



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

國內郵資已付
北投郵局
許可證
北台字第2395號
新聞紙類
新聞局出版業
登記證局版台誌
第10352號

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：李發耀 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

105年7月
第26卷第7期

主編：周月卿 網址：www.vgthpe.gov.tw/-pharm e址：d-pharm@vgthpe.gov.tw

編輯：張豫立、何沁沁、王斯郁、陳奇良、周千濛、李婉詩、王苾如

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug Update

早發性射精治療新藥 - Dapoxetine

盧志嘉

男性性功能障礙包括勃起功能障礙 (erectile dysfunction) 及射精障礙 (ejaculation dysfunction) 等，而射精障礙中最常見的問題即為早發性射精 (premature ejaculation, PE)。根據統計，約4-39%的男性有PE問題，臺灣地區盛行率則約13-17%，為一種常見且令人困擾的功能障礙。傳統上，PE之藥物治療以SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) 類藥品為主，如fluoxetine (Prozac[®])、paroxetine (Seroxat[®])、sertraline (Zoloft[®]) 及citalopram (Cilopa[®])，但需服用數週後才會達療效且需要持續服用。因對於"抗憂鬱"藥品的恐懼，估計約3成病人會自行中斷治療。Dapoxetine (Priligy[®]，必利勁，30 mg/tab) 為第一個核准用於治療PE之新藥，此藥結構與fluoxetine類似，為強效的SSRI，其作用機轉仍不明，但推測與抑制血清素再吸收有關，進而延遲射精反射時間。

Dapoxetine建議整粒吞服以防苦味，因藥物吸收不受食物影響，故可與食物併服或空腹服用。Dapoxetine為快速作用型SSRI，服用1至2小時後可達血中最高濃度，在性行為之前約1至3小時視需要時服用，使用劑量為30 mg，由於平均半衰期約19小時，故建議一天最多服用一次。Dapoxetine主要經肝臟CYP3A4、2D6

代謝，由於中、重度肝功能不全會增加藥物血中濃度分別達55%與120%，故禁用於中至重度肝功能不全病人；此藥主要經由尿液排除，建議輕至中度腎功能不全應謹慎用藥，重度腎功能不全則不建議使用。此外，因dapoxetine經由CYP3A4、2D6代謝，與強效CYP3A4抑制劑如atazanavir、ketoconazole、clarithromycin等及葡萄柚併用或與強效CYP2D6抑制劑如fluoxetine、duloxetine、bupropion及terbenafine等併用會提高其血中濃度，故應避免同時使用。Dapoxetine因同屬SSRI，禁止和單胺氧化酶抑制劑 (monoamine oxidase inhibitors, MAOIs) 併用，亦不可於停止使用MAOIs後14天內使用此藥。

本藥常見副作用包括頭暈、頭痛、噁心、嘔吐、腹瀉、疲倦及嗜睡等，症狀多數輕微。暈厥 (syncope) 為其少見 (0.19%) 但較嚴重的副作用，通常於第一次服藥後3小時內發生，發生率與劑量呈正相關性，基於暈厥可能使具潛在性心血管疾病病人增加心血管不良反應發生的風險，故此藥禁用於心臟衰竭 (NYHA 第二至第四級)、心律傳導異常 (第二或第三級房室阻斷或病態竇結症候群) 且未以永久性心律調節器治療、顯著缺血性心臟疾病及心臟瓣膜疾病。Dapoxetine與酒精併用時可能會增加嗜睡並降低



清醒度，同時亦可能加重暈厥副作用，增加意外傷害發生的風險，故服用此藥期間應避免喝酒。

根據一項針對1162位、18歲以上、PE病史至少6個月以上且陰道內射精潛伏時間 (intravaginal ejaculatory latency time, IELT) 短於2分鐘病人的雙盲性研究，隨機分派為安慰劑組及視需要時接受口服dapoxetine 30 mg或60 mg共3組，治療期間長達24週，主要試驗目標以IELT評估療效，結果顯示平均IELT分別為1.9分鐘、3.2分鐘及3.5分鐘，用藥組之平均IELT較安慰劑組增加且統計學有顯著差異 ($p < 0.001$)，此外，不論早發性射精量表 (premature ejaculation profile, PEP) 或臨床總體印象改變 (clinical global impression of change, CGIC)，用藥組之PEP及CGIC較安慰劑組皆有顯著改善 ($p < 0.001$)，用藥組明顯減少性行為過程沮喪感且提升整體滿意度。

