



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：張德明

出版：臺北榮民總醫院藥學部

中華民國 82 年 3 月創刊

副發行人：陳威明

地址：臺北市石牌路2段201號

電話：02-2875-7289

108年1月

主編：張豫立

網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm

e 址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

版權所有

第 29 卷 第 1 期

編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千澄、李婉詩、王苾如

翻印必究

國內郵資已付
北投郵局證
許可
北台字第2395號
新聞紙類
新聞局出版業
登記證局版台誌
第 1 0 3 5 2 號

藥品諮詢

Question & Answer

Amiodarone注射劑 是否可使用PVC材質容器或管路輸注？

陳佳慧

問：Amiodarone 注射劑可否使用PVC管路？

答：聚氯乙烯 (polyvinyl chloride, PVC) 具備柔軟、耐久、化學性質穩定、透明、可消毒性、低成本的特質，因此被廣泛應用為醫療材質，為維持其塑膠材質柔軟性，製程中會添加不同成分之塑化劑，包含鄰苯二甲酸酯類 [di(2-ethylhexyl) phthalate, DEHP]，DEHP為一種環境荷爾蒙，可能影響生育能力、孩童神經發育、孩童生殖系統發育、免疫系統及其他內分泌系統 (如生長速度較慢、甲狀腺機能低下)。根據衛福部食藥署發布資料指出，美國、歐盟、加拿大、日本、英國等國家目前均未禁用或限用含DEHP等塑化劑之醫療器材，亦未訂定DEHP含量或溶出量之限量標準。然有部分藥品與PVC材質輸注容器及管路不相容，可能導致藥品吸附降低療效，或促進塑化劑溶出。

Amiodarone為Class III抗心律不整藥品，其注射劑Cordarone®臨床上短期用於治療心室纖維顫動 (ventricular fibrillation)、Wolff-Parkinson-White氏症候群、心室性心搏過速 (ventricular tachycardia)、上心室心搏過速 (supraventricular tachycardia)、心房撲動 (atrial flutter)、心房纖維顫動 (atrial

fibrillation)，亦能用於對電擊具抗性的心室纖維顫動相關之心跳停止時所進行的心肺復甦術。依仿單建議amiodarone注射劑應以5%Dextrose (D5W) 稀釋，配製濃度為1-6 mg/ml時，20-25°C可保存 24小時，不建議稀釋濃度低於每公升600 mg，可能導致藥品不穩定。由於周邊靜脈給藥可能會引起注射部位之局部反應如靜脈炎，故應盡量由中央靜脈或點滴方式給藥。如必須由周邊靜脈給藥，則濃度需 ≤ 2 mg/ml且輸注大於1小時，亦建議使用含in-line過濾器之管路以減少靜脈炎發生。

根據1990年Peters等人研究顯示amiodarone 900-1000 mg配製於D5W 500 ml PVC軟袋，每小時效價減損2.7%，相同濃度配置於玻璃瓶或polyolefin (PE) 容器常溫24小時則沒有效價減損，因此若需滴注超過2小時應使用玻璃或PE容器。此外，以玻璃容器配製但使用PVC材質管路滴注時，每小時效價減損4.9%，然因臨床研究皆使用PVC管路給藥，試驗結果為使用PVC管路造成效價減損後之最終臨床反應，故成人無論輸注時間，仍可使用PVC管路給藥。但若為男童使用時，則應注意輸注時間長或濃度較高時可能導致DEHP釋出，進而影響男性生殖器官發育及生殖能力，如本院目前使用之 "赫士睿" 浦朗幫浦輸液套 (Hospira Lifeshield Plum Pump

Sets) 含有塑化劑DEHP，此時建議改用非PVC管路，如 "尼德立斯" 計量點滴輸液套、Primary Plumset™、CLAVE™Port、CLAVE Y-Site、"赫士睿" 浦朗幫浦輸液套管組 (NTG pump Sets) 等。

