

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.25, NO.02 2021 年 04 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：降低 cephalosporin 與 penicillin 交叉過敏藥物開立風險之考量

專題二：口服抗凝血藥物轉換原則

伍、新進藥品介紹：Natesto Nasal Gel

陸、藥物諮詢 Q & A

壹、藥品異動

依據 2021.03.10 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	Mutonpain Inj 10mg/1mL	IMUT	Nalbuphine HCl	衛部藥製字 第 059306 號	Opioid analgesic - Opioid partial agonist / 解除中度到嚴重疼痛，也可作為平衡麻醉的補助劑。如手術前後之麻醉，及在分娩陣痛過程中的產科麻醉。	本藥為合成的 narcotic agonist-antagonist，若產生呼吸抑制作用可以 naloxone 反轉。
2	Spiolto Respimat 2.5/2.5mcg/puff	ESPOT	每一噴含： Tiotropium 2.5 mcg + Olodaterol 2.5 mcg	衛部藥輸字 第 026735 號	Bronchodilator Combination Inhaler / Anticholinergic Agent + Long-Acting Beta2 Agonist / 適用於慢性阻塞性肺疾(包括慢性支氣管炎及肺氣腫)之長期維持治療	賦形劑：本藥品每噴含有氯化苯二甲脛胺 (benzalkonium chloride) 0.0011mg
3	SERMION 10mg	OSERM1	Nicergoline	衛署藥輸字 第 015290 號	Peripheral vasodilator – Ergot alkaloid / 末梢血管循環障礙	
4	Natesto Nasal Gel 4.5%, 11gm	ENNG	Testosterone (5.5mg/pump)	衛部藥輸字 第 027756 號	Androgens – Testosterone / 適合在成年男性中作為睪固酮補充療法，經臨床徵象及實驗室檢驗確認因睪固酮缺乏之男性生殖腺功能不足症(hypogonadism)的替代治療。	健保不給付，絕對自費

5	Atropine Eye Drops 0.01%, 0.5mL/支	EATREU	Atropine Sulfate	衛部藥製字 第 059755 號	Ophthalmologicals – Mydriatics and cycloplegics / 散瞳及睫狀肌麻痺。	健保不給付，絕對自費。以盒(30支)發藥
6	Rexulti 1mg	OREX	Brexpiprazole	衛部藥輸字 第 027365 號	CNS drug - Second Generation Antipsychotic / 思覺失調症	

二、刪除藥品

	商 品 名 (學名)	代 碼	備 註
1	Lacoxa SR 400mg Tablet (Etodolac)	OLACS	院內尚有同成分藥品 Lonine 200mg Capsule (Etodolac)。
2	RifiNAH 300/150mg Tablet (Rifampicin + Isoniazid)	ORIFI	院內尚有單方藥品 Rifampicin 300mg 與 Isoniazide 100mg。
3	Sermion 5mg Tablet (Nicergoline)	OSERM	新進大劑量藥品 Sermion 10mg Tablet 替代。
4	Caverject 20mcg inj (Alprostadil)	ICAV	院內尚有同成分藥品 Promostan inj 20mcg (Alprostadil)。
5	0.3% ANTOL, 5mL (Atropine)	EATR3	院內尚有同成分眼藥水 0.125% Atropine (Antol), 5mL。
6	Binin-U 2mg (Haloperidol)	OBIN2	院內尚有同成分水劑 Haldomin 2mg/mL, 15mL oral solution 與其他抗思覺失調症藥物可替代。

三、新增臨採清單品項

	代碼	商品名	學名	備註
1	ISKY	Skyrizi 75mg/0.83mL pre-filled syringe	Risankizumab	健保條件 8.2.4.6 (需事審)
2	ITREM	Tremfya solution for injection 100mg/1mL	Guselkumab	健保條件 8.2.4.6 (需事審)
3	IEMG	Emgality inj 120 mg/1mL	Galcanezumab	健保條件 1.6.5 (需事審)

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. 缺貨品項異動：

	缺貨藥品	暫代藥品
1	Flucil 100mg/PK (Acetylcysteine) (瑞安)	Actein 100mg/2.5gm (Acetylcysteine) (優良化學製藥/健喬信元)
2	Melquine ointment 4% 10gm (Hydroquinone) (杏輝藥品)	Color cream 5g (Hydroquinone + Tretinoin + Dexamethasone) (瑞安/健康化學製藥)
3	Metrogel 0.75%, 15gm (Metronidazole) (高德美)	Efucon gel 0.75%, 15gm (Metronidazole) (寶齡富錦生技)
4	Rifampicin 300mg (Rifampicin) (永信藥品)	Rifampicin 300mg (Rifampicin) (元宙化學製藥)
5	Sinomin oph soln 4%, 15mL (Sulfamethoxazole) (台灣鹽野義/杏輝)	Kingmin 4%, 10mL ophthalmic solution (健喬信元/景德製藥)

