅用於短期偶發性便祕。另外，藥局將可繼續持有此類藥品具 100 顆錠劑以上之大包裝。

   - 修改建議使用年齡

   於一般市售場所（商店及超市）販售的刺激型瀉劑將建議僅能用於 18 歲以上病人。未經處方者建議，不應將刺激型瀉劑用於未滿 12 歲兒童；而在藥師的監督下可提供此類藥品予 12 至 17 歲青少年。

   - 統一適應症及新增安全性警語

   所有含刺激型瀉劑成分之非處方藥品的適應症將一致化，並刪除任何不適合於自我照護的用途。若是在需被長期使用於治療慢性便祕，或者用於不適合自我照護場合的適應症（例如手術前的清腸），則刺激型瀉劑將被以處方藥品的形式供應。

   此外，此類藥品之病人用藥單張上的相關警語會刊載一致，告知病人若過度使用刺激型瀉劑可能會造成體液、電解質紊亂及可能破壞腸道功能。相關警語亦會被刊載於包裝上以協助警示。仿單亦將刊載有關使用年齡之新建議。

<u>食品藥物管理署說明：</u>

1. 經查，我國核准之刺激性瀉藥共有 4 種成分，包含 bisacodyl、senna、sennosides 及 sodium picosulfate。其中含 bisacodyl 成分藥品許可證共 68 張（醫師處方藥品 12 張、醫師藥師指示藥品 56 張)；含 senna 成分藥品許可證共 9 張（均為醫師藥師指示藥品)；含 sennosides 成分藥品許可證共 8 張（均為醫師藥師指示藥品)；含 sodium picosulfate 成分藥品許可證共 6 張（醫師處方藥品 1 張、醫師藥師指示藥品 5 張)，其非處方藥品核准之適應症為「緩解便祕」、

「便秘，因便秘而引起諸症狀（頭暈、皮膚粗糙、發疹、頭重、食慾不振、腹部膨滿感、腸內異常醱酵、痔瘡）之緩解」等。

2 次查，我國含刺激型瀉劑成分之非處方藥品之中文仿單於「注意事項」處刊載「**本藥不應長期使用**，一旦排便正常，即應停藥。應儘量以含纖維飲食，充分攝取水份及運動來改善便秘」、「**長期使用會造成電解質不平衡與水分缺乏**」、「三歲以下使用前請洽醫師診治」等相關安全資訊。

◎ **醫療人員應注意事項：**

1. 治療具便祕症狀之病人時，應先了解其可能潛在的原因或建議成年病人第一線使用改變飲食或生活方式的合適療法，例如：增加纖維飲食、水分攝取及增加活動量。
2. 刺激型瀉劑應僅能用於對其他瀉劑（膨脹性及滲透壓瀉劑）無效之病人。
3. 醫療人員於處方或指示病人使用刺激型瀉劑前，應審慎評估病人年齡或其疾病史等，並提醒病人此類藥品不應長期使用，一旦排便正常，即應停藥。

附件: 刺激型瀉劑類藥品安全資訊風險溝通表.pdf

公告日期 2020/09/28	**Amiodarone 成分藥品安全資訊風險溝通表** **院內品項：Cordarone 200mg (tablet)**

1. 我國全國藥物不良反應通報中心共接獲 12 例疑似長期(>3 個月)使用含 amiodarone 成分口服劑型藥品引起肝毒性(包含: 肝指數上升、急性肝炎...等症狀)之不良反應通報案例，其中 2 例使用該成分口服劑型藥品後發生肝硬化之情形。
2. 上述通報案例中，部分個案在使用藥物數個月後即出現肝損傷症狀，但亦有使用數年後才出現相關症狀之案例，且有少數個案之肝臟相關症狀並不明顯。
3. 使用含 amiodarone 成分口服劑型藥品引起的慢性肝異常，其臨床及生化徵兆可能有限（如肝生化值僅輕中度上升），然可能會進展為肝衰竭或肝硬化。

食品藥物管理署說明：

1. 經查，我國核准含 amiodarone 成分口服劑型之藥品許可證共 4 張，其中文仿單已刊載慢性肝損傷風險相關安全資訊，其刊載情形如下：

(1) 「警語及注意事項」處刊載:「肝臟症狀:在開始以 amiodarone 治療時，建議定期監測肝功能，持續治療期間，仍應定期檢測。」、「若肝指數超過正常範圍的三倍以上，應降低 amiodarone 的劑量或停藥。口服 amiodarone 所引起的慢性肝異常，其臨床及生化徵兆可能有限，且在停止治療後可能是可恢復的，然而仍有致死的病例被報告過。」

(2) 「不良反應」處刊載:「肝膽異常:轉胺基酵素單獨中度性升高、急性肝病個案伴隨著轉胺基酵素升高及/或黃疸、慢性肝病(偽酒精性肝炎、肝硬化)...等相關不良反應。」

2. 為保障病人用藥安全，本署再次提醒醫療人員及民眾注意長期使用 amiodarone 口服劑型成分藥品具有潛在慢性肝損傷風險，其肝損傷之潛伏期可能長達數月至數年，故應注意相關臨床症狀及定期監測肝功能。

