

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6月



本期內容

I 藥物安全藥品異動訊息

1.1 使用Rosiglitazone 應小心心臟病發作風險

1.2 Kaletra® 劑型、含量、使用建議劑量變動

2 藥品相關之廠商來文公佈欄

2.1 Omeprazole Injection 勿加入台大系列輸液液中：

2.2 “汎生”優克速注射劑稀釋後請立即使用：

2.3 Novamin Injection 僅可「肌肉注射」，勿「靜脈注射」。Novamin Injection 須避光儲存，以防止藥液變色及變質。

3 藥物相關專題介紹

3.1 抗腫瘤藥物的給藥順序

3.2 Pemetrexed 500mg

3.3 Raloxifene 60mg/tab (Evista)

4 醫藥文獻新知摘要選粹

4.1 以N-acetylcysteine + NaHCO₃ 及N-acetylcysteine + standard hydration 來預防放射顯影劑引起的腎功能病變。

4.2 對於慢性腎衰竭病患，使用紅血球生成素與貧血指標的修正。

4.3 Allopurinol 用於難以治療的精神分裂症的輔助治療。

I. 藥物安全藥品異動訊息

I.1 使用Rosiglitazone應小心心臟病發作風險。

美國FDA最近分析rosiglitazone長期臨床試驗資料，顯示糖尿病患者使用rosiglitazone有增加心臟病發作和心臟病有關之死亡風險。

Rosiglitazone與pioglitazone有導致充血性心衰竭之不良反應；衛生署曾於3月發布藥物安全警訊，提醒醫師及健康照護者，整體心臟衰竭狀態第3級或第4級（紐約心臟協會『NYHA』Class III或IV cardiac status）的病人不應使用該藥品。此外醫師為患者處方該藥品時應定期檢測患者之肝功能指數（例如ALT等），倘若ALT大於2.5倍 正常值上限或患者有活動性肝疾病時，應停止使用該藥品。此外，衛生署呼籲醫師為糖尿病患者處方該類藥品時應謹慎評估其用藥之風險與效益；醫療人員若發現病患疑似因為使用此藥品導致不良反應發生時，請立即通報藥物不良反應。

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。

I.2 Kaletra® 劑型、含量、使用建議劑量變動

Kaletra® (Lopinavir/Ritonavir)，原劑型為膠囊，每顆膠囊主成份含量為Lopinavir133.3mg, Ritonavir33.3mg，成人一般建議劑量為每日兩次，每次三粒。

本院自96年5月起，Kaletra®劑型已由膠囊變更為錠劑（原膠囊劑型剩餘庫存量將留給已開立之慢性病處方箋患者領用），每藥錠主成份含量為Lopinavir200mg, Ritonavir50mg（各為原膠囊劑型含量之1.5倍），因此成人一般建議劑量隨之更為每日兩次，每次二粒。

2.藥品相關之廠商來文公佈欄

2.1 Omeprazole Injection勿加入台大系列輸注液中：

****近來本部曾接獲護理站護理人員來電反應將Omeprazole Injection 加入台大系列輸注液後發現輸注液呈混濁變色現象；經與製造廠商連絡後得知，前述現象主因台大系列輸注液含有葡萄糖及許多電解質，不宜加入Omepraole 注射液。廠商回覆函內容如下：**

『由於Omeprazole Injection之安定性會受到輸注溶液酸鹼度影響,因此僅能使用專用溶劑(緩衝液)調配,不可使用其他溶劑配製或稀釋。本產品請依藥品仿單所標示「調製後限於四小時內使用」。

台大系列輸注液主要含有葡萄糖及許多電解質,pH值介於4.0~7.5之間,使用該系列輸注液作為Omeprazole的配製稀釋溶液,將使Omeprazole變得非常不安定,輸注液顏色變色是可預期的,且無法確保Omeprazole療效。

臨床上投與Omeprazole時,請務必遵照正確的配置方法,切勿使用或加入不適當的輸注液中,因此Omeprazole Injection請勿加入台大系列輸注液中。』

2.2 “汎生”優克速(Augcin)注射劑稀釋後請立即使用：

****關於“汎生”優克速 (Augcin) 射劑加水後顏色變黃，廠商兩次答覆如下：**

1. 說明日期:2007年5月5日:

本公司生產之“汎生”優克速注射劑,批號703051,目前對此批號產品未曾有任何藥品檢驗上問題,今接到貴單位反應,加水後使用,發現顏色變黃情形;根據藥品調配處方依據本品調配後為澄清淡黃色溶液係屬正常,但須於使用前調製並應立即使用,避免調製後之化學反應變色問題,本公司對此反應將持續觀察並列重點加強周邊藥品品質。

