

## 藥訊

發行人: 曾碧榮

總編輯: 曾淑鈺

編輯: 葉明欽

發行日期: 96年4月



## 本期內容

## I 藥物安全訊息

1.1 因“暢能錠”(商品名: Zelmac, 藥品學名: Tegaserod mealate)有增加心臟疾病風險, 衛生署將廢止其藥品許可證並督促藥廠完成回收。

1.2 衛生署提醒: 使用含 Desmopressin 成分之鼻噴液劑型夜尿症治療藥品應小心低血鈉之不良反應。

## 2 名列印更改公佈欄

2.1 Acetaminophen Tab 500mg

2.2 Cyproterone Acetate Tab 50mg

## 3 藥物介紹

3.1 Erlotinib (商品名 Tarceva)

3.2

Tigecycline 50mg/vial (商品名 Tygacil)

## 4 醫藥文獻新知摘要選粹

4.1 服用癌症用藥 imatinib 引起的心臟毒性。

4.2 ACE Inhibitors 與先天異常的危險性。

4.3 以 Angiotensin-converting enzyme inhibitors 來治療服用 bevacizumab 引起的高血壓。

## I. 藥物安全訊息

**1.1 因“暢能錠”(商品名: Zelmac, 藥品學名: Tegaserod mealate)有增加心臟疾病風險, 衛生署將廢止其藥品許可證並督促藥廠完成回收。**

美國FDA於2007年3月30日要求Novartis Pharmaceuticals Corporation停止販售該藥品, 該公司並已同意緊急回收該藥品, 包括臺灣上市產品。該要核可適應症為: 「女性便秘型大腸躁鬱症之短期治療」。由於該藥品可能使胸部疼痛更惡化、增加中風或心臟病突發之危險等, 衛生署呼籲正在使用暢能錠的患者應儘速與開方醫師聯絡是否宜改用其他替代藥品, 倘若病患使用該藥品而出現胸痛或心臟疾病等嚴重不良反應, 請通報至衛生署建置之全國藥物不良反應通報中心。

本部因應措施: 已經連絡該藥廠回收此藥品; 本院藥委會已於第32次會議刪除該品項。

**1.2 衛生署提醒: 使用含 Desmopressin 成分之鼻噴液劑型夜尿症治療藥品應小心低血鈉之不良反應。**

英國衛生部分析患者使用口服劑型與鼻噴液劑型含 desmopressin 成分之夜尿症治療藥品, 發現鼻噴液劑型比口服劑型有較高的低血鈉之不良反應通報案例, 因此於2007年4月18日發布消息, 將刪除含有 desmopressin 成分鼻噴液劑型藥品之「夜尿症」適應症。衛生署將邀集專家評估鼻噴液劑型含 desmopressin 成分藥品, 是否適用於治療夜尿症或中樞尿崩症之病患。

本部因應措施: 於該藥品基本檔案加註警語, 提醒患者使用該藥時應注意可能產生之副作用。

## 2. 藥名列印更改公佈欄

為配合新進藥品及減少調劑、給藥疏失，本部將不定期全盤考量現有藥品之藥名、品名，並把部份藥品於藥袋上的列印方式加以改變；護理站列印之給藥記錄(eMAR)所列印藥品名稱亦將隨之更動，更改原則：1) 因應護理部eMAR藥品核對需要。2) 多重規格含量者，將含量前移。3) 不同廠牌相同成分，改以商品名為主。4) 學名較長者，改以商品名為主。每次更改後，除以電子郵件通知外，並將於每期藥訊公告。最近更改之品項下：

更改前	更改後
藥名：Acetaminophen Tab 500mg 品名：Depyretin	藥名：Depyretin 500mg(Acetaminophen) 品名：Acetaminophen Tab
藥名：Cyproterone Acetate Tab 50mg 品名：Androcur	藥名：Androcur Tab 50mg 品名：Cyproterone Acetate

### 3. 藥物介紹

#### 3.1 Erlotinib (商品名 Tarceva)

曾淑鈺 科主任

##### 藥理作用：

本品是一種口服的 EGFR TKI，表皮生長因子受體(EGFR)訊息的傳遞是正常細胞生長及分化的關鍵，但亦於癌症細胞的增殖扮演重要的角色。EGFR是一個位於細胞膜的醣蛋白(glycoprotein): 包括細胞外液的親脂性配合基大分子特殊結構部分(ligand-binding domain)及細胞內液的酪胺酸激酶(tyrosine kinase)結構部分，當與各種活化的配合基[如: 表皮生長因子(EGF)、變型生長因子 $\alpha$  (TGF- $\alpha$ : transforming growth factor  $\alpha$ )、amphiregulin及betacellulin結合後，會活化酪胺酸激酶進行磷酸化(phosphorylation)，進而啟動細胞內訊息傳遞，導致細胞的增殖、存活、血管的新生及轉移。