衛生福利部於100年5月核准dapoxetine用於治療18-64歲且符合包括IELT短於2分鐘，難以控制射精、在性行為前、中後經輕微刺激即會發生持續或復發性射精、PE導致明顯沮喪之男性，本藥目前仍尚未獲健保給付，需自費使用，每錠費用約318元。PE病人過去以SSRI類藥物治療為主，但皆為非適應症 (off-label) 用藥，dapoxetine為臺灣第一個核准用於治療PE之新藥，更加保障病人用藥安全，作用迅速且不需長期服用，對於長期因PE困擾的病人是一大福音。

參考資料：

1. Hoy SM, Scott LJ. Dapoxetine: in premature ejaculation. *Drugs* 2010;70:1433-43.
2. Buvat J, Tesfaye F, Rothman M, et al. Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries. *Eur Urol* 2009;55:957-67.

藥品評估

Drug Evaluation

標靶藥品用於晚期轉移性乳癌之新趨勢

邱子芹

乳癌的藥物治療包括荷爾蒙治療、化學治療及標靶治療，約20-25%乳癌病人有第二型人類表皮生長因子受體 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 基因過度表現的情形，此類病人通常預後較差，對荷爾蒙及化學治療反應亦不佳，因此HER2被作為乳癌治療之重要標的。目前已有選擇性作用於HER2之標靶藥品 trastuzumab (Herceptin[®])和lapatinib (Tykerb[®])。Trastuzumab為人類基因重組單株抗體，與HER2受體細胞外區第四次區連接，抑制其與HER1形成異質雙體 (heterodimer)，且有抗體依賴性細胞毒殺作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 且抑制受質非依賴性 (ligand-independent) 訊息傳遞進而造成細胞週期 (cell cycle) 停滯而抑制腫瘤生長。Lapatinib為HER1和HER2的小分子酪胺酸酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)，藉由結合至TK的ATP bind-

ing site，進而抑制後續訊息傳遞路徑，導致細胞凋亡並減少細胞增生。雖然trastuzumab可明顯提升HER2陽性轉移性乳癌病人之治療反應率，但多數病人最終仍會發生疾病惡化的情形，因此促成同類作用在HER2受體的新一代標靶藥品 pertuzumab (Perjeta[®]) 及ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla[®])誕生。

Pertuzumab為人類基因重組單株抗體，經結合在HER2受體細胞外區的第二區而阻斷HER2之二聚體化，進而抑制下游訊息傳遞，雖然此藥和trastuzumab均會連接至HER2受體細胞外區，但因結合位置不同，故二藥作用機轉互補，併用時可增強HER2訊息阻斷作用而提高抗癌活性。Baselga等人於2012年執行的第3期隨機、雙盲、多國臨床試驗CLEOPATRA評估pertuzumab的療效及安全性，此試驗納入808名HER2陽性轉移性乳癌病人，平均年齡約54歲，

48%病人荷爾蒙受體為陽性，其中接受過術後輔助性荷爾蒙治療佔45%；47%病人曾接受過術前或術後輔助性化學治療，而僅11%病人曾接受過術前或術後輔助性trastuzumab，將所有病人以1：1分成實驗組（合併使用pertuzumab、trastuzumab和docetaxel）和對照組（合併使用安慰劑、trastuzumab和docetaxel）。研究結果顯示，實驗組的無疾病存活期（progression-free survival, PFS）明顯地比對照組長6.1個月（18.5 months vs. 12.4 months, HR 0.62, 95% CI 0.51-0.75, $p < 0.001$ ）；安全性方面，實驗組常見副作用包括嗜中性球低下、噁心、疲倦、紅疹和週邊神經病變，但不會增加左心室收縮性心臟衰竭（symptomatic left ventricular systolic dysfunction, LVSD）的發生率或降低左心室射出率（left ventricular ejection fraction, LVEF）。

Ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla[®])也稱為trastuzumab emtansine或T-DM1，為帶藥抗體（antibody-drug conjugates, ADCs），將人類單株抗體trastuzumab與細胞毒殺物質maytansinoid (DM1) 以穩定的硫醚連接器（thioether linker）4-[N-maleimidomethyl]-cyclohexane-1-carbonyl (MCC) 相連接。Kadcyla[®]的trastuzumab會將此藥帶到HER2過度表現的癌細胞，並連接上HER2受體細胞膜外的區域，會刺激細胞的內噬作用將HER2-ADC複合體帶進細胞內，最後被溶酶體蛋白水解釋出活性代謝物lysine-MCC-DM1，此為微管聚合抑制劑，會中斷細胞週期的G2-M期而造成細胞凋亡。Verma等人於2012年執行的隨機、雙盲、國際、開放性第3期EMILIA臨床試驗評估Kadcyla[®]在HER2陽性無法切除乳癌病人的療效，納入曾接受過trastuzumab及一種taxane類化療藥品的病人，隨機分派成兩組，一組共495人每3週給予Kadcyla[®] 3.6 mg/kg；另一組共496人每天給予口服lapatinib 1250 mg/d合併口服capecitabine 1000 mg/m²，服用兩週休息一週。研究結果顯示，Kadcyla[®]相較於lapatinib合併capecitabine可顯著改善PFS（9.6個月 vs. 6.4個月， $p < 0.0001$ ），Kadcyla[®]的整體存活（overall survival, OS）中位數顯著較lapatinib合併capecitabine長（30.9個月 vs. 25.1個月，

$p = 0.0006$ ）。最常見副作用包括噁心、疲倦、肌肉關節疼痛、血小板低下、肝功能異常、頭痛和便秘。

Pertuzumab、trastuzumab和docetaxel合併療法的建議劑量及療程如下：pertuzumab起始劑量840 mg靜脈輸注60分鐘，接續每3週給予420 mg靜脈輸注30至60分鐘；trastuzumab起始劑量8 mg/kg靜脈輸注90分鐘，接續每3週給予6 mg/kg靜脈輸注30至90分鐘；docetaxel劑量為每3週靜脈輸注75 mg/m²，若病人耐受佳，可將劑量增加至100 mg/m²。Kadcyla[®]則是每3週靜脈給予3.6 mg/kg，可以不需化療前的預防用藥（premedications），首次使用Kadcyla[®]需輸注90分鐘，若病人可耐受，則輸注時間可以縮短為30分鐘，輸注結束需監測有無輸注反應發生。如因副作用或毒性需調降劑量，第一次調降為3 mg/kg，第二次調降為2.4 mg/kg，若仍發生副作用則不應再使用Kadcyla[®]，即使毒性已經緩解也不宜調升劑量，以避免副作用再次發生。另外，Perjeta[®]和Kadcyla[®]懷孕分級均為D級，所以使用前均須確認病人懷孕狀態。

因CLEOPATRA及EMILIA研究結果，2013年National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 指引建議pertuzumab合併trastuzumab及docetaxel作為HER2陽性之復發或轉移性乳癌病患的第一線治療；Kadcyla[®]為曾使用過trastuzumab之HER2陽性轉移性乳癌病人的第一線藥品。目前臺灣衛福部已核准pertuzumab與trastuzumab及docetaxel併用於未接受anti-HER2或化學療法治療之HER2陽性轉移性乳癌病人，Kadcyla[®]則用於曾接受過trastuzumab與一種taxane藥物治療或其合併療法的HER2陽性轉移性乳癌病人，但目前兩藥品均尚未納入健保給付，期望未來亦能納入，以嘉惠更多病患。

參考資料：

1. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-9.
2. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine* 2012;367:1783-91.