2. 說明日期:2007年2月9日

本公司生產之“汎生”優克速注射劑,批號609016,接到貴單位反應,加水30分鐘後使用,發現顏色變黃情形,對此本公司深感抱歉;本品是為特殊凍晶混合品,因此產品說明書上有註記,「本品加水後溶液通常為淡乾草色」,會隨時間溶液漸漸變深,力價亦慢慢降低,因此請於使用前再加水調製並立刻使用,加水後勿暫置本品,才不致於影響產品之效能。

2.3 Novamin Injection 僅可「肌肉注射」，勿「靜脈注射」。

Novamin Injection 須避光儲存，以防止藥液變色及變質。

****關於“Novamin Injection”建議給藥途徑及保存方式，廠商來文如下：**

一、本公司藥品Novamin Injection承蒙 貴院採用治療病患，藥效優越，嘉惠病人，無任感激。

二、本公司藥品Novamin Injection，主成份Prochlorperazine dimethanesulfonate，衛生署核准之使用途徑僅為“肌肉注射”，非“靜脈注射”。

三、Novamin Injection於日本之使用途徑亦為“肌肉注射”，因本產品年代久遠，故日本總公司未再針對其處方及使用途徑作任何更動。Novamin Injection一旦以靜脈注射時，會使得血中濃度急速上升，容易出現因抗Dopamine作用所產生的急性Dystonia反應等錐體外路症狀以及因Noradrenaline(α 1阻斷作用)所產生的血壓降低(特別是起立性低血壓)，或是暈眩、反射性頻脈、過度鎮靜、催眠作用等情形。本公司曾接獲全國藥物不良反應通報中心之通知，因Novamin Injection以靜脈注射而造成嚴重藥物不良反應發生之案例。因此，請 貴院之醫護人員依照衛生署核准之使用途徑“肌肉注射”來使用本藥品，以防止嚴重之藥物不良反應發生。

四、雖然USPDI(200年版)上，Prochlorperazine edisylate可以靜脈注射，此為其鹽類與Novamin Injection主成份Prochlorperazine dimethanesulfonate之鹽類不同之故，而其於使用上亦限制靜脈注射之速度，以1分鐘不超過5mg為限。

五、此外，因以靜脈注射Prochlorperazine易產生錐體外路症狀，故建議投與 Novamin Injection或其類似藥品時，不可與易誘發錐體外路症狀之藥物(如 Domperidone、Metoclopramide等)併用。對於上述之藥物交互作用，本公司已依據總公司之仿單內容向衛生署提出仿單之變更申請。

六、另Novamin Injection主成份具Phenothiazine類藥物之特性，對光敏感，過光易變色、變質，故應於遮光條件下儲存。依本公司安定性試驗結果，本藥品於正常包裝狀態下非常安定，在保存期限內幾乎不起變化。一遇光，則藥液變為黃色且pH值及含量亦會降低。因此，本公司於包裝上另附有一張遮光紙，請於每次取用後，務必立即蓋上遮光紙，放回紙盒，以降低本藥品曝光之機會，方可避免藥液變色之情形發生。本公司為防止醫護人員自藥局領取本藥品後，未立即使用、又無任何可遮光之物品可暫存，而發生變色現象，已於每一盒內放置5個黑色遮光袋備用(遮光袋上有標明“Novamin Injection”及“台灣鹽野義製藥公司”等字樣)，懇請 貴院醫護人員將散裝之本產品放入黑色遮光袋中暫存，以確保其品質。

七、懇請 貴院醫護人員依照衛生署核准之仿單內容，以“肌肉注射”投與本產品，且不與Domperidone、Metoclopramide等併用，以免發生嚴重藥物不良反應。於“遮光”條件下儲存，來防止藥液變色及變質。

3. 藥物相關專題介紹

3.1 抗腫瘤藥物的給藥順序

陳儷佳藥師

在許多癌症治療過程中，為了降低毒性、提高治療效果，會採取合併藥物的方式。而藥物的給藥順序與治療的效果、副作用的程度和藥物間的相容性有關，所以必須注意抗腫瘤藥物的給藥順序，以期對病患有較好的治療。