大部分上皮性腫瘤(如: 頭頸部癌、肺癌、結腸癌、乳癌、攝護腺癌及卵巢癌)均會表現或過度表現EGFR；最高的EGFR過度表現(80%)發生於非小細胞肺癌及鱗狀細胞癌，而腺癌及大細胞肺癌則有50%EGFR過度表現。此種過度表現現象與積極的腫瘤活性及極差的臨床結果相關連；且EGFR酪胺酸激酶的活性被認為是引發細胞增殖主要關鍵。

可與adenosine triphosphate (ATP)競爭與表皮生長因子受體(EGFR)酪胺酸激酶(tyrosine kinase)結合，因而選擇性抑制EGFR酪胺酸激酶，進而阻斷癌細胞於增殖、存活及轉移過程中遺傳因子轉移的訊息及阻斷其他具有促使腫瘤生長的進展。

FDA核准用於經platinum-based 及 docetaxel 治療失敗的局部進展性 / 轉移性非小細胞肺癌的第三線治療。

衛生署許可的適應症：限於單獨使用於先前已使用過Platinum類及docetaxel或paclitaxel化學治療後，但仍局部惡化或轉移之非小細胞肺癌之第三線用藥。

與Gefitinib比較如下：

	<b>Erlotinib</b>	<b>Gefitinib</b>
商品名	<b>Tarceva</b>	<b>Iressa</b>
劑量	100mg, 150mg	250mg
使用劑量:	每日口服一次150mg，飯前1小時或飯後2小時服用 發生嚴重肺部症狀時，應停藥。有其他副作用發生時，可減為100mg。	每日口服一次250mg，若病患無嚴重副作用發生或併服cytochrome P-450 (CYP3A4)的誘導劑(rifampin, phenytoin)，則劑量可增至500mg。 於老年人、肝腎功能異常者，此藥不需要調整劑量。

	<b>Erlotinib</b>	<b>Gefitinib</b>
商品名	<b>Tarceva</b>	<b>Iressa</b>
藥物動力學	口服吸收身體可用率為60%，食物會增加吸收，使身體可用率達100%。 此藥主經由肝臟CYP-450 (3A4)代謝，8%經由腎臟排除，83%由糞便排除，排除半衰期為36.2小時。	口服後吸收緩慢，約3-7小時可達最高血中濃度，平均的身體可用率為60%，食物會降低吸收量 (Cmax, AUC)，與蛋白結合率為90%，反覆給藥可於7-10天達穩定血中濃度。此藥主經由肝臟CYP-450 (3A4)代謝，< 4%經由腎臟排除，86%由糞便排除，排除半衰期為6-49小時。
副作用:	胃腸道方面 – 腹瀉(常見，可能造成治療中斷)、噁心、嘔吐、厭食及體重減輕； 肝毒性 – 增加transaminases及alkaline phosphatase 呼吸方面 – 間質性肺疾病(< 1%: 間質性肺炎、肺泡炎)出現時應停止治療； 皮膚方面 – 皮疹(常見，可能造成治療中斷)、面皰、皮膚乾燥、搔癢。 眼睛方面 – 結膜炎、眼睛疼痛、角膜潰瘍/脫落、角膜缺血及出血；	血液方面 – 白血球低下、貧血； 心血管方面 – 周邊水腫；中樞神經方面 – 衰弱無力；胃腸道方面 – 腹瀉(常見，可能造成治療中斷)、噁心、嘔吐、厭食及體重減輕；肝毒性 – 增加transaminases及alkaline phosphatase；眼睛方面 – 結膜炎、弱視、眼睛疼痛、角膜潰瘍/脫落、角膜缺血及出血；呼吸方面 – 間質性肺疾病(< 1%: 間質性肺炎、肺泡炎)出現時應停止治療；皮膚方面 – 皮疹(常見，可能造成治療中斷)、面皰、皮膚乾燥、搔癢。
健保價及健保規定	健保尚未給付	250mg-2051元 1.限單獨使用於先前已使用過platinum類及docetaxel或paclitaxel化學治療後，但仍局部惡化或轉移之腺性非小細胞肺癌之第三線用藥。 2.需經事前審查核准後使用