2. 絕對自費品項 Kadcylla inj 100mg、KADCYLA inj 160mg、Ixempra inj 15mg 與 PG2 inj 500mg 開放健保使用，需依健保給付規範提出事前審查申請。

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：

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
110.04.16	健保審字第1100054065號	無	公告修訂含 pralatrexate 成分藥品 (如 Folutyn) 之藥品給付規定。
110.04.14	健保審字第1100053770號	OFYC	公告暫予支付含 perampanel 成分藥品 Fycompa 0.5mg/mL Oral Suspension 共 1 品項藥品暨其藥品給付規定。
110.04.14	健保審字第1100053667號	無	公告暫予支付含 romosozumab 成分藥品 EVENITY Solution for Injection 共 1 品項暨其藥品給付規定。
110.04.14	健保審字第1100053554號	無	公告暫予支付含 latanoprostene bunod 成分複方藥品 Vyzulta 0.024%, solution 及其藥品給付規定。
110.04.13	健保審字第1100053785號	無	公告暫予支付含 upadacitinib 成分藥品 Rinvoq Extended-Release Tablets 15mg 及其藥品給付規定。
110.04.13	健保審字第1100053658號	ICYR、OSTV、ITEC、IOPD、IKEY、IKEY1	公告暫予支付含 ramucirumab 成分藥品 Cyramza injection 100mg/10mL 及 500mg/50mL 共 2 品項暨其藥品給付規定，修訂含 regorafenib 成分藥品 (如 Stivarga) 及免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑 (如 nivolumab) 之給付規定。
110.04.08	健保審字第1100053229號	IERB2	公告異動 Vectibix 共 1 品項之支付價暨修訂含 cetuximab 成分藥品及含 panitumumab 成分藥品之給付規定。
110.03.30	健保審字第1100035130號	無	公告修訂含 rufinamide 成分藥品 (如 Inovelon) 之藥品給付規定。
110.03.30	健保審字第1100034965號	OKIS、OIBR	公告修訂 CDK4/6 抑制劑 (如 ribociclib；palbociclib) 之藥品給付規定
110.03.30	健保審字第1100034969號	無	公告修訂含 dasatinib 成分藥品 (如 Sprycel) 之給付規定
110.03.29	健保審字第1100035111號	IENB5、IHUM5、ISTE、ICOSE、ITREM、ISKY、ILUMI	公告修訂乾癬治療用藥之給付規定
110.03.26	健保審字第1100035118號	IOLA5、IORE、IIRI	公告異動含 oxaliplatin 成分藥品及含 irinotecan 成分藥品支付價暨修訂其藥品給付規定。
110.03.25	健保審字第1100035100號	ELIDP	公告修訂含 lidocaine 成分藥品給付規定
110.03.02	健保審字第1100034996號	OBAR、OBAR1、OVIR3、OVEM	公告修訂 B 型肝炎抗病毒用藥之給付規定。
110.02.09	健保審字第1100051634號	無	公告暫予支付含 dabrafenib 成分藥品 Tafinlar capsules 50mg 及 75mg、含 trametinib 成分藥品 Mekinist film-coated tablets 0.5mg 及 2mg 共 4 品項暨其藥品給付規定，修訂含 vemurafenib 成分藥品 (如 Zelboraf) 之給付規定。
110.02.08	健保審字第1100051298號	無	公告暫予支付含 nonacog beta pegol 成分藥品 Refixia 500 IU、1000 IU 及 2000 IU 共 3 品項暨其藥品給付規定。
110.02.05	健保審字第1100051573號	無	公告暫予支付含 siponimod 成分藥品 Mayzent 0.25mg 及 2mg film coated tablet 共 2 品項暨其藥品給付規定。
110.02.04	健保審字第1100051458號	OZYT、OXTA	公告暫予支付含 apalutamide 成分藥品 Erleada film-coated tablets 60mg 暨其藥品給付規定，修訂含 abiraterone 成分藥品 (如 Zytiga) 及含 enzalutamide 成分藥品 (如 Xtandi) 之給付規定。
110.02.04	健保審字第1100051205號	無	公告暫予支付含 talazoparib 成分藥品 Talzenna capsules 0.25mg 及 1mg 共 2 品項暨其藥品給付規定。

110.02.04	健保審字第 1100050927 號	LFUM	公告異動含 furosemide 成分藥品 Fumide oral solution 10mg/mL "PURZER"，120mL (健保代碼 AB44046157) 之支付價格及修訂其藥品給付規定。
110.02.04	健保審字第 1100051374 號	IPG2	公告暫予支付含 polysaccharides of Astragalus membranaceus 成分藥品 PG2 Lyo. Injection 500mg 暨其藥品給付規定。
110.02.03	健保審字第 110005092 號函	IEMG	公告暫予支付含 galcanezumab 成分藥品 Emgality injection 共 1 品項藥品暨其藥品給付規定。
110.02.03	健保審字第 1100051226 號	無	公告暫予支付含 peficitinib 成分藥品 Smyraf film-coated tablets 50mg、100mg 等 2 品項及其藥品給付規定。
110.01.27	健保審字第 1100050828 號	無	公告暫予支付含 ceftolozane 及 tazobactam 成分複方藥品 Zerbaxa for injection 及其藥品給付規定。