白血病的治療中有幾種合併藥物的治療如asparaginase + methotrexate和asparaginase + vincristine，這些合併藥物的治療中asparaginase均需於最後投予。在asparaginase + methotrexate合併藥物治療中，若同時投予這二種藥物或asparaginase給完後立刻接著投予methotrexate則會降低methotrexate抗腫瘤的活性；可能的機轉為asparaginase會抑制methotrexate抗腫瘤活性所必要的細胞複製，而且會持續至測不到asparaginase的血中濃度為止，因此建議methotrexate給完後再投予asparaginase或asparaginase給完後9-10天再投予methotrexate。而在asparaginase + vincristine合併藥物治療中，若同時投予這二種藥物或asparaginase給完後接著投予vincristine則會增加藥物的毒性；可能的機轉為asparaginase對於肝功能的影響而減少vincristine的代謝，因此建議vincristine給完後12-24小時再投予asparaginase。

非小細胞肺癌、乳癌和卵巢癌的合併藥物治療中如cisplatin + paclitaxel，若cisplatin給完後接著投予paclitaxel會減少paclitaxel的清除率達33%，而增加骨髓抑制的不良反應，因此建議paclitaxel給完後再投予cisplatin。

小細胞肺癌和卵巢癌的合併藥物治療中如cisplatin + topotecan，若cisplatin給完後接著投予topotecan會導致較嚴重的骨髓抑制，可能的機轉為cisplatin引起的腎小管毒性，因此建議topotecan給完後再投予cisplatin。

兒童急性骨髓性白血病的治療中，本院主要採用台灣兒童癌症研究群的治療準則，其中有二種合併藥物的治療為高劑量cytarabine + etoposide和高劑量cytarabine + mitoxantrone，這些合併藥物治療均需先投予高劑量的cytarabine。

乳癌的合併藥物治療中如epirubicin + paclitaxel，若paclitaxel給完後接著投予epirubicin會明顯增加epirubicin的生體可用率和增進嗜中性白血球衰退，而增加epirubicin的毒性如骨髓抑制和心毒性，因此建議epirubicin給完後再投予paclitaxel。

晚期的大腸直腸癌的合併藥物治療中如oxaliplatin + fluorouracil，因oxaliplatin對鹼性溶液或鹼性藥物不相容，因此建議oxaliplatin給完後再投予fluorouracil；在另一合併藥物治療中irinotecan + fluorouracil，因先投予

irinotecan後再投予fluorouracil的耐受性較好，因此建議irinotecan給完後再投予fluorouracil。

小細胞肺癌和卵巢癌的合併藥物治療中如carboplatin + topotecan，若carboplatin給完後接著投予topotecan會導致較嚴重的骨髓抑制，因此建議topotecan給完後再投予carboplatin。

抗腫瘤藥物的建議給藥順序

併用藥物	先投予	後投予
asparaginase + methotrexate	methotrexate	asparaginase
asparaginase + vincristine	vincristine	asparaginase
cisplatin + paclitaxel	paclitaxel	cisplatin
cisplatin + topotecan	topotecan	cisplatin
cytarabine + etoposide	cytarabine	etoposide
cytarabine + mitoxantrone	cytarabine	mitoxantrone
epirubicin + paclitaxel	epirubicin	paclitaxel
fluorouracil + irinotecan	irinotecan	fluorouracil
fluorouracil + oxaliplatin	oxaliplatin	fluorouracil
topotecan + carboplatin	topotecan	carboplatin

3.2 新藥介紹 Pemetrexed 500mg 曾淑鈺 科主任

一、藥理作用

Pemetrexed是一種具多重目標的抗葉酸製劑(**antifolate**)，主要作用於抑制葉酸代謝，可同時阻斷至少三種存活癌細胞必需仰賴的不同酵素，進而抑制癌細胞DNA（去氧核糖核酸）的合成，達到消滅腫瘤細胞的作用，是新一代的抗癌藥物中極具潛力的新藥。針對 571 位患者所做的第三期大型臨床試驗數據顯示，和目前第二線標準療法藥物（紫杉醇類）相比，**Pemetrexed**能明顯降低白血球不正常減少的發生(5.3%比40.2%)，亦能減少所引起的發燒(1.9%比12.7%)，同時能大幅減少噁心、嘔吐及掉頭髮等副作用，整體來說，**Pemetrexed**在副作用、安全性及方便性等方面都優於紫杉醇類藥物。

衛生署核可適應症：1.與**CISPLATIN**併用於治療惡性肋膜間質細胞瘤。2.單一藥物可治療曾接受化學治療之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。

是目前唯一一個用於治療惡性肋膜間質細胞瘤藥品。

二、劑量：

每21天為一週期，每次給予500mg/m²，給藥前需給予 **folic acid**及 **vitamin B12**，以降低血液及胃腸毒性。若腎功能Clcr < 45 ml/min，就不可使用此藥。投藥前2-5天、當天、之後2天，應停止 **aspirin**及 **NSAIDs** 的使用，以免增加腎毒性。