◎ **醫療人員應注意事項：**

1. 長期使用含 amiodarone 成分口服劑型藥品具有潛在的慢性肝損傷風險，而病人可能在用藥數月甚至長達數年後才出現肝毒性。
2. 口服 amiodarone 所引起的慢性肝異常，其臨床及生化徵兆可能有限（如肝生化值僅輕中度上升），且在停藥後可能是可恢復的，但仍有致死的案例報告。
3. 於 amiodarone 起始治療時及治療期間，應定期監測肝功能，當肝生化值超過正常值的三倍以上時宜降低劑量或考慮停藥，必要時可考慮影像學檢查（如腹部超音波或上腹電腦斷層）。
4. Amiodarone 之使用劑量、併用可能發生交互作用的藥品/食物（如 CYP3A4 抑制劑、葡萄柚汁等）、肝臟疾病病史及肝臟相關疾患之共病症等皆為增加 amiodarone 引起肝毒性的危險因子。使用含 amiodarone 成分口服劑型藥品於高風險族群時，應更謹慎評估其使用劑量及治療時程，建議採用最低有效劑量，並提醒病人應定期回診進行肝功能檢查。

5. 應留意病人於用藥期間是否出現肝損傷之相關症狀或徵兆，若有任何異常應考慮降低劑量或停藥，並告知病人若出現肝損傷相關症狀應立即回診。

附件: Amiodarone 成分口服劑型藥品安全資訊風險溝通表.pdf

公告日期 2020/09/28	**Cyclosporine 成分注射劑型藥品安全資訊風險溝通表** **院內品項：無(本院只有口服)**

1. 我國全國藥物不良反應通報中心近期接獲罕見之疑似使用靜脈滴注 cyclosporine 藥品約 20 分鐘後引發過敏性休克而導致死亡之通報案例。
2. Cyclosporine 注射劑型藥品含有之賦形劑 polyethoxylated castor oil 可能是造成過敏性反應的原因，曾有報告指出使用靜脈投予該成分藥品時導致過敏性現象，包括臉潮紅、上胸潮紅、非心因性肺水腫和伴有呼吸困難及氣喘現象的急性呼吸道窘迫、血壓改變及心搏過速。

食品藥物管理署說明：

1. Cyclosporine 注射劑型藥品含有之賦形劑 polyethoxylated castor oil 可能是造成過敏性反應的原因，用藥前應詢問病人是否對含 polyethoxylated castor oil 製劑（例如 Cremophor® EL）具有過敏史。使用該成分注射劑型藥品於有過敏傾向的病人時應特別小心。

◎ Cyclosporine 注射劑**食品藥物管理署說明**：

1. 經查，我國核准含 cyclosporine 成分注射劑型之藥品許可證共 2 張，其中文仿單於「禁忌症」、「警語及注意事項」、「劑量和用法」及「不良反應」處皆刊載過敏性反應之相關安全資訊，並提及嚴重性過敏反應可能之症狀及相關處置內容。
2. 為保障病人用藥安全，本署再次提醒醫療人員及民眾注意使用 cyclosporine 成分注射劑型藥品具有潛在危及生命之嚴重過敏性反應風險，並應監測病人臨床情況及備妥相關急救措施。

◎ **醫療人員應注意事項：**

1. 使用 Cyclosporine 注射劑型藥品可能具有危及生命之嚴重過敏性反應風險，於輸注期間及輸注完成後至少 30 分鐘內應持續監測病人是否有相關症狀或徵候，並備妥相關急救設備與藥品以備不時之需。如果發生過敏性反應，必須立即終止輸注，並給予適當處置。
2. 型藥品應保留至無法使用口服劑型(如剛完成手術後不久)或因併有胃腸道疾病而可能導致口服劑型之吸收效果減弱的病人，並建議盡可能及早改成口服投藥。

附件: Cyclosporine 成分注射劑型藥品安全資訊風險溝通表.pdf

公告日期 2020/10/05	**含 codeine 成分藥品安全資訊風險溝通表** **院內品項：Codeine 30mg**

1. 經 Health Canada 評估現有資訊後，認為在年幼時使用鴉片類藥品可能與未來發展成為物質不當使用問題有關 (problematic substance use)，因此建議用於止痛之含 codeine 成分非處方藥品不應用於 18 歲以下病人。Health Canada 將要求許可證持有商更新產品安全資訊以包含上述建議。
2. Health Canada 另針對用於治療咳嗽和感冒之含 codeine 等成分藥品啟動安全性評估，結果雖未發現強而有力的證據支持該類藥品與 18 歲以下孩童和青少年的鴉片類物質使用疾患 (opioid use disorder) 及相關傷害之關聯性，但卻發現在年幼時使用鴉片類藥品可能是未來發展成為物質不當使用問題 (problematic substance use) 的風險因子。此外，此次評估亦發現目前支持該類藥品用於 18 歲以下孩童和青少年的有效性證據十分有限。文獻指出青少年有較高鴉片類物質不當使用問題及過量的風險，而較小的孩童則有較高發生意外中毒的風險。
3. 作為預防性措施，Health Canada 決議限縮用於治療咳嗽和感冒之含 codeine 等成分處方藥品僅能用於 18 歲（含）以上成人，其考量如下：