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 2021/02/02	Erythromycin 成分藥品安全資訊風險溝通表 院內品項：Erythromycin 250mg tab, Erythrocin I.V. 500mg (臨採) Erythromycin oph oint 0.5%
<p>2020/12/17 英國醫藥管理局(MHRA)發布安全資訊，含 erythromycin 成分藥品具 QT 間隔延長、併用口服抗凝血劑之交互作用及嬰兒肥厚性幽門狹窄(infantile hypertrophic pyloric stenosis)之風險</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 心臟毒性 <ol style="list-style-type: none"> 一份歐洲的安全性數據評估報告指出，巨環類抗生素會增加心臟毒性風險，特別是含 erythromycin 成分藥品。藥品不良反應資料及已發表的文獻皆顯示該成分藥品與增加心臟不良反應之短期風險有關。 依據上述資料，英國 MHRA 將比照含 clarithromycin 成分藥品仿單修訂含 erythromycin 成分藥品仿單，增加 QT 間隔延長與致命性心律不整等警語，包含： <ul style="list-style-type: none"> ○ 於「禁忌症」加註「具 QT 間隔延長與心律不整風險因子的病人，包括具 QT 間隔延長或心室性心律不整病史及具電解質失調之病人」。 ○ 加註心臟事件及其風險因子之警語。 ○ 於「不良反應」加註「心臟驟停及心室顫動(未知頻率)」。 含 erythromycin 成分藥品及含 clarithromycin 成分藥品會抑制 CYP3A4 及 P-gp，如併用口服抗凝血劑(以含 rivaroxaban 成分藥品為例)，可能導致含 rivaroxaban 成分藥品血中濃度增加，導致出血風險增加，因此含 erythromycin 成分藥品仿單應包含併用口服抗凝血劑之交互作用等警語。 ● 嬰兒肥厚性幽門狹窄(infantile hypertrophic pyloric stenosis) <ol style="list-style-type: none"> 近期亦有一份歐洲的安全性數據評估報告回顧文獻指出，嬰兒暴露於含 erythromycin 成分藥品與發生嬰兒肥厚性幽門狹窄風險有關。 雖然仿單已刊有嬰兒肥厚性幽門狹窄風險，但經評估後，擬加強此類風險強度資訊，於含 erythromycin 成分藥品仿單「警語及潛在不良反應」處加刊相關警語。 嬰兒肥厚性幽門狹窄的特徵為胃與十二指腸間的幽門肥大而導致狹窄。其癥兆及症狀可能包括嘔吐(有時為劇烈)及餵食後出現躁動，通常利用幽門切開術(將幽門的肌肉壁切開)進行治療。一般認為嬰兒肥厚性幽門狹窄之背景發生率是 0.1 至 0.2%，研究顯示出生後 14 天內暴露於含 erythromycin 成分藥品發生嬰兒肥厚性幽門狹窄的風險最高。現有數據指出年齡小於 14 天的嬰兒暴露於該成分藥品，其嬰兒肥厚性幽門狹窄發生率為 2.6% (95%信賴區間：1.5-4.2)。總體而言，嬰兒暴露於含 erythromycin 成分藥品後，發生嬰兒肥厚性幽門狹窄的風險約增加 2 至 3 倍。 然而，含 erythromycin 成分藥品可被用於治療與顯著死亡率或發病率相關之疾病(例如：百日咳或披衣菌感染)，因此處方該成分藥品予嬰兒前應審慎評估其臨床效益及風險。 ● 食品藥物管理署說明： <ol style="list-style-type: none"> 經查，我國核准含 erythromycin 成分藥品許可證共 68 張，惟其中文仿單未刊載 QT 間隔延長、致命性心律異常及嬰兒肥厚性幽門狹窄(infantile hypertrophic pyloric stenosis)等相關警訊。 	

• **醫療人員應注意事項：**

1. 處方含 erythromycin 成分藥品予下列病人時，應考量其臨床效益與風險：
 - 具心臟疾病或心臟衰竭之病人。
 - 心臟傳導障礙或具臨床意義之心律徐緩情況之病人。
 - 併用其他與 QT 間隔延長相關藥品之病人。
2. 含 erythromycin 成分藥品與含 rivaroxaban 成分藥品併用時，可能會產生交互作用，如需併用直接作用型抗凝血劑藥品(包含 rivaroxaban、edoxaban、dabigatran 及 apixaban)，於處方前應考量其臨床效益及風險。
3. 處方含 erythromycin 成分藥品予嬰兒時，應審慎評估其臨床效益及風險。