用藥新警訊

Medication Watch

2016年5月藥物安全警訊

王苾如、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
5/02	美國FDA核准Brintellix® (vortioxetine)變更商品名為Trintellix®, 以避免和Brilinta® (ticagrelor)混淆。變更於2016年6月起正式生效。	Vortioxetine為抗憂鬱藥，屬SSRI；ticagrelor為抗血小板藥物。美國FDA於2015年7月30日曾發佈警訊提醒已發生多起藥名相似造成之處方疏失。經查vortioxetine於國內尚未取得許可證，本院現有Brilinta® tab 90 mg (ticagrelor)。
5/03	美國FDA發佈警訊，服用aripiprazole可能造成罕見之衝動控制問題 (impulse-control problems)，包括強迫或無法控制的衝動性賭博、暴食、購物、和性行為。FDA並要求將此不良反應加註於仿單警語欄位。	Aripiprazole為D2、5-HT1A受體部份作用劑及5-HT2A受體拮抗劑，屬非典型抗精神病藥品，病態性賭博為其已知之不良反應，並已標示於仿單。根據FDA不良反應通報系統(FAERS)及文獻回顧，自2002年11月至2016年1月共有184例與服用aripiprazole相關之衝動控制問題通報個案，其中病態理性賭博164例、強迫性性行為9例、強迫性購物4例、強迫性暴食3例，為多重衝動控制問題4例。多數個案過去無強迫行為病史，衝動控制行為於停藥或減量數天至數週後可緩解。FDA建議應監測高風險病人，包括有強迫症、衝動控制障礙、雙極性疾患、衝動型人格、酗酒、藥物濫用，或其他成癮行為病史或家族史之病人。本院現有品項為大塚製藥之Abilify® tab 10 mg，該公司表示將於美國FDA仿單變更完成後進行國內仿單變更申請。
5/10	美國FDA發佈警訊，服用olanzapine可能造成罕見但嚴重之皮膚反應，又稱DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)，同時要求將此不良反應加註於仿單警語欄位。	Olanzapine為非典型抗精神病藥品，拮抗5HT、dopamine及cholinergic作用。根據FDA不良反應通報系統(FAERS)，自1996年起共有23例與服用olanzapine相關之DRESS通報個案，其中一名多重用藥病人死亡。DRESS可能造成嗜伊性紅性血球增多，初始症狀為皮疹，可擴散到全身各處，其他症狀包括發燒、淋巴結腫大和肝、腎、肺、心、胰發炎，亦可能致死，死亡率高達10%。病人若出現發燒合併皮疹、淋巴結腫大應立即就醫，若懷疑為該藥導致之DRESS應立即停藥。DRESS致病機轉尚未確立，目前認為可能是遺傳及免疫因素共同導致，或因HHV-6、HHV-7或EBV再活化，誘發或放大免疫反應而導致。經查衛福部核准之olanzapine藥品許可證共43張，衛福部將收集國內外資料後再研議是否修訂仿單內容。本院現有品項為Zyprexa OD® tab 5 mg和10 mg。
5/12	美國FDA發佈警訊，使用全身性fluoroquinolones (ciprofloxacin、moxifloxacin、gemifloxacin、levofloxacin、ofloxacin) 治療鼻竇炎、支氣管炎和非複雜性泌尿道感染，治療風險大於其臨床效益，因此建議應保留至無其他替代治療選擇時使用，同時要求廠商更新仿單相關訊息。	美國FDA於2008年7月及2013年8月曾發佈全身性fluoroquinolones可能造成肌腱炎、肌腱斷裂和永久性神經損傷之安全性警訊。美國FDA評估後發現全身性fluoroquinolones治療與肢體障礙及潛在永久性嚴重不良反應相關，可能影響肌腱、肌肉、關節、神經及中樞神經系統，且可能同時發生，因此建議限縮其使用，並持續進行評估中。經查衛福部核准口服及注射劑型之fluoroquinolones類藥品許可證共93張，仿單皆已加註相關警語，衛福部表示將於收集國內外相關資料後，再評估是否修訂仿單。本院現有品項包括levofloxacin (Cravit® tab 500 mg; Cravit® inj 500 mg)、ciprofloxacin (Ciproxin® tab 250 mg; Ciproxin® inj 200 mg)、moxifloxacin (Avelox® tab 400 mg; Avelox® inj 400 mg)。
5/13	美國FDA警告國際間已出現BiCNU (carmustine for injection) 100 mg偽藥。	Carmustine為抗癌藥，屬alkylating agent。BiCNU由Emcure Pharmaceuticals生產製造，在美國由Heritage Pharmaceuticals銷售。真品為藍色掀蓋、偽品為灰色掀蓋；瓶身上之NDC number，真品尾數為-31，而非-41。經查該品項目前未取得台灣許可證，本院採專案進口供病人使用。