- 代謝情形多變且無法預測可能導致鴉片毒性之風險；
- 用於緩解 18 歲以下孩童和青少年之過敏或感冒所引起的咳嗽症狀，其風險大於臨床效益。

4 Health Canada 要求用於治療咳嗽和感冒之含 codeine 等成分處方藥品之許可證持有商應更

新仿單資訊，包含限縮 18 歲（含）以上成人才能使用該類產品及加強產品風險資訊的刊載等，以增加民眾對於鴉片類藥品的警覺性並減少相關傷害。而非處方之含低劑量 codeine 成分之咳嗽和感冒藥品的仿單同樣應更新以包含上述安全性資訊。

食品藥物管理署說明：

1. 經查，本署已於 105 年 11 月針對含 codeine 成分藥品使用於兒童之臨床效益及風險進行再評估作業，並於 106 年 8 月公告含 codeine 成分藥品之評估結果如下：

含 codeine 成分處方藥品	(1) 用於未滿 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
含 codeine 成分非處方藥品	(1) 禁止使用於未滿 12 歲兒童 (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

2. 次查，我國核准 codeine 成分之處方藥品之許可證共 95 張，其中文仿單已依 106 年評估結果刊載該成分藥品使用於兒童之相關安全性資訊，**惟與本次 Health Canada 發布之警訊限縮之年齡範圍不同**。
3. 另查，目前僅美國 FDA 及加拿大 Health Canada 限縮含 codeine 成分之咳嗽及感冒處方藥品不應用於 18 歲以下的兒童和青少年。
4. 再查，我國核准含 codeine 成分之非處方藥品之許可證共 87 張，其核准之適應症多為「感冒諸症狀」而非用於緩解疼痛，其中文仿單於「使用上注意事項」刊載「有下列情形者，請勿使用：未滿 12 歲、兒童扁桃腺及腺樣體切除術後止痛」、「有下列情形者，使用前請洽醫師診治：6 歲以下、12 至 18 歲，並有下列情形的人(呼吸功能不全、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、多重創傷或近期曾進行大範圍外科手術)」等安全資訊。

◎ **醫療人員應注意事項：**

1. 含 codeine 成分處方藥品，用於未滿 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；用於 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。
2. 含 codeine 成分非處方藥品， 禁止使用於未滿 12 歲兒童；用於 12 至 18 歲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。
3. 醫療人員於處方或指示病人使用含鴉片類成分藥品（包含 codeine）時，應確認使用者年齡，並提醒病人、家長及照護者應遵照仿單（藥品說明書）、醫囑或藥師指導使用。
4. 指導病人、家長及照護者由感冒或上呼吸道感染所引起的咳嗽屬自限性，通常不需要治療也可痊癒，而當孩童或青少年病人需要咳嗽治療時，建議先選擇非鴉片類藥品；若非鴉片類藥品的療效不佳而需使用鴉片類藥品時，應告知病人、家長及照護者相關風險，並盡可能採用最低有效劑量及最短的治療期。

附件: 含 codeine 成分藥品安全資訊風險溝通表

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

用於成人疼痛的 NSAIDs 簡介

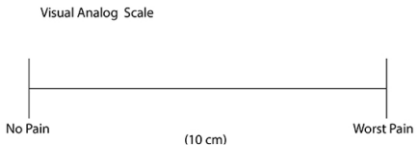
林其曄藥師

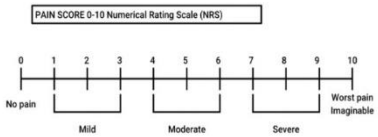
一、前言：

疼痛指數常與體溫、脈搏、呼吸及血壓同列為五個生命徵象，根據國際疼痛研究學會(International Association for the Study of Pain, IASP)，疼痛的定義為：「一種感覺及情緒上的不適經驗，與真實或潛在組織傷害相關[1]。」而止痛藥在各種疾病的患者使用十分廣泛，頭痛、經痛、牙痛、肌肉痛、神經痛、關節炎、外傷、骨折、術後傷口止痛、癌症末期病人的疼痛，都有可能使用止痛藥治療，除了因上述情形就醫外，民眾會至社區藥局、藥妝店自行購買止痛藥，因此經常發生使用過量、重複使用、使用方法不正確的事件。

二、疼痛評估：

在選擇治療藥物或確認治療效果的疼痛評估中，要將病人主觀對於疼痛的描述量化，較常使用的量化表為視覺類比量表(Visual Analogue Scale)[2]、數字評分表 (Numerical rating scale)[2]及臉譜評估表(Wong-Baker Face Pain Rating Scale)[3]。





