



# 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：高壽延 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

107年7月  
第28卷第7期

主編：張豫立 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、陳奇良、王苾如

版權所有  
翻印必究

藥品新知

Drug Update

## Racecadotril 用於兒童急性腹瀉治療

張齡方

急性腹瀉為兒童最常見的疾病之一，在臺灣，小於五歲的兒童約有55.8%曾發生急性腹瀉，且盛行率隨年齡增加。急性腹瀉之可能致病因子包括感染、代謝異常、過敏或營養不良等，其中病毒造成之急性腸胃炎最為常見。對於輕中度腹瀉之兒童，治療方式首選為口服電解質補充液，少數中重度腹瀉兒童或因嘔吐等因素無法進食之病患，則需入院進一步靜脈輸注等張溶液，以預防嚴重脫水所致急性腎衰竭。吸附性藥物diosmectite (Smecta<sup>®</sup>) 常用於兒童止瀉，可透過吸附消化液改善腹瀉，但亦引起便秘副作用，且其吸附性質不具專一性，要避免與其他藥物同時服用以避免產生交互作用。新型抗分泌止瀉藥racecadotril (Hidrasec<sup>®</sup>)，可有效減緩水分以及電解質的過度分泌，在不影響胃腸道蠕動的情況下達到止瀉的效果，且口感佳、泡製所需之溶液體積小，可提升嬰幼兒服藥順從性，更沒有止瀉藥常見的便秘副作用，遂成為兒童止瀉治療的新選擇。

一般生理狀態下，小腸內的血管活性腸肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP) 及前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 會促進腸道細胞內 cAMP 合成，使水份及電解質的分泌增加，而腦啡肽 (enkephalins) 則可透過活化  $\delta$  類鴉片受體，抑制 cAMP 生成，使水份及電解質分泌回歸平衡。然而，當病人感染急性腸胃炎時，細菌或病毒釋出的毒素會促使 cAMP 合成增加，讓腸道處於過度分泌的狀態而導致腹瀉。Racecado-

tril 本身為前驅藥，口服經腸胃吸收後，迅速水解為活性代謝物 thiorphan，thiorphan 為強效腦啡肽酶 (enkephalinase) 抑制劑，可增強 enkephalin 在腸胃道的活性，抑制小腸水分及電解質的過度分泌，緩解腹瀉以避免脫水，且不影響腸胃蠕動。Racecadotril 口服後約為 30 分鐘產生 enkephalinase 抑制效果，並可維持約 8 小時。Racecadotril 水解成活性代謝物 thiorphan 後，會再轉變為非活性代謝物，最終經由腎臟排出體外，僅極微量由糞便排除。

根據一項收錄 135 位年齡介於 3-35 個月因急性腹瀉入院病童的研究，隨機分派兩組病人，分別接受 racecadotril 1.5 mg/kg/dose 合併口服電解質補充液，或僅給予口服電解質補充液，主要試驗目標以用藥後 48 小時內的排便量、總排便量、腹瀉持續時間以及所需口服電解質補充液總量來評估療效。研究結果顯示 racecadotril 組用藥後 48 小時內的排便量 ( $92 \pm 12$  g vs.  $170 \pm 15$  g,  $p < 0.001$ ) 及總排便量 ( $157 \pm 27$  g,  $331 \pm 39$  g,  $p < 0.001$ ) 皆較少。Racecadotril 組不論是否合併輪狀病毒感染，用藥後平均腹瀉持續時間為 28 小時；安慰劑組合併輪狀病毒感染者為 72 小時、未合併者則平均為 52 小時，racecadotril 可顯著降低腹瀉持續時間 ( $p < 0.001$ )，病童所需口服電解質補充液總量亦較少 ( $p < 0.001$ )。結果顯示使用 racecadotril 不僅可降低排便量，亦可降低腹瀉持續時間及口服電解質補充液的攝取量。

Racecadotril建議劑量為每次1.5 mg/kg，以正常規律的間隔，一天投與3次，每次最高不應超過60 mg，治療應持續至有兩次正常排便的記錄。因缺乏長期使用之療效分析，目前建議治療期不應超過5天，亦不建議用於慢性腹瀉之治療。Racecadotril為顆粒劑型，與食物或少量水均勻混合後即可餵食，藥品本身具杏桃香味，口感佳，可提升嬰幼兒服藥順從性。Racecadotril之副作用為頭痛 (1-10%)、扁桃腺炎 (<1%) 及紅疹 (<1%)，其餘發生率未明之不良反應包括多形性紅斑、舌水腫、面部浮腫、唇水腫、眼瞼水腫、血管神經性水腫及蕁麻疹等。由於racecadotril不經肝臟代謝酵素CYP450系統代謝，本身亦不具吸附性質，故不具食物或藥物交互作用。

Racecadotril亦可用於治療成人急性腹瀉，但目前國內僅進口兒童劑量，臺灣食品藥物管理署於104年12月核准racecadotril用於大於3個月之嬰兒及兒童，當口服補充液體及一般支持療法不足以控制臨床狀況之輔助性急性腹瀉症狀，並於106年3月起納入健保給付，給付規定為每療程使用不得超過5天。由於其具有口感佳、不易有交互作用等優點，亦無止瀉藥常見的便秘副作用，為受急性腹瀉所苦的兒童提供了新的治療選擇。

#### 參考資料：

1. Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, et al. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med* 2000;343:463-7.
2. Gordon M, Akobeng A. Racecadotril for acute diarrhoea in children: systematic review and meta-analyses. *Arch Dis Child* 2016;101:234-40.