附件: [Erythromycin 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

降低 cephalosporin 與 penicillin 交叉過敏藥物開立風險之考量

吳智媛藥師

一、前言

根據近期院內通報七件關於 cephalosporin 過敏案例有兩件具有 penicillin 過敏史，病患進而求診皮膚科或急診，並導致其中一人住院。本院電腦醫囑開方系統雖有藥物過敏史檢核，但無法攔阻藥物交叉過敏事件。

抗生素的過敏及不良反應高居全國藥物不良反應通報第二位(2019 年)，佔 16%，僅次於癌症免疫用藥¹，而且獲得藥害救濟理賠佔比最高(20-35%)，依次以 Penicillin 類、第一代 Cephalosporin，第三代 Cephalosporin 各排名第一，第三及第六²。

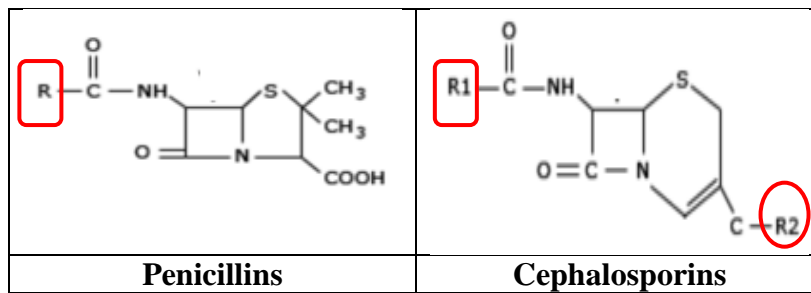
其中 penicillin、cephalosporin 過敏症狀中主要是皮膚相關反應(67-87%)，但也包含免疫系統疾病的症狀(8-20%)，特別是過敏性休克，如：皮膚發疹、潮紅、搔癢、虛弱無力、呼吸急促、血壓下降、代償性心跳加快等症狀，須及時適當的醫療處置。因此 penicillin 及 cephalosporin 過敏事件是值得重視的。

二、過敏免疫機轉(immunopathogenic mechanisms)

Penicillin、cephalosporin 引起的過敏反應包含兩種免疫機轉形式:立即性過敏反應(immediately hypersensitivity reaction)及遲發性過敏反應(delay hypersensitivity reaction)。立即性過敏反應發生在服藥後數分鐘到數小時，是經由 IgE 抗體媒介引起大量 histamine 釋放，常見症狀包含過敏性休克，血管性水腫(angioedema)、蕁麻疹，支氣管痙攣等。而遲發性反應則由 T 細胞主導，致敏過程需要 7-10 天。症狀包含史蒂芬強森症候群(Stevens-Johnson syndrome)、Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms(DRESS)、接觸性皮膚炎等。

三、Penicillin 及 cephalosporin 類抗生素引起交叉過敏反應機轉

過敏反應是經由「抗原表位辨識點(antigenic determinants)」被人體免疫系統確認後引發的反應。Beta-lactams 類抗生素過敏反應的抗原辨識點包含 beta-lactam 環及 beta-lactam 環上側鏈官能基 R1、R2(如圖)。尤其是 R1 側鏈提供特異性抗原辨識點。因此完全相同 R1 側鏈的抗生素會產生高度交叉過敏³。而這理論在 Romano 等人在 2015 年研究 102 位受試者得到證實。研究中 cephalosporin-cephalosporin 間產生交叉過敏 91%是來自相同側鏈 R1 結構，並非 beta-lactam 環狀結構(發生率<2%)⁴。另外，相同 R1 側鏈在不同 beta-lactam 大類之間(例如: aztreonam 和 ceftazidime)也有相同交叉過敏結論。



四、Penicillin 及 cephalosporin 類抗生素引起交叉過敏之 R1 側鏈分組

為評估 penicillin- cephalosporin 之間的交叉過敏風險，將這些抗生素依相同 beta-lactam R1 側鏈分組，同組內的藥物具較高交叉過敏風險，而 amoxicillin 和 ampicillin 結構類似之 aminopenicillins，臨床上應該考量會產生交叉過敏⁵

(1) Amoxicillin, cefadroxil, cefprozil, cefatrizine

(2) Ampicillin, cefaclor, cephalixin, cephradine, cephaloglycin

另外將 Cephalosporin 間相同 beta-lactam R1 側鏈，高交叉過敏風險分組⁴

(1) cefadroxil, cefprozil, cefatrizine

(2) cefaclor, cephalixin, cephradine, cephaloglycin

(3) cefepime, ceftriaxone, cefotaxime, cefpodoxime, ceftizoxime, cefuroxime

(4) ceftazidime, aztreonam

然而臨床上對相同結構 R1 側鏈分組產生交叉過敏機率在不同種族間差異尚未有完整的研究。因此交叉過敏反應分組能否正確應用就非常重要。當無法取得過敏專科醫生意見時，選取不同 R1 側鏈抗生素，進行過敏反應測試，才安全放行使用。另外，不在分組名單中的抗生素也不能排除過敏的危險。因為 R1、R2 類似側鏈，或 beta-lactam 環也有可能發生交叉過敏，雖然機率不大。