三、院內常用的 NSAIDs(Nonsteroidal anti-inflammatory drugs)品項整理於下表：

學名	商品名	途徑	成人建議劑量	成人每日最大劑量(mg)[11,12]
NSAID, nonselective				
Aceclofenac	Tonec 100mg	口服	100 mg bid	200
Acetylsalicylic Acid (Aspirin)	Bokey 100mg	口服	325-650 mg q4h	4000
	Aspirin protect 100mg	口服	325-650 mg q4h	4000
Diclofenac	Diclofenac S.R. F.C. 100mg	口服	100 mg qd, swallowed whole	200
	Cataflam 25mg	口服	25mg bid-qid	200
	Voren Inj 75mg /3ml	IM	Deep IM: (into gluteal muscle):75 mg qd	300
	Voren suppository 12.5mg	外用	50 mg qd-bid	150
Etodolac	Lonine Cap 200mg	口服	200-400 mg q6-8h	1200
	LACOXA SR 400mg	口服	400-1000mg qd	1200
Etofenamate	Eto gel 10%	外用	bid-tid	無資料
Flurbiprofen	Flurbi PAP	外用	1 patch daily	無資料
Ibuprofen	Idofen susp 20mg/ml, 120ml	口服	Adult:20-30 mL tid	3200
Indomethacin	Indoy 25mg	口服	25mg bid-tid	200
	Indomethacin supp 50mg	外用	50-100 mg q12h-qd	200
Ketorolac	Keto 10mg	口服	10 mg q4-6h	40
	Keto Inj 30mg/mL	IV/IM	30 mg IM/IV q6h	120

	Acular oph 0.5%, 5mL	外用	1 drop qid	無資料
Mefenamic Acid	Ponstan 250mg	口服	250 mg q6h	1000
Naproxen	Seladin 250mg	口服	250 mg q8-12h	1500
COX-2 inhibitor				
Celecoxib	Celebrex 200mg	口服	200 mg qd	400
Etoricoxib	Arcoxia 60mg	口服	60 mg qd	120
Meloxicam	Mobicam 15mg	口服	7.5-15 mg qd	15
Parecoxib	Dynastat inj 40mg	IV/IM	40mg, followed by 20 mg Q12H or Q24H	80(<50 kg:40)

四、藥理機轉：

止痛藥依藥理機轉由弱至強分別為 Acetaminophen、NSAIDs、Opioids[4]。NSAIDs 藉由阻斷 Cyclooxygenases (COX)來抑制前列腺素合成，可達到止痛與抗發炎的藥效。而非 COX-2 選擇性的 NSAIDs 因抑制 COX-1 易造成胃腸出血(Gastrointestinal bleeding)，依據一篇研究統計不同年齡服用所有 NSAIDs，年齡愈高引起胃腸出血發生率愈大，75 歲以上發生率為 0.91%(1/110)。且因胃腸出血死亡的發生率也愈高，75 歲以上發生率為 0.155%(1/647)[4]。

五、NSAIDs不同藥物間的療效與副作用比較：

1.治療經痛：

2018年發表的研究使用Network meta-analysis分析NSAIDs不同藥物治療經痛的療效及副作用，在他們分析的任何一篇個別文獻都無法證明任何兩種NSAID藥物治療經痛的療效達到統計上的顯著差異，統合分析的結果Flurbiprofen擁有最好的療效，其次是Piroxicam及Tiaprofenic acid。而使用Indomethacin副作用的發生率最高，其次是Diclofenac、Flurbiprofen[5]。

2.治療關節炎：

2006 年的 review 文章分析 NSAIDs 治療關節炎的文獻，結果無法證明任何兩種 NSAID 藥物治療關節炎的止痛效果達到統計上的顯著差異。在副作用方面，其中引用 2002 年發表的系統性回顧文獻指出所有非 COX-2 選擇性的 NSAIDs 都有可能發生胃腸道出血[4]。

3.心血管副作用：

除了 NSAIDs 較常被探討的胃腸道出血，根據 2015 年美國 FDA 發表的安全性警訊，所有非 Aspirin 的 NSAIDs 皆有心肌梗塞及中風的風險，且無論是否具有發生過心血管疾病或危險因子，並隨著使用時間和劑量增加風險越高[6]。在 NSAIDs 藥物仿單中冠狀動脈繞道手術(Coronary artery bypass graft,. CABG)是使用禁忌，手術後 14 天內禁止使用，不可作為 CABG 手術後止痛用藥。

六、外用及口服藥物治療比較：

NSAIDs 在肌肉痠痛及關節炎治療扮演重要的角色，口服的 NSAIDs 長期使用卻因為出血和心血管的副作用而使用上有些許的顧慮，外用的 NSAIDs 藥膏可取代口服藥物減少副作用而不影響療效，2012 年發表在 Cochrane Database 的系統性回顧文章分析慢性骨骼肌痛使用外用及口服藥物治療的療效及副作用，發現統合分析結果無法證明外用及口服 NSAIDs 在疼痛緩解有顯著的差異。在副作用方面口服 NSAIDs 的胃腸道副作用明顯高於外用。而外用 NSAIDs 較多出現局部輕微的副作用包含皮膚乾癢、紅腫，發生率約為 22%，相對於口服 NSAIDs 出現局部副作用約為 5.8%[7]。

外用 NSAIDs 藥品之間，藥品的親脂性造成藥品由皮膚吸收的生體可用率不同， Etofenamate 擁有 21%的吸收率，相對於其他藥品(1~10%)高出許多[8]。2020 年發表的 review 文章討論外用的

Etofenamate 與其他 NSAIDs 外用藥物的差異，其中 Etofenamate 5%及 10% gel 在療效的部分分別優於 1% Indomethacin 和 1% Diclofenac，Etofenamate 5% gel 稍弱於 2.5% Ketoprofen gel 和 2% Ketorolac gel，但是 NSAIDs 不同成分外用藥物與不同濃度配方的比較還缺少大型雙盲臨床研究佐證[9]。