三、藥物動力學：

以靜脈輸注投予10分鐘後，在24小時內，有70-90%的原型藥由腎臟排出。對腎功能正常的病人(Clcr > 90 ml/min)，總清除率：91.8 ml/min，排除半衰期：3.5小時。與血漿蛋白結合率：81%。

四、副作用：

血液學方面：嗜中性白血球缺乏（5.3%）、血小板缺乏（1.9%）。
胃腸到方面：噁心（2.6%），疲倦（5.3%）。

五、健保給付限用於：

1. 與**cisplatin**併用於惡性肋膜間質細胞瘤。
2. 以含鉑之化學療法治療失敗之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病患之單一藥物治療。

本藥需經健保局事前審查核准後方可使用。健保給付價：35209元/500mg

3.3 新藥介紹 Raloxifene 60mg/tab (Evista) 曾淑鈺 科主任

一、藥理作用：

本品是一 tamoxifene (potent estrogenic antagonist) analogue，化學結構屬於 benzothio-
phene 衍生物，是一選擇性雌激素受體調節劑(selective estrogen-receptor modulator ;
SERM)；對雌激素受體有高的親和力。同時具有組織選擇性之雌激素作用及拮抗作用，
在子宮及乳房沒有雌激素的作用，屬拮抗作用，因此它可抑制乳房上皮細胞及子宮內
膜增生；在骨骼及脂質代謝則具有雌激素作用，如減少骨蝕作用、增加骨密度、降低總
膽固醇等，但對HDL 及Triglyceride則沒有影響。

美國FDA核准用於停經後骨質疏鬆症之預防與治療。但並未核准用於乳癌的治療，
用於停經後骨質疏鬆症之預防與治療時，可降低乳癌的發生率，且必需是estrogen
receptor-positive的病人才有效。對於已使用tamoxifene治療之轉移性乳癌則無效。

二、藥物動力學：

口服吸收迅速，高脂食物可增加吸收，但對全身循環不會造成有意義的改變，故可
空腹或飯後，到全身循環之前，大部份會先和 glucuronide結合。絕對生體可用率為2%。

Raloxifene glucuronide 大部份在肝臟首度效應代謝為 conjugates。

蛋白結合率很高。Raloxifene 及其glucuronide conjugate 藉著可逆性的全身性代謝及腸
肝循環，二者是可互換的。因此口服後的血中排除半衰期可延長至27小時。主要由糞
便排泄，少於0.2%的原型由尿中排除。

三、健保給付規定：

- 1.停經後婦女因骨質疏鬆症引起之脊椎壓迫性骨折或髖骨骨折病患（需於病歷詳細記
載）。
- 2.每日最大劑量60mg。
- 3.本藥品不得併用alendronate、bisphosphonates、calcitonin類及雌激素等藥物。

健保給付價：每顆43.2元

四、與雌激素製劑用於停經後骨質疏鬆症的比較：

1. Raloxifene 與雌激素製劑均可明顯降低 LDL cholesterol，但Raloxifene對HDL 及Tri-
glyceride沒有影響，而雌激素製劑則可增加 HDL及Triglyceride。
2. Raloxifene可明顯降低 fibrinogen，而雌激素製劑則不影響。
3. Raloxifene 不會刺激子宮內膜的增生，而雌激素製劑則會。

五、結論：

本品雖為tamoxifene analogue，但並不用於治療乳癌，不屬同類藥品，亦無法取代。
本院限骨科部、過敏免疫風濕科、復健科、新陳代謝科及婦產部專科醫師按健保局規
定使用。

禁忌：哺乳或懷孕或即將懷孕婦女禁用。

外觀：白色橢圓形，28#/盒。

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：以N-acetylcysteine + NaHCO₃及N-acetylcysteine + standard hydration 來預防放射顯影劑引起的腎功能病變。

英文標題：N-acetylcysteine and NaHCO₃ versus N-acetylcysteine and standard hydration for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy following coronary angiography .