五、結論

Cephalosporin- cephalosporin 及 cephalosporin- penicillin 交叉過敏主要發生在相同支鏈結構 R1(發生率高達 30-40%)，並非 beta-lactam 環(發生率<2%)。研究證據顯示，在病人過敏資訊不足時，醫生通常選擇避開第一線同類抗生素而選擇後線抗生素，系統過度限制可能造成後線抗生素抗藥性菌種產生和醫療費用增加。同組藥物產生交叉過敏機率高，若是互相設為禁忌藥物。醫生開立醫囑時比對攔截，或可降低過敏風險。但選取不同 R1 側鏈抗生素，若未經過敏測試的，仍不表示完全沒有交叉過敏風險。以下整理本院藥物交叉過敏檢核表 (X 表示完全相同 R1 側鏈，▲ 表示類似 R1 側鏈)

臺安醫院 cephalosporin 與 penicillin 過敏反應交叉檢核表

	Penicillin G / V	Ampicillin	Ampicillin + Sulbactam	Amoxicillin	Amoxicillin + Clavulanic Acid	Piperacillin + Tazobactam	Oxacillin	Dicloxacillin	Cefazolin	Cephalexin	Cefadroxil	Cefmetazole	Cefuroxime	Cefaclor	Ceftazidime	Cefotaxime	Ceftriaxone	Cefixime	Ceftibuten	Cefepime	Aztreonam
Penicillin G / V	■									▲	▲			▲							
Ampicillin		■		▲						×	▲			×							
Ampicillin + Sulbactam			■	▲						×	▲			×							
Amoxicillin				■						▲	×			▲							
Amoxicillin + Clavulanic Acid					■					▲	×			▲							
Piperacillin + Tazobactam						■															
Oxacillin							■	▲													
Dicloxacillin								■													
Cefazolin									■												
Cephalexin		▲	×	×	▲	▲				■	▲			×							
Cefadroxil			▲	▲	×	×				▲	■			▲							
Cefmetazole												■									
Cefuroxime													■		▲	▲	▲				▲
Cefaclor			×	×	▲	▲				×	▲			■							
Ceftazidime															■						×
Cefotaxime													▲			■	×				×
Ceftriaxone													×		×	×					×
Cefixime																		■			
Ceftibuten																			■		
Cefepime																	×	×			■
Aztreonam															×						■

參考資料：

- 108年度國內上市後藥品不良反應上市後案例分析, P9-17. 藥物安全簡訊. 2020_June_vol.70
- 抗生素相關之藥害救濟審議案例分析, p20-p26. 藥物安全簡訊2020_June_vol.70
- Adkinson NF Jr., Mendelson LM, Ressler C, Keogh JC. Penicillin minor determinants: History and relevance for current diagnosis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;121(5):537-44.
- IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporin. Antonino Romano et al. J Allergy Clin Immunol. 2015 Sep;136(3):685-691
- Antibiotic allergy. Kimberly G Blumenthal, et al. Lancet 2019; 393: 183-198.

專題二

口服抗凝血藥物轉換原則

陳靖涵藥師

一、前言

抗凝血藥物的臨床使用，除了心房纖維顫動(Atrial fibrillation, AF)是臨床上最常見的心律不

整種類，也是導致缺血中風最重要的危險因子之一，另外還包括深層靜脈栓塞(Deep vein thrombosis, DVT)以及肺栓塞(Pulmonary embolism, PE)。

在過去常使用傳統的口服抗凝血藥物 Warfarin (Vitamin K Antagonist)來預防血管栓塞，但由於需要定期監測以調整使用劑量，在不同人種的藥效上有差異，藥物本身與食物有較多交互作用，且出血風險較高，因此現在更為偏好使用 NOAC (Novel Oral Anticoagulants or Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants)又稱為 DOAC(Direct Oral Anticoagulant)。目前臺灣已通過健保核可使用的 NOAC 有 Dabigatran、Rivaroxaban、Apixaban、Edoxaban，然而不是所有人都適合使用新型口服抗凝血藥物，也因此面臨不同種抗凝血藥物之間的轉換。

二、藥物轉換時機

Warfarin 轉 NOAC	無法配合定期監測 INR 值、較常與食物及藥物發生交互作用的病人
NOAC 轉 Warfarin	重度腎功能不全、較偏好一天只吃一次藥、有經濟方面考量的病人
NOAC 轉 NOAC	需使用鼻胃管灌食使用 Dabigatran 的病人

三、藥物轉換

1. Warfarin 轉為 NOAC：因 Warfarin 的半衰期較長，停用後仍會持續作用數天，因此需待 INR 值下降，再開始使用 NOAC。

Dabigatran	停用 Warfarin，監測 PT/INR，直到 INR 值 < 2，方可使用
Rivaroxaban	停用 Warfarin，監測 PT/INR，直到 INR 值 < 3，方可使用
Apixaban	停用 Warfarin，監測 PT/INR，直到 INR 值 < 2，方可使用
Edoxaban	停用 Warfarin，監測 PT/INR，直到 INR 值 ≤ 2.5，方可使用