七、NSAIDs 的針劑

注射使用的 NSAIDs 被用在急性疼痛治療和術後止痛，院內的 NSAIDs 針劑品項 Keto、Voren、Dynastat 仿單中都建議藥品為短期使用，以避免發生嚴重副作用，其中 Keto 適應症中註明治療期間不超過 5 天，Dynastat 不超過 4 天。

在一篇研究中比較 Ketorolac 和 Diclofenac 使用肌肉注射於急性腎疼痛病人，在療效的部分兩者皆可達到止痛效果，兩組之間只有在第 15 分鐘 Ketorolac 這組療效優於 Diclofenac 這組，其他時間點無明顯差異。起始作用時間、作用時間長度、副作用兩組無明顯差異[10]。

八、結論：

NSAIDs 用於止痛時須注意是否超過最大劑量，短期使用為主，以避免腸胃道出血及心血管的副作用，禁止使用於冠狀動脈繞道手術的術後止痛。高齡患者的關節炎等慢性疼痛的治療，可選用外用的 NSAIDs，或以 COX-2 選擇性的 NSAIDs 替代減少腸胃道出血，但 COX-2 選擇性的 NSAIDs 仍需注意心血管的副作用。

參考資料：

1. IASP Announces Revised Definition of Pain. Retrieved October 01, 2020, from https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=10475
2. Visual Analog Scale. PainScale. Retrieved October 01, 2020, from https://www.painscale.com/article/visual-analog-scale
3. Numeric Rating Scale (NRS). PainScale. Retrieved October 01, 2020, from https://www.painscale.com/article/numeric-rating-scale-nrs
4. Welcome to the Wong-Baker FACES foundation. Wong-Baker FACES Foundation. Retrieved October 01, 2020, from https://wongbakerfaces.org/
5. Chou, R., McDonagh, M. S., Nakamoto, E., & Griffin, J. (2011). Analgesics for osteoarthritis: an update of the 2006 comparative effectiveness review.
6. Feng, X., & Wang, X. (2018). Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: a network meta-analysis. *Molecular pain*, *14*, 1744806918770320.
7. US Food and Drug Administration. (2015). FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. *Dostupné z WWW:< https://www. fda. gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800. htm*.
8. Derry, S., Conaghan, P., Da Silva, J. A. P., Wiffen, P. J., & Moore, R. A. (2016). Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).Rannou, F., Pelletier, J. P., & Martel-Pelletier, J. (2016, February). Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. In Seminars in Arthritis and Rheumatism (Vol. 45, No. 4, pp. S18-S21). WB Saunders.
9. Marinho, O. D. S., & Pereira, A. (2020). Clinical Efficacy and Safety Profile of Topical Etofenamate in the Treatment of Patients with Musculoskeletal Disorders: A Systematic Review. *Pain and Therapy*, 1-18.
10. Dash, A., Maiti, R., Akantappa Bandakkanavar, T. K., & Arora, P. (2012). Intramuscular drotaverine and diclofenac in acute renal colic: a comparative study of analgesic efficacy and safety. *Pain Medicine*, *13*(3), 466-471.
11. 各藥品仿單
12. 各藥品Drug information. Retrieved October 01, 2020, from https://www.uptodate.com/

專題二

院內型肺炎 Stenotrophomonas maltophilia 感染之介紹及治療

黃振祐藥師

一、前言

院內型肺炎感染菌種排名，會因院內菌種感受性、不同病人的免疫功能、住院時間長短、近期是否有使用抗生素治療等因素不同，而深受影響[1]。衛福部疾病管制署台灣院內感染監視資訊系統（TNIS），每年會依據菌種及抗藥性監測做統計報告分析。而區域醫院加護病房常見肺炎感染菌種包含 Pseudomonas aeruginosa、Acinetobacter baumannii、Klebsiella pneumoniae、Staphylococcus aureus 以及 Enterobacter species。Stenotrophomonas maltophilia 根據最新一期 2019 第 4 季季報感染率排名第五[2]。