藥品新知

Drug Update

Degarelix用於攝護腺癌荷爾蒙治療

林子超

根據衛福部2015年統計，攝護腺癌在男性十大癌症死因發生率排名第五，死亡率排名第七，有5,106位新診斷攝護腺癌病人，約有56%病患接受荷爾蒙治療。研究發現雄性素 (androgen) 會促進攝護腺癌上皮細胞生長，若將血中睪固酮 (testosterone) 濃度降低，便可控制癌症進展。攝護腺癌荷爾蒙療法，又稱去勢治療 (castration) 或雄性素剝奪療法 (androgen-deprivation therapy, ADT)，就是利用降低體內男性荷爾蒙進而抑制癌細胞生長。荷爾蒙治療方式包括外科手術切除睪丸或使用藥物進行去勢，藥物包括促性腺釋放激素作用劑 (gonadotropin-releasing hormone agonists, GnRH agonists)、促性腺釋放激素拮抗劑 (GnRH antagonists)、抗男性荷爾蒙，過去曾使用女性荷爾蒙治療攝護腺癌，但研究發現若每日給予diethylstilbestrol 5 mg，會增加心血管及中風死亡機率。

人類下視丘會釋放促性腺釋放激素 (GnRH) 調節腦下垂體功能，位於腦下垂體性腺刺激細胞 (gonadotropic cell) 的受體一旦與GnRH結合後，會分泌出濾泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 及促黃體素 (luteinizing hormone, LH)。當病人開始使用GnRH agonists時，會造成FSH及LH暫時上升，繼而使血液中的睪固酮大量增加，刺激攝護腺癌增長。此突然爆發 (flare) 的現象可能導致骨頭疼痛加劇、膀胱阻塞等症

參考資料：

1. Peters PG, Hayball PJ. A comparative analysis of loss of amiodarone from small and large volume PVC and non-PVC infusion system. *Anaesth Intensive Care* 1990;18:241-5.
2. Product Information: Amiodarone HCl Injection. Teva Canada Limited, Toronto, ON, Canada, 2017.

狀，若併用抗男性荷爾蒙 (如bicalutamide) 能阻止血液中睪固酮濃度增加，雖有較多副作用，且未提高存活率，但臨床上考量利弊仍建議使用。GnRH agonists約治療一星期後，GnRH受體濃度下降 (down regulation)，使腦下垂體FSH及LH減少，進而使血液中LH下降，治療三到四週後，血液中睪固酮濃度能降至去勢標準。

Degarelix (Firmagon®) 是選擇性GnRH antagonists，它直接與GnRH競爭位在性腺刺激素上的受體，迅速降低FSH和LH釋放，從而減少睪丸分泌睪固酮。不同於GnRH agonists，degarelix可避免在初始治療後，出現LH增加而導致睪固酮激增所產生的突然爆發現象，進而避免造成腫瘤進展及加重潛在症狀。Degarelix是目前唯一被美國FDA核准用於晚期攝護腺癌的GnRH antagonists。本院治療攝護腺癌之荷爾蒙注射藥品比較如附表。

依據Klotz等學者於2008年進行的多中心、隨機、平行對照、開放式第三期臨床試驗，共收錄610位攝護腺癌的病人，觀察一年，以1:1:1隨機分配至第一個月皮下注射degarelix 240 mg，之後每個月施打degarelix 80 mg (n = 207)；或第一個月皮下注射degarelix 240 mg，之後每個月施打degarelix 160 mg (n = 202)；或每個月肌肉注射leuprolide 7.5 mg (n = 201)。研究結果顯示，施打degarelix無論在240/80 mg組或240/160 mg

組皆能在治療後三天抑制睪固酮濃度 ≤ 0.5 ng/ml 達96.1%及95.5%，且在試驗的一年期間血中睪固酮濃度能持續被抑制；但施打leuprolide無法在治療後三天抑制睪固酮濃度，平均睪固酮濃度反而比治療前增加65%。Degarelix 240/80組在治療期間的PSA (total-prostate specific antigen) 復發機率遠比leuprolide組低 (7.7% v.s. 12.9%, $p=0.05$)。

衛福部於2012年12月核准degarelix用於成年男性晚期荷爾蒙依賴型攝護腺癌。Degarelix初始劑量為皮下注射240 mg，維持劑量應在初始劑量一個月後開始，每月皮下注射80 mg一次，注射部位需周期性輪替，且應選擇無外在壓力區域，例如不適合靠近腰帶和束帶及肋骨。配製好的溶液其穩定性在25°C下可以維持2小時，但建議配製後立即使用。