2. NOAC 轉為 Warfarin：因 Warfarin 需要大約 5~7 天才能達到治療濃度，在轉換時大多需與 NOAC 併用直到達到 Warfarin 治療的 INR 值。

Dabigatran	CrCl >50 mL/min：停用 Dabigatran 前三天開始使用 Warfarin CrCl 30~50mL/min：停用 Dabigatran 前兩天開始使用 Warfarin CrCl 15~29mL/min：停用 Dabigatran 前一天開始使用 Warfarin
Rivaroxaban	併用 Rivaroxaban 與 Warfarin，直到達到 Warfarin 治療的 INR 值。 由於 Rivaroxaban 會延長 PT/INR，因此須於給予下次給藥前測量 INR 值方可降低對 INR 值的影響。
Apixaban	併用 Apixaban 與 Warfarin，直到達到 Warfarin 治療的 INR 值。 由於 Apixaban 會延長 PT/INR，因此須於給予下次給藥前測量 INR 值方可降低對 INR 值的影響。
Edoxaban	併用 Edoxaban 與 Warfarin，直到達到 Warfarin 治療的 INR 值。 由於 Edoxaban 會延長 PT/INR，因此須於給予下次給藥前測量 INR 值方可降低對 INR 值的影響。

3. NOAC 轉為 NOAC：因 NOAC 半衰期相近，因此可直接轉轉換，無須併用

四、結語

從以前的口服抗凝血老藥 Warfarin 到現在發展出新型口服抗凝血藥(NOAC)，除了能降低治療引起的出血風險、減少交互作用，也提供較多抗凝血藥物的選擇給不同族群服用。醫師須全面考量病人狀況開立藥物，如若面臨需換藥的情形，也不可斷然停藥，需根據不同轉換方式服藥，並且轉換期間應積極監測 INR 值，方能達到預防血栓同時避免出血風險的最佳療效。

參考資料

1. Russell D Hul et al., Venous Thromboembolism: Anticoagulation after Initial Management. S. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on March 29, 2021.)
2. Steffel, J., Verhamme, P., Potpara, T. S., Albaladejo, P., Antz, M., Desteghe, L., ... & Heidbüchel, H. (2018). The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. European heart journal,

伍、新進藥品介紹

Natesto Nasal Gel 4.5%, 11gm (耐他妥 鼻內凝膠劑)

一、劑型與劑量

鼻腔內給予之鼻用凝膠，藥物由定量幫浦的給藥器充填，每按一次幫浦可對每個鼻孔送出 5.5 mg 的 Testosterone。

二、適應症

成年男性中作為睪固酮補充療法，經臨床徵象及實驗室檢驗確認因睪固酮缺乏之男性生殖腺功能不足症(hypogonadism)的替代治療。

三、作用機制

由睪固酮分泌不足引起的男性腺功能低下的主要成因有二。原發性性腺功能低下是由於性腺缺陷造成，例如柯林菲特氏症 (Klinefelter's syndrome)或萊迪希氏細胞發育不全 (Leydig cell aplasia/eydig)；而次發性腺功能低下則是指下視丘或腦下垂體無法產生足夠的促性腺激素(FSH、LH)。內生性雄素，包括睪固酮和二氫睪固酮(DHT)的功能是促進男性器官正常生長和發育，以及維持第二性徵。

四、用法用量

起始劑量為 11mg (一個鼻孔按一次)，每天經鼻給藥兩次，故每日總劑量為 22 mg。啟用療法後應測量血清總睪固酮濃度，以確保達到理想濃度(300 - 1050 ng/dL)。若總睪固酮測量值低於 300 ng/dL，可依照醫師指示將每日睪固酮劑量由 22 mg (每天用藥兩次)提高至 33mg (每天用藥三次)。若用藥後的晨間總睪固酮濃度持續超過 1050 ng/dL 則應停用。

五、藥物動力學

1. 吸收：藥物的最大濃度在施用後 45 分鐘內達到，且半衰期為 10 到 100 分鐘。
2. 分佈：循環中睪固酮在血清中主要與性荷爾蒙結合球蛋白(SHBG)及白蛋白結合。血漿中約有 40% 睪固酮與 SHBG 結合、2% 維持游離狀態，其餘則與白蛋白和其他蛋白有鬆散的結合。
3. 代謝：半衰期有相當程度的變異性，範圍 10 到 100 分鐘。睪固酮會透過兩種不同路徑代謝成多種 17-酮類固醇。睪固酮的主要活性代謝物為雌二醇和 DHT。睪固酮治療期間，DHT 濃度會隨著睪固酮濃度平行上升。治療 90 天後，平均 DHT/睪固酮比值為 0.09 且落在正常範圍內。
4. 排除：約 90% 是以睪固酮及其代謝物的葡萄糖醛酸和硫酸結合物型態，由尿中排出；約 6% 劑量是由糞便排出，多數為非結合物型態。