二、微生物學

S. maltophilia 為多重抗藥性菌種，屬於伺機性感染的革蘭氏陰性桿菌，分類上類似於 Pseudomonas，常黏附在上呼吸道粘膜表面、大支氣管或是一些留置導管上，因先天對多種抗生素

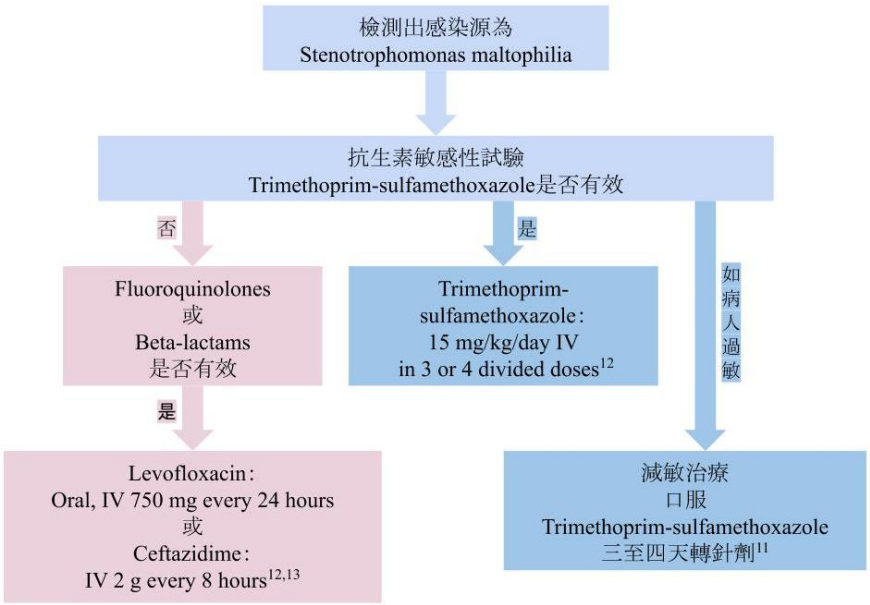
具有抗藥性，所以有較高的發病率或死亡率，原因包含形成 biofilm 以阻止抗生素進入生物膜保護細菌，還有透過 efflux 將進入細菌體內的抗生素排出;針對 β-lactams 抗生素則能藉由自行產生兩種水解酶（包含 Zinc-containing penicillinase(L1)及 Cephalospinase(L2)），使該類抗生素失效[3];細菌本身的外層膜的結構（Lipopolysaccharide）、搭配可針對抗生素做結構性修飾的酵素（acetyl-transferase），都能增加對 aminoglycoside 類抗生素的抵抗[4,5];此外，會藉由遺傳方式如 integron、transposon 或 plasmid 等將抗藥性基因，移轉至周遭不同細菌，使其皆產生抗藥性[5]。

根據國外研究統計，平均每一萬個出院病人中，平均有 7.1 到 37.7 個案例發生[5]，像是曾住過加護病房、HIV 帶原者、癌症病患、白血球低下或是有使用侵入性導管者等都是感染風險因子[6]，肺炎和菌血症為最常見的臨床表現，心內膜炎、乳突炎、腹膜炎、腦膜炎、軟組織感染、傷口感染、尿路感染和眼部感染等則較不常見，感染的徵狀像是發燒、濃痰以及呼吸短促[5]。

三、藥物治療

綜合以上特性，一般常用抗生素如 aminoglycoside 或是 carbapenem 等抗生素，因容易產生抗藥性，所以無論抗生素的敏感性試驗結果如何，都應假定對這兩類抗生素具有抗藥性，臨床並不建議直接當作第一線治療的選擇。依據國外大型資料庫包含 Micromedex、UpToDate 以及熱病，推薦首選的經驗性抗生素為 Trimethoprim-sulfamethoxazole（TMP-SMX），治癒率平均高達 98%;而 Fluoroquinolones 類（尤其是 Levofloxacin）也有高達八成以上的療效，可做為當發生 TMP-SMX 藥物過敏或是發生抗藥性時的替代藥[7];再來像是 Minocycline 和 Tigecycline 也都擁有較低的最小抑菌濃度，亦可用作治療，根據一些小型的回顧性研究，兩著都能達到類似於 TMP-SMX 的治療效果，提供近乎七成的治癒率，只是後者在血中的藥物濃度較低，所以在菌血症的感染使用上會受到限制[8,9];而 Ticarcillin-clavulanic acid 雖然體外試驗的結果有 55%的抗藥性，但也在部分研究中被建議作為替代的治療藥物選擇[10]。療程的時間通常取決於感染的部位，在免疫力正常的病人中，只要有足夠臨床改善的證據，一般菌血症的治療多以 14 天為主，而院內型肺炎則多以 7 天為一個療程。倘若病患合併有免疫功能低下，則建議將治療時間延長到 10 至 14 天[11]。

四、抗生素的選擇



五、結語

隨著抗藥性的比率越來越高，有些地方 Trimethoprim-sulfamethoxazole 的無法達到預期療效的比例已逐漸上升，因此國外已有學者開始研究多種組合之抗生素治療，像是 TMP-SMX 加 Ceftazidime、TMP-SMX 加 Ticarcillin-clavulanic acid 或是 Ticarcillin-clavulanic acid 加上 Ciprofloxacin 都已有報告出爐，與僅接受一種藥物相比可將低死亡率，但臨床數據仍有限，因此綜合兩種或兩種以上之抗生素治療的益處仍然不確定[14]。