由於degarelix是抑制睪固酮導致的生理學變化，常見的副作用為熱潮紅 (26%) 和體重增加 ($\geq 10\%$) 等，其他如肝功能指數上升 (47%) 及注射部位副作用如疼痛和紅斑等；較少見但嚴重的副作用，例如心電圖QT間距 (QT interval) 延長 ($< 1\%$)。對於老人、輕至中度肝腎功能不全

病人無需調整劑量，但嚴重肝腎功能不全的病人，建議審慎使用。

雖然大多數對去勢療法敏感的攝護腺癌病人在治療約18至24個月後會進展成對去勢療法無效 (castration-resistant) 的攝護腺癌，但荷爾蒙治療能將其體內男性荷爾蒙濃度降低，抑制攝護腺癌細胞，仍是攝護腺癌的主要治療藥品。Degarelix治療效果及部份副作用 (如注射部位不良反應、高血壓、熱潮紅等) 雖與GnRH agonists類似，但degarelix抑制睪固酮濃度效果迅速且不會有GnRH agonists的突然爆發現象。美國NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 治療準則已將degarelix列為攝護腺癌之第一線用藥，此藥亦已納入健保給付。

參考資料：

1. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102:1531-8.
2. Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *Eur Urol* 2010; 57:836-42.

表、治療攝護腺癌之荷爾蒙注射藥品比較

學名	Degarelix	Goserelin	Leuporelin		Triptorelin	
英文商品名	Firmagon®	Zoladex depot®	Leuplin depot® 1M/3M	Eligard®	Decapeptyl CR®	Diphereline P.R.®
中文商品名	輔美康	諾雷德	柳菩林	癌立佳	弟凱得	達菲林
含量 (mg)	80或120	3.6	1M: 3.75 3M: 11.25	22.5	3.75	11.25
藥理分類	GnRH antagonists	GnRH agonists	GnRH agonists	GnRH agonists	GnRH agonists	GnRH agonists
攝護腺癌相關適應症	成年男性晚期荷爾蒙依賴型攝護腺癌	嚴重攝護腺癌之輔助治療	攝護腺癌舒緩治療	晚期攝護腺癌舒緩治療及與放射治療併用於高風險局部和局部晚期荷爾蒙依賴型攝護腺癌	攝護腺癌之輔助療法	攝護腺癌之輔助治療
用法用量	Loading dose: 240 mg Maintenance dose: 80 mg QM	3.6 mg QM	3.75 mg QM 11.25 mg Q3M	22.5 mg Q3M	3.75 mg QM	11.25 mg Q3M
健保價 (元)	80: 4,576/支 120: 4,576/支	3,914/支	1M: 4,066/支 3M: 9,433/支	9,433/支	3,628/支	11,105/支