原文出處： Ann Pharmacother.2007, 41(1):46-50

摘要內容:

本文是比較以N-acetylcysteine + NaHCO₃及N-acetylcysteine + standard hydration (0.9%NaCl or 0.45% NaCl)來預防放射顯影劑引起的腎功能病變，何者的效果較佳？ 放射顯影劑引起的腎功能病變可能起因於腎性缺血或直接對腎小管的毒性。臨床上在做心臟冠狀攝影時，常用N-acetylcysteine + standard hydration (0.9%NaCl or 0.45% NaCl)來降低放射顯影劑引起的腎毒性。而NaHCO₃的使用與saline 的比較，有限的證據顯示單獨使用NaHCO₃沒有比併用N-acetylcysteine來得好。本文研究的方法是回顧性的評估96位病患，收集2002年1月到2005年12月做心臟冠狀攝影的病人。其中47位使用N-acetylcysteine + NaHCO₃，49位使用 N-acetylcysteine + standard hydration，所有的病人在檢查之前均接受口服N-acetylcysteine 至少600mg，腎功能病變是定義在投與顯影劑後3天內，serum creatinine 上升 0.5mg/dL以上。結果是 N-acetylcysteine + standard hydration組有12.2%，而N-acetylcysteine + NaHCO₃組有14.9%。因此結論是加入NaHCO₃對顯影劑引起的腎功能病變並沒有提供額外的保護作用。 (曾淑鈺科主任)

中文標題：對於慢性腎衰竭病患，使用紅血球生成素與貧血指標的修正。

英文標題：Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease.

原文出處：New England Journal of Medicine.2006 Nov;355(20):2085-2098

摘要內容:

慢性腎衰竭病患常見的併發症是缺乏紅血球生成素導致的嚴重貧血。但補充紅血球生成素與如何校正理想血紅素的血中濃度，尚無定論。本文的研究結果顯示使用紅血球生成素Erythropoiesis Stimulating Agent (ESA)治療的病人，若治療劑量使血紅素濃度值達13.5 g/dL，相較於治療劑量使血紅素濃度值達11.3g/dL者，有較高危及生命和心血管疾病併發症之風險，但並沒有實質改善病患的生活品質。而心血管併發症是死亡、心肌梗塞、充血性心衰竭或中風而延長住院時間等嚴重不良反應之成因之一。醫師及醫療人員應特別注意病患使用ESA 後之血紅素濃度。醫師為病患處方ESA 時應特別注意以下幾點：（1）使用ESA 期間應謹慎維持病患之血紅素濃度於10~12g/dL ；當調整治療劑量時，應每星期檢測血紅素濃度2次，並持續2~6 星期；當病患血紅素濃度在任何2 星期內增加 1 g/dL 時，應調降病患治療劑量。（2）對於慢性腎衰竭病患（Chronic renal failure, CRF），開始以ESA 治療後每星期應檢測血紅素濃度 2次。（3）對於癌症或以 zidovudine 治療的HIV 患者，自開始以ESA治療後每星期應檢測血紅素濃度1次。（4）對於有心血管疾病或高血壓病史者，使用ESA 治療期間應嚴密監視其血壓指數。台灣目前衛生署核准紅血球生成素藥品許可證包括 3種主成分為darbepoetin，6種主成分為epoetin alfa，且所核准藥品說明書中已載明「...腎臟病患者，血紅素濃度值必須控制在12 g/dL 以下以避免心血管的併發症，...當血紅素濃度值超過12 g/dL，應調降劑量...」，衛生署已經提醒醫師及醫療人員應嚴密監控病患使用ESA 後之血紅素濃度值。（曾淑鈺科主任）

中文標題：Allopurinol 用於難以治療的精神分裂症的輔助治療。

英文標題：Allopurinol as adjuvant therapy in poorly responsive or treatment refractory schizophrenia.

原文出處：Ann Pharmacother.2006, 40(12):2200-2204

摘要內容:

本文是搜尋 MEDLINE(1966-2006/10)、Cochrane library、IPA(1970-2006/10)，選擇關鍵字 allopurinol 及 schizophrenia，回顧相關的病例報告及臨床試驗。多年來，dopamine 一直是精神分裂症的相關病理原因之一，而典型的抗精神分裂藥乃經由阻斷多巴胺的神經傳導作用，而提供病人正向症狀的解除。然而多巴胺阻斷劑並不能解除所有的精神分裂症狀，因此目前很多證據證實還有很多神經傳導物質與精神分裂有關。非典型的抗精神分裂藥即目標在這些神經傳導物質上，而漸漸成為第一線用藥。有學者提出一 purinergic hypothesis，認為增加 adenosinergic transmission，可降低多巴胺與受體的親和力。而allopurinol 是一 xanthine oxidase 的抑制劑，可增加血液循環中的 adenosine 濃度，達到抗精神分裂及抗焦慮的作用。臨床試驗顯示每天服用 allopurinol 300mg 可用於改進精神症狀，尤其是反覆復發的正性症狀，因此可用於精神分裂症的輔助治療。(曾淑鈺科主任)