參考資料

1. Chou, C. C., Shen, C. F., Chen, S. J., Chen, H. M., Wang, Y. C., Chang, W. S., ... & Li, M. C. (2019). Recommendations and guidelines for the treatment of pneumonia in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, *52*(1), 172-199.
2. 衛生福利部疾病管制署 2019 年台灣院內感染監視資訊系統監視季報(第 4 季), Retrieved October 01, 2020, from https://www.cdc.gov.tw/File/Get/sqrAKrJg_Uq8Ki5B0HtO3g?path=uBHRdj9SX2vdsgnD1HlRXoFbQivzwlKBo66k5HSyeGkSO_p3HY434BVyeCvdRVvF.
3. Avison, M. B., Higgins, C. S., von Heldreich, C. J., Bennett, P. M., & Walsh, T. R. (2001). Plasmid location and molecular heterogeneity of the L1 and L2 β-lactamase genes of Stenotrophomonas maltophilia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *45*(2), 413-419.
4. Rahmati-Bahram, A., Magee, J. T., & Jackson, S. K. (1996). Temperature-dependent aminoglycoside resistance in Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia; alterations in protein and lipopolysaccharide with growth temperature. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *37*(4), 665-676.
5. Falagas, M. E., Valkimadi, P. E., Huang, Y. T., Matthaiou, D. K., & Hsueh, P. R. (2008). Therapeutic options for Stenotrophomonas maltophilia infections beyond co-trimoxazole: a systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *62*(5), 889-894.
6. Paez, J. G., Tengan, F. M., Barone, A. A., Levin, A. S., & Costa, S. F. (2008). Factors associated with mortality in patients with bloodstream infection and pneumonia due to Stenotrophomonas maltophilia. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, *27*(10), 901-906.
7. Sader, H. S., Farrell, D. J., Flamm, R. K., & Jones, R. N. (2014). Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009–2011). *Diagnostic microbiology and infectious disease*, *78*(4), 443-448.
8. Tekçe, Y. T., Erbay, A., Cabadak, H., & Şen, S. (2012). Tigecycline as a therapeutic option in Stenotrophomonas maltophilia infections. *Journal of Chemotherapy*, *24*(3), 150-154.
9. Hand, E., Davis, H., Kim, T., & Duhon, B. (2016). Monotherapy with minocycline or trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of Stenotrophomonas maltophilia infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *71*(4), 1071-1075.
10. Falagas, M. E., Valkimadi, P. E., Huang, Y. T., Matthaiou, D. K., & Hsueh, P. R. (2008). Therapeutic options for Stenotrophomonas maltophilia infections beyond co-trimoxazole: a systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *62*(5), 889-894.
11. Sarah S Lewis, S. S., & Zaas, A. Stenotrophomonas maltophilia. In: UpToDate, Nathan, D.M., Mulder, J.E., eds. (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on October 01, 2020.)
12. Micromedex
13. Gilbert, D. N., Chambers, H. F., Saag, M. S., & Pavia, A. (2020). *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2020*. Antimicrobial Therapy, Inc.
14. Gülmez, D., Çakar, A., Şener, B., Hasçelik, G., & Karakaya, J. (2010). Comparison of different antimicrobial susceptibility testing methods for Stenotrophomonas maltophilia and results of synergy testing. *Journal of infection and chemotherapy*, *16*(5), 322-328.

伍、新進藥品介紹

Akynzeo 300/0.5mg （嘔可舒膠囊）

一、劑型與劑量

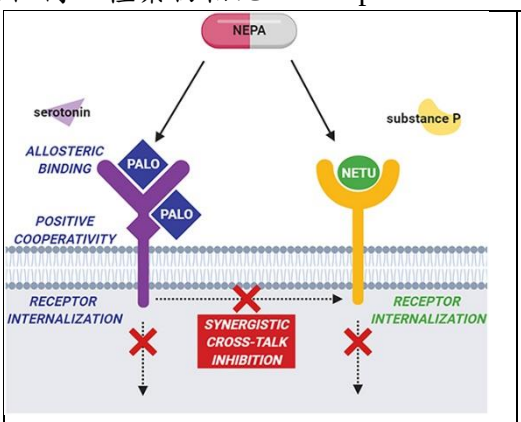
白色及褐色的硬膠囊，印有 HE1 的標示，藥品含有 300 mg netupitant 及 0.5 mg palonosetron。

二、適應症

適用於預防起始及反覆癌症化學療法(不僅限於高致吐性化學療法)引起之急性及延遲性噁心和嘔吐。含有 palonosetron 與 netupitant 的口服固定複方藥物，Palonosetron 可預防癌症化學療法後的急性期噁心與嘔吐，Netupitant 可預防急性期與延遲期的噁心與嘔吐。

三、作用機制

Netupitant 是一種選擇性 Substance P/ Neurokinin (NK1)受體拮抗劑，可增強 5-HT_3 受體拮抗劑和皮質類固醇的止吐活性，抑制急性和延遲的化療誘導的嘔吐。Palonosetron 是一種選擇性的 5-HT_3 受體拮抗劑，可在迷走神經末端和 Chemoreceptor Trigger Zone (CTZ)阻斷 Serotonin。與單獨使用任何一種藥物相比，Netupitant/ Palonosetron 的組合能更有效地增加止吐效果。



Palonosetron (PALO) acts on the 5-HT_3 receptor via allosteric binding, generating a positive cooperativity that strongly blocks 5HT3 signaling. This blockage also causes receptor internalization. Netupitant (NETU) binds the NK1 receptor and inhibits its signaling. Moreover, concomitant administration of PALO and NETU results in a cross-talk inhibition between the two pathways that has a synergistic inhibitory effect.