用藥新警訊

Medication Watch

2018年11月藥物安全警訊

王苾如、周千濤、張豫立

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘 要	說 明
11/20	美國FDA發布警訊，停用fingolimod (Gilenya [®]) 可能惡化多發性硬化症(multiple sclerosis, MS)，惡化之病況可能比開始治療前或治療期間更為嚴重，相關惡化雖罕見但可能導致永久性殘疾。美國FDA已於藥品仿單新增警語以提醒上述風險。	Fingolimod核准用於治療復發型多發性硬化症 (multiple sclerosis, MS)，常見不良反應包括咳嗽、頭痛、背痛及腹瀉，已知之嚴重不良反應包括：心律過緩、黃斑部水腫、進行性多灶性白質腦病等。本次美國FDA從不良事件通報資料庫 (FAERS) 及醫學文獻中發現35件停用fingolimod後發生嚴重失能，並伴隨腦部MRI影像有多處新增病灶之案例。上述個案使用fingolimod治療7-96個月，不良反應發生於停藥後2-24週間，多數發生於停藥後12週內。停藥後發生嚴重失能的情況比典型MS復發症狀更為嚴重，且與個案原本之疾病狀態無關。記錄較完整的31件案例中，有6例完全恢復至用藥前或治療期間的狀態、17例部分恢復、其餘8例則未恢復或造成永久性殘疾。目前針對該不良反應的最佳治療尚未有定論，所有通報案例均以corticosteroids為起始治療。FDA提醒醫療人員，開始fingolimod治療前，應告知病人停用該藥可能發生嚴重失能的潛在風險，切勿自行停藥。若因無法耐受藥物不良反應、懷孕或療效不佳而停藥，停藥後發現MS原有症狀加重或出現新的症狀，如虛弱、四肢活動困難、思維、視力或平衡力改變等情形，應立即就醫。醫療人員應進行腦部MRI檢查以確認是否出現新增或增強的病灶，必要時應給予適當的治療。經查現行TFDA核准之Gilenya [®] 中文仿單未提及「停藥後可能發生罕見但可能導致永久性殘疾之多發性硬化症惡化」等相關警語，TFDA目前正在評估是否更新中文仿單。本院現有品項Gilenya [®] hard cap 0.5 mg。
11/29	美國FDA發布警訊，使用alemtuzumab (Lemtrada [®]) 治療多發性硬化症 (multiple sclerosis, MS)，可能發生罕見但嚴重的中風及腦頸動脈剝離，導致永久失能或致死。美國FDA已於藥品仿單及病人用藥指南警語新增上述風險，並於最高風險警示 (Boxed Warning) 加註可能導致中風之風險。	Lemtrada [®] (alemtuzumab) 核准用於治療復發型多發性硬化症(multiple sclerosis, MS)。美國FDA從不良事件通報資料庫 (FAERS) 中發現13件MS病人短期使用alemtuzumab後發生缺血性及出血性中風或腦頸動脈剝離，且可能導致永久性殘疾甚至死亡之案例，12例發生在施打Lemtrada [®] 後1天內，1例發生於施打3天後。FDA提醒醫療人員，應在每次施打Lemtrada [®] 時告知病人及其照護者若出現中風或腦頸動脈剝離相關症狀，應立即尋求緊急醫療處置，相關症狀包括：突發性臉部、四肢出現麻木或無力，尤其是僅發生於身體單側；突發性意識不清、說話困難或對於理解困難；突發性單側或雙側視覺障礙；突發性行走困難、暈眩、平衡或肢體協調性變差；突發性嚴重頭痛或頸部疼痛。由於中風或腦頸動脈剝離之初期症狀(如頭痛和頸部疼痛)不具特異性，當病人主訴符合前述狀況時應立即進行評估。Alemtuzumab另以Campath [®] 商品名核准用於B-cell chronic lymphocytic leukemia, B-CLL)，其仿單亦將於上市後不良反應欄位加註此風險。經查現行TFDA核准之Lemtrada [®] 中文仿單未提及「中風及腦頸動脈剝離」等相關警語，TFDA目前正在評估是否更新中文仿單。本院無此品項。
11/29	美國FDA發布警訊提醒，使用enasidenib (Idhifa [®]) 治療急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML)，可能發生致命的分化症候群 (differentiation syndrome)，應盡早診斷並積極給予處置。雖然相關風險已標註於藥品仿單及病人用藥指南警語和最高風險警示 (Boxed Warning)，但仍出現未被鑑別及未給予必要處置之案例。	Enasidenib (Idhifa [®]) 核准用於急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML)，常見副作用包括噁心、嘔吐、腹瀉、食慾下降、膚色變黃或眼睛變白，上市前臨床試驗發現有14%以上病人會發生分化症候群，故仿單警語於上市時即已標示此風險。分化症候群可能發生於給藥後10天至5個月，應盡速給予corticosteroid治療，並密切觀察血流動力學的變化，若給予corticosteroid治療48小時後，腎功能仍持續惡化或呼吸衰竭須插管給予呼吸器支持，應中斷enasidenib治療，直至症狀改善為止。FDA提醒醫療人員，應在開始enasidenib治療及每次回診時告知病人，若出現分化症候群相關症狀，應立即尋求緊急醫療處置，相關症狀包括：發燒、咳嗽、呼吸短促、四肢、頸部、腹股溝或腋下腫脹、體重迅速增加 (一週內增加超過1磅，約4.5 KG)、骨痛、頭暈目眩。美國FDA表示將持續監控此安全性事件。經查TFDA目前並未核准enasidenib (Idhifa [®]) 於國內上市。