#### 藥品交互作用

#### Drug Interaction

## Sofosbuvir 併用Amiodarone 可能導致嚴重心搏過緩

翁如潔

案例：67歲男性，170公分，80公斤，有心房顫動、糖尿病、中風、C型肝炎病史，2008年因單型性心室頻脈合併心尖肥厚型阻塞性心肌症裝置植入式心律去顫器，術後長期以amiodarone 100 mg qd po控制心律。病人腎功能逐年惡化，近期轉為長期洗腎，2017年擬以sofosbuvir (Solvadi<sup>®</sup>、索華迪) 400 mg qd po合併ribavirin 200 mg qd po療程共12週治療其基因型第2型慢性C型肝炎。因sofosbuvir與amiodarone併用可能導致嚴重心搏過緩，藥師與醫師討論後，建議病人於預定接受C肝療程前兩個月停用amiodarone，C肝治療期間以dronedarone 400 mg qd po取代amiodarone。

機轉：Sofosbuvir藉由抑制病毒之NS5B RNA

聚合酶，達到阻止C型肝炎病毒複製的效果，為直接抗病毒藥物 (direct-acting antiviral agent, DAA)。治療基因型第2型慢性C型肝炎之療程有3種選擇：sofosbuvir 400 mg qd po合併ribavirin治療12週；sofosbuvir 400 mg qd po合併daclatasvir治療12週 (無肝硬化) 或16至24週 (有肝硬化)；Maviret<sup>®</sup> (glecaprevir 100 mg/pibrentasvir 40 mg) 3# qd po治療8週 (無肝硬化) 或12週 (有肝硬化)，因2017年僅第1種療程有健保給付，故當時採用此療程。目前健保給付第1、3種療程。

Amiodarone為class III抗心律不整藥品，能治療多種類型之心律不整如心室心搏過速、心室纖維性顫動、上心室心搏過速及心房顫動等。此藥雖治療範圍廣，副作用也很多，常見副作用包含光敏感、肝指數上升、甲狀腺功能異常、視力模糊等，並有低血壓、心搏過緩及

各式心律不整等心血管副作用。

2015年3月美國FDA根據廠商上市後報告及FDA不良事件通報系統 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 發佈藥品安全通告，警示amiodarone與Harvoni® (sofosbuvir 400 mg/ledipasvir 90 mg) 或Solvadi®合併其他DAA如daclatasvir或simeprevir之C型肝炎治療方案可能會引發嚴重心搏過緩。分析通報之9例嚴重心搏過緩不良事件，其中有7例除併用前述藥品另合併使用beta-blocker；9例當中有6例於併用之24小時內發生嚴重心搏過緩，3例則在2-12天內發生；1人心跳停止死亡，3人須裝置永久心律節律器，其餘案例則在停用amiodarone、停止C型肝炎治療或兩者皆停用後復原。後續有3人在未停用amiodarone的狀態下再次接受C型肝炎治療，即再次發生嚴重心搏過緩；有1人先停用amiodarone 8週後才再次接受C型肝炎治療，即未再發生心搏過緩。在這9例中，並無Solvadi®併用ribavirin的案例，然同年11月於New England Journal of Medicine (NEJM) 期刊有個案報導1名75歲女性病人因陣發性心房撲動，以amiodarone 200 mg qd po控制心律，後為治療基因型第1b型慢性 C型肝炎，接受sofosbuvir 400 mg qd po合併simeprevir 150 mg qd po，服藥後1天內發生心搏過緩導致昏厥，後續改用sofosbuvir 400 mg qd po合併ribavirin 1000 mg qd po，治療6天後再次因心搏過緩昏厥。此藥品交互作用之確切機轉未明，推測可能為併用sofosbuvir使amiodarone血中蛋白質結合態被替換，導致amiodarone自由態濃度上升而造成心搏過緩。Dronedarone為p-glycoprotein抑制劑，sofosbuvir雖為p-glycoprotein受質，然目前兩藥併用尚無臨床顯著交互作用案例。

建議：美國FDA建議避免amiodarone與Harvoni®或Solvadi®等含sofosbuvir藥物合併其他DAA如daclatasvir或simeprevir之C型肝炎治療方案併用；Harvoni®與Solvadi®仿