Lorusso, V., Russo, A., Giotta, F., & Codega, P. (2020). Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV): A Short Review on the Role of Netupitant-Palonosetron (NEPA). Core Evidence, 15, 21

四、用法用量

- 高致吐性化學療法，包括含 Cisplatin 化學療法：成人建議量為在第一天化學治療期進行前约 1 小時给予 Akynzeo 300/0.5mg，並於治療進行前 30 分口服投予 Dexamethasone 12mg，在化療的第 2 天至第 4 天每天口服一次 Dexamethasone 8mg。
- 含 Anthracycline 類與 Cyclophosphamide 化療以及非高致吐性化學療法：成人建議量為在第一天化學治療期進行前约 1 小時给予 Akynzeo 300/0.5mg，並於治療進行前 30 分口服投予 Dexamethasone 12mg，化療的第 2 天至第 4 天無需再給予 Dexamethasone。

五、藥物動力學

1. 吸收：Netupitant：口服單一劑量後 15 分鐘到 3 小時之間可以從血漿中開始測得，大約 5 小時左右達到最高血漿濃度。Palonosetron：口服吸收良好，生體可用率約在 97％。
2. 分佈：Netupitant：在不同的藥物濃度範圍會有不同的蛋白質結合率，約在 99.5-97％。Palonosetron：血漿蛋白質結合率為 62％。
3. 代謝：Netupitant：主要有三種代謝物，分別為去甲基化衍生物、氮端氧化衍生物、羥基甲基化衍生物，這些物質均可以和 Substance P/ Neurokinin 受體結合。Palonosetron：約有 50％代謝為 N-oxide-palonosetron 與 6-S-hydroxy-palonosetron。
4. 排泄：Netupitant：排除半衰期約為 80+/-29 小時，單次口服劑量以原型藥自尿液排泄比率不到 1％，而放射性實驗發現約有 86.5％及 4.7％自糞便與尿液排泄。Palonosetron：放射性試驗約 85％-93％於尿液排除，5％-8％於糞便排除，排除半衰期約為 48+/-19 小時。

六、特殊族群

1. 懷孕：尚未針對懷孕女性行充分且對照良好的 AKYNZEO 研究。在動物生殖研究中，未觀察到影響胚胎-胎兒的發育。AKYNZEO 應在潛在利益高於胎兒潛在風險時，方可於懷孕期間使用。
2. 哺乳母親：日前尚未知 AKYNZEO 是否會入人體乳汁中，由於許多藥物會進入人體乳汁中，且 palonosetron 在大鼠致癌性研究中顯示有潛在致腫瘤性，故應考量藥物對於母親的重要性来決定是否停止哺乳或停藥。
3. 兒童：目前尚未建立未滿18歲病人的安全性及有效性。
4. 肝功能受損：可用於輕至中度肝功能不全患者，但是重度肝功能不全患者應避免使用。
5. 腎功能受損：可用於輕至中度腎功能不全患者，但是重度腎功能不全、末期腎病、透析患者因為尚未有藥動學及安全性研究，應避免使用。

七、禁忌使用

對 Akynzeo® 成分過敏者禁用。

八、常見不良反應

最常見的不良反應（發生率大於5％）為頭痛、虛弱、疲憊。此外消化不良、疲憊、便秘、發紅的不良反應也大於3％。另外也被通報發生過轉胺酶升高至>3X ULN與總膽紅素升高的案例。

九、警語及注意事項

1. 血清素症候群：大多數的報告都與併用血清素作用劑（如：SSRI、SNERI、MAOI 等藥物）相關，其可能徵狀為精神狀態改變（如：情緒激動、幻覺、譫妄、昏迷）、自律神經失調（如：心跳加快、血壓身高、頭暈、出汗、潮紅、體溫過高）、神經肌肉症狀（如：震顫、僵直、痙攣、反射亢進）、癲癇、腸胃道症狀（如：噁心、嘔吐、腹瀉），這些症狀可能從輕微到致命，應告知病患這些風險，尤其在併用血清素相關藥物的病患。
2. 本藥物膠囊中含有三片小藥錠及一粒小膠囊，可以最外層膠囊拆開後同時服用膠囊內的小藥錠及小膠囊，但不可再將小藥錠及小膠囊壓碎或拆開。

參考資料：
1. Akynzeo ® 藥物仿單
2. Aapro, M., Rugo, H., Rossi, G., Rizzi, G., Borroni, M. E., Bondarenko, I., ... & Karthaus, M. (2014). A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Annals of oncology*, *25*(7), 1328-1333.
3. Lorusso, V., Russo, A., Giotta, F., & Codega, P. (2020). Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV): A Short Review on the Role of Netupitant-Palonosetron (NEPA). *Core Evidence*, *15*, 21.

陸、藥物諮詢Q & A

Q. 為何藥品需要回收下架？何處可以得知最新的藥品回收下架的消息？我的藥品屬於回收下架的品項該如何處理？

A. 藥品出廠之後，可能因政府抽檢或廠商自主回收下架，相關原因很多，可能是成分不符合規格、溶離釋放未達標準、甚至經公告特定成分有健康安全疑慮等不同因素。在衛生福利部食品藥物管理署，食品藥物消費者專區的網頁中，整合查詢服務→西藥GMP→產品回收可以查詢。網址是：https://consumer.fda.gov.tw/index.aspx。如果手上的藥品正好是公告要回收的品項，建議先停藥，若為必須長期使用之藥品，如慢性病相關藥品，應立即回診就醫，請醫師處方其它藥品繼續治療。以下是網頁操作流程：

1.選取整合查詢服務

2.點選西藥GMP

3.點擊產品回收

4.可看到目前藥品回收結果，或是輸入手上藥品關鍵字，如中、英文藥名進行搜尋

5.可看到查詢結果

6.點選連結可看到回收細節

本期結束