六、特殊族群

1. 女性以及懷孕和哺乳中女性：無使用於女性的適應症。禁用於懷孕期間，或可能受孕的女性。睪固酮具有致畸胎性，可能會對胎兒造成危害。禁用於懷孕期間，禁用於懷孕期間，或可能受的女性。睪固酮具有致畸胎對胎兒造成危害。雖然目前不清楚有多少睪固酮會進入人類乳汁，但由於可能在喝母乳的嬰兒身上引起嚴重不良反應，因此禁止用於哺乳中女性。
2. 兒童(<18 歲)：尚未確立在<18 歲兒童中的安全性和療效，因此不適用於此族群，在罹患性腺功能低下而導致青春期延後的男性中，雄性素療法應謹慎使用。雄性素可加速骨頭的成熟，同時不導致線性生長出現代償性增加。此項不良反應可對成年後的身高造成不利。兒童年紀越小，最終成熟後的身高受到影響的風險越大。應藉由定期評估手腕和手掌的骨

齡，密切監測雄性素對骨頭成熟作用的影響。

3. 老年人(> 65 歲)：在老年族群中使用單固酮的對照臨床試驗資料目前十分有限，而且幾乎沒有針對75歲以上受試者進行的對照臨床試驗。因此無法評估心血管疾病和攝護腺癌發生風險是否較高。
4. 用於慢性鼻部病症和鼻部解剖構造變異患者：由於缺乏安全性或療效方面的臨床資料，因此不建議用於下列患者：有鼻部疾患的病史；有鼻部或竇手術的病史；有過去6個月內發生鼻部骨折或導致前鼻中隔彎曲之鼻部骨折的病史；患有黏膜發炎疾(如修格蘭氏症候群)；以及患有鼻竇疾病。

七、禁忌使用

1. 不得用於對此藥或劑型中任何成分或組成物質過敏的患者。
2. 禁用於患有乳癌或已知或疑似患有攝護腺癌的男性。
3. 本藥無用於女性的適應症。
4. 禁用於懷孕中或可能受孕或正在哺餵母乳的女性。

八、常見不良反應

最常見的不良事件為塗抹凝膠處的局部鼻部反應。最常觀察到的是流鼻水、流鼻血和鼻部不適，這些狀況在大多數案例中都是輕微的暫時性反應。曾通報下列治療期間發生之不良事件：鼻咽喉炎(8.2%)、流鼻水(7.8%)、流鼻血(6.5%)、鼻部不適(5.9%)、嗅覺倒錯(5.2%)、鼻部結痂(5.2%)、上呼吸道感染(4.2%)、鼻部乾燥(4.2%)，以及鼻塞(3.9%)。

九、警語及注意事項

1. 兒童和女性應避免接觸本藥。在兒童中，暴露於單固酮中的徵象可包括非預期的性徵發育(例如陰莖或陰蒂的不當增大)、恥毛的發育、勃起作用增加，或暴力行為。在女性中，暴露於單固酮中的徵象包括體毛分布的變化、痤瘡顯著增加，或其他出現男性性徵的徵象。
2. 請勿對身體其他部位施用本藥，包括陰囊、莖腹部肩膀腋下或上臂。
3. 若患者發生重度鼻炎作，請暫時停用本藥，等待重度鼻炎的症狀緩解。若無緩解則建議考慮已其他方式補充。
4. 應定期監測患者(包括血清單固酮濃度)，以確保患者對治療產生反應。

參考資料：

1. Natesto[®]藥物仿單

陸、藥物諮詢Q&A

Q. 藥物一定要飯前吃嗎?能不能跟飯後的藥一起吃?服藥時間對藥品有什麼影響呢?

A. 其實藥品效果跟服藥時間有很大的關係，以下淺談各藥品資料

(一)飯前/空腹服用

一般認為是「進食前1小時或進食後2小時」，因為食物會影響某些藥品吸收，可能導致療效不足，作用時間太長或是增加不良反應發生機率。舉例來說，用於控制帕金森氏症的 Levodopa，若於飯後使用，會與食物中蛋白質競爭，減少 Levodopa 進入胃黏膜跟血-腦障壁，使得最高血中濃度降低30%，吸收量降低15%，因此建議 Levodopa 於飯前使用。

另外，抗血小板劑 Cilostazol 若與高脂食物併用，會增加最高血中濃度90%，AUC(用以評估藥物進入人體的量，AUC越高表示進入人體的量越多)增加25%；飯後與空腹時相比，最高血中濃度上升2.3倍，AUC上升1.4倍，因食物影響導致藥品濃度波動大，建議飯前服用。