## 3.2 Tigecycline 50mg/vial (商品名 Tygacil)

曾淑鈺 科主任

### 一、藥理作用

本品是一新一類抗生素四環素類 (glycylcyclines)，是一種新的靜脈注射抗生素，它有著廣效的抗菌活性，包括殺死具有抗藥性的細菌 (MRSA)。美國食品和藥物管理局 (FDA) 2006年核准，用於治療複雜的成年人腹內感染(cIAI)和複雜的皮膚和皮膚結構感染(cSSSI)。可以作為經驗型單一療法，用來治療各種的醫院獲得性和社區獲得性cIAI和cSSSI，其中包括複雜闌尾炎、燒傷感染、腹內膿腫、深層軟組織感染以及潰瘍感染。不需要根據腎功能受損情況調整劑量，而且使用方便，每12小時使用一次即可。

可用於下列細菌引起的皮膚和皮膚結構感染 (cSSSI) 的成年人：*Escherichia coli*、*Enterococcus faecalis* (僅指vancomycin易感分離菌)、*Staphylococcus aureus* (methicillin易感和抗藥分離菌)、*Streptococcus agalactiae*、*Streptococcus anginosus* grp、(包括*S. anginosus*、*S. intermedius*和*S. constellatus*)、*Streptococcus pyogenes*和*Bacteroides fragilis*。及複雜腹內感染 (cIAI)的成年人：*Citrobacter freundii*、*Enterobacter cloacae*、*Escherichia coli*、*Klebsiella oxytoca*、*Klebsiella pneumoniae*、*Enterococcus faecalis* (僅指vancomycin易感分離菌)、*Staphylococcus aureus* (僅指methicillin易感分離菌)、*Streptococcus anginosus* grp. (包括*S. anginosus*、*S. intermedius*和*S. constellatus*)、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides thetaiotaomicron*、*Bacteroides uniformis*、*Bacteroides vulgatus*、*Clostridium perfringens*和*Peptostreptococcus micros*。

用於18歲以下患者或授乳婦女的安全性和有效性尚未確定。在牙齒發育期使用可能引起永久性的牙齒變色。

衛生署核准的適應症：對Tigecycline具有感受性之細菌所引起之複雜性皮膚及皮膚結構感染或複雜性腹腔內感染症。

### 二、Tigecycline 相關資料列於下表：

	* Tigecycline
商品名	Tygacil
初劑量	100mg
維持劑量	50mg Q12H IV over 30-60min
使用情形	2006年美國FDA核准
健保核價	1754元/50mg
Protein binding	71-89%
排除半衰期	42.4小時
代謝	不明確
排除	59%由膽汁及糞便排除， 33%由尿液排出，約有22%為原型

	* Tigecycline
商品名	Tygacil
本院使用規定	限感染科專科醫師以上、兒童醫學部感染科專科醫師以上
劑量調整	嚴重肝功能異常要調低劑量，腎功能異常不需調低劑量。
副作用	在牙齒發育期使用，如懷孕的後半期、嬰兒期、未滿8歲的兒童可能引起永久性的牙齒變色、光敏感性。
衛生署核准的適應症	對Tigecycline具有感受性之細菌所引起之複雜性皮膚及皮膚結構感染或複雜性腹腔內感染症。
健保規定	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.經細菌培養證實有意義之致病菌且對其他抗微生物製劑均具抗藥性或對其他具有感受性抗微生物製劑過敏，而對tigecycline具有感受性(sensitivity)之複雜性皮膚及皮膚結構感染或複雜性腹腔內感染症使用。</li> <li>2.複雜性皮膚及皮膚結構感染或複雜性腹腔內感染症，經感染症專科醫師會診，認定需使用者。</li> <li>3.申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料。</li> </ol>

## 4. 醫藥文獻新知摘要選粹

本專欄選自藥劑部及圖書館當期或近期的期刊資料，每期摘要具有臨床啟發性之文章或藥理治療新知等。供醫藥同仁參考，希望有興趣者，多多利用這些期刊

中文標題：服用癌症用藥imatinib引起的心臟毒性。

英文標題：Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate..

原文出處：Nature Medicine.2006 Aug;12(8):908-16. Epub 2006 Jul 23

摘要內容：

Imatinib 是一選擇性抑制BCR-ABL融合基因所需的tyrosine-kinase。慢性骨髓性白血病(CML)是第一個被認為與基因不正常有關之癌症。95%的CML病人存在有Ph 染色體(費城染色體)。Ph 染色體是由染色體9之ABL段及染色體22之BCR段不正常的融合形成。這種融合需要tyrosine-kinase的催化。美國FDA核准用於急性轉化期或經干擾素治療無效之慢性期慢性骨髓性白血病、成年人無法手術切除或轉移之惡性胃腸道基質瘤(GIST)。

本文描述 10 位接受Imatinib 治療的病患，發生嚴重充血性心衰竭及左心室功能失調。此 10 位病患接受Imatinib治療前，均為New York Heart functional class I (病人雖有心臟疾病但其身體活動不受限制)患者且左心室排除指數正常；這10 位病患大部份有高血壓、糖尿病及冠狀動脈的病史。臨床前試驗顯示服用Imatinib的老鼠，發生左心室不正常收縮的現象。同時Imatinib亦會導致被分離的心肌細胞死亡。作者推測，心臟功能失調係因抑制 ABL tyrosine kinase 及任何作用標靶於 ABL tyrosine kinase 的藥品有關。

美國食品藥物管理局 (FDA) 及Novartis 藥廠於2006年10月19日通知醫療人員Gleevec® (imatinib mesylate) 仿單中注意事項之變更。變更內容如下：服用Gleevec®的病患有時會發生嚴重充血性心衰竭及左心室功能失調的報告。此不良反應主要發生於有心臟疾病病史及老年病患。一項國際性隨機第3期的臨床試驗結果顯示，比較1106位新診斷對費城染色體呈陽性反應的慢性骨髓性白血病 (Ph+CML) 病患處於慢性期(chronic phase)，接受Gleevec®或interferon 合併 cytarabine (IFN+ARA-C) 後，發生嚴重充血性心衰竭及左心室功能失調之比例分別為 0.7% 及 0.9%。醫療人員需小心監測有心臟疾病及心臟衰竭危險因子的病患，出現心臟衰竭症狀時，需給予適當的評估及治療。(曾淑鈺科主任)

中文標題：**ACE Inhibitors**與先天異常的危險性。

英文標題：ACE Inhibitors and Congenital Anomalies

原文出處：New England Journal of Medicine.2006 June;354(23):2498-2500

摘要內容:

本文描述嬰兒母體曾於妊娠首三個月服用angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEIs)類藥品與未服用ACEI 類藥品之母體相比較，其胎兒發生重大先天異常的危險性大為增高。根據美國目前批准的ACEI 類藥品仿單內容，其妊娠首三個月的懷孕分級為C 級，但在妊娠次三個月與妊娠末三個月之懷孕分級為D 級，處方資訊並建議病患在發現懷孕後立即停藥。因為這項新的發表為初步資訊，且發生胎兒異常的案例數少，因此，美國FDA 目前暫不計畫改變其懷孕分級，但醫療人員在病患懷孕初期需將此訊息納入評估之考量。(曾淑鈺科主任)



中文標題：以Angiotensin-converting enzyme inhibitors來治療服用 bevacizumab引起的高血壓。

英文標題：Angiotensin-converting enzyme inhibitors for bevacizumab-induced hypertension.

原文出處：Ann Pharmacother.2006, 40(12):2278-2279

#### 摘要內容:

Bevacizumab 是一對抗VEGF(血管內皮生長因子；vascular endothelial growth factor)的基因重組型人類化之單株抗體。它可結合VEGF使其無法和受體結合，進而阻斷VEGF的作用。可有效抑制多種癌症細胞株的生長，而且和化學治療合用有加乘效果。在第一期臨床試驗中，Bevacizumab可有效降低病人血中VEGF的濃度，減少腫瘤血管增生、降低腫瘤內壓使化學治療藥物更容易進入腫瘤組織。目前也已經獲得美國FDA核准：合併化療使用於轉移性大腸癌第一線治療的適應症。亦可使用於腎細胞腫瘤、乳癌等。副作用：較常見的有流鼻血(50%)、高血壓(10-30%)、第3級的高血壓(11-28%)，且高劑量下(10mg/kg)的發生率更高。最近發現

Angiotensin-converting enzyme inhibitors及 Calcium-channel blockers 可有效的治療bevacizumab引起的高血壓。有很多研究顯示VEGF具有降血壓的作用，乃經由活化 protein kinase B，刺激內皮型的 nitric oxide synthase (e NOS)的磷酸化，導致NO的生成增加及血壓下降。因此，抑制e NOS將導致高血壓及增加 plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1)的表現。

血漿中PAI-1 是危急時內生性分解纖維蛋白之活性及對抗血栓溶解的決定因子，增加 PAI-1可能使已存在的高血壓更惡化。ACEI 除了阻斷Angiotensin II 轉變為 I，及阻斷 kinin 的分解，亦減少了PAI-1 的活性。其他降血壓藥如 Calcium-channel blockers則沒有此機轉，因此以Angiotensin-converting enzyme inhibitors來治療bevacizumab引起的高血壓較合理。此外，

VEGF可維持腎絲球及腎小管周邊毛細血管的網狀，維持腎小血管的功能。而Bevacizumab的 anti-VEGF 將扭曲此網狀系統，造成蛋白尿。ACEI 亦可用於治療蛋白尿。

結論是 bevacizumab 引起的高血壓、蛋白尿、高凝血病變、血管栓塞等，ACEI 是最好的選擇。(曾淑鈺科主任)