(二)隨餐服用

普遍是「飯後立即吃藥或是吃第一口飯後吃藥」，像是降血糖藥 Acarbose，因藥品作用為抑制食物中雙醣分解成單醣，若與食物間隔太久，即無法達到藥品效果。另外，思覺失調症藥物

Lurasidone 則是因臨床試驗結果，初期發現與食物併服會增加吸收，與空腹相比血中濃度增加 3 倍，AUC 增加約 2 倍；後期以進食後服用 Lurasidone 來確認安全性及有效性，因此訂定 Lurasidone 服用方式。

(三)飯後服用

有些患者認為飯後服用是飯後馬上吃藥，其實飯後是「進食後 1 小時」，像是非類固醇類消炎止痛藥及固醇類藥品，因胃腸不適不良反應較多，一般建議飯後使用。

以上為一般藥品使用通則，仍需視臨床狀況調整。例如：B 型肝炎用藥-Entecavir，須與食物間隔 2 小時，否則最高血中濃度降低四成；止吐藥 Domperidone 及抗胃腸痙攣藥 Mebeverine 於飯前 15-20 分鐘服用效果較好；另外，雖然食物會影響 Digoxin、Ciprofloxacin、Dipyridamole 吸收速度，建議於飯前服用，但若患者出現胃腸不適等不良反應，仍可改為飯後使用。

以下列舉部分藥品的建議的服用時機

藥名	注意事項
建議飯前使用-食物減少藥品吸收	
Captopril(Ceporin)	若有食物存在，將降低吸收率 35-40%
Esomeprazole(Nexium)	延緩及降低吸收
Lansoprazole(Takepron OD)	飯後使用最高血中濃度下降 50%，AUC 降低 70%
Sucralfate(Scrat)	空腹使用，強酸下形成保護層
Rifampicin	飯後服用會吸收降低並延遲
Isoniazid(Isoniazide)	空腹服用，若胃部不適可改飯後
Levodopa(Madopar、Sinemet)	在飯前至少 30 分鐘或飯後 1 小時服用，以避免飲食中蛋白質對 levodopa 的攝取產生競爭效應
Zinc(Zinca)	飯前 1 小時
Entecavir(Baraclude)	飯前 2 小時或飯後 2 小時與食物併服 Cmax 降低 44%-46%，AUC 減少 18%-20%
Levothyroxine(Eltroxin)	早餐前使用，空腹增加吸收，併服大豆降低吸收，併用膳食纖維降低生體可用率
Dicloxacillin	食物降低吸收及血中濃度
Tetracycline	空腹吸收較好，但若胃腸不適可改飯後
Erythromycin	空腹服用，若胃腸不適可改飯後
Domperidone(Wempty、Domper)	胃內酸度降低會減少吸收
Metoclopramide(Primperan)	降低最高血中濃度
建議飯前使用-食物增加藥品吸收	

Cilostazol(Pletaal)	飯後使用最高血中藥物濃度上升 2.3 倍，AUC 上升 1.4 倍
Lercanidipine(Zanidip)	飯前 15 分鐘服用。高脂食物增加生體可用率達四倍
建議飯前使用-食物延緩藥品吸收	
Ciprofloxacin(Cinolone)	併服食物會導致吸收延遲 1 小時，但可減少胃腸不適。避免高鈣飲食(牛奶、優格)
Digoxin	食物延緩吸收，總吸收量不變，但若是高纖維質食物會降低吸收量
Dipyridamole(Sancin)	空腹服用，吸收較快。若要減少胃腸刺激，請於飯中、飯後服用
建議飯前使用-食物增加不良反應	
Bethanechol(Dampurine)	減輕噁心嘔吐作用
隨餐服用	
Acarbose(Dibose)	用餐時與前數口食物一起吃
Gliclazide(Kludone MR)	不受食物影響，因緩釋劑型建議早餐後使用-uptodate
Propranolol(Inderal)	生體可用率與食物併用增加-仿
Rivaroxaban(Xarelto)	15mg、20mg 應隨餐服用，當拜瑞妥 20 毫克錠劑與食物一同服用時，發現平均 AUC 比空腹服藥增加 39%
Lurasidone(Latuda)	與食物併服會增加 LATUDA 的吸收，AUC 約增加 2 倍，Cmax 約增加 3 倍。在臨床試驗中，LATUDA 是與食物併服。
Fenofibrate(Lipanthyl)	食物併服增加吸收
Itraconazole(Icomein)	吸收會因為胃酸減少而降低，隨餐服用有最大生體可用率
飯後服用	
Metformin(Glucophage)	隨餐服用或飯後皆可，減少胃腸不適
Compesolon(Prednisolone)	減少胃腸不適

最後還是提醒民眾拿到藥品對使用的時機或者其他任何問題，都應立即向藥師或醫療人員詢問，才能使藥物發揮應有的效果，進而控制疾病的症狀。

參考資料

1. Drug information. In: UpToDate, Accessed on April 20, 2021.
2. Drug information. In Micromedex, Accessed on April 20, 2021.
3. 各藥品仿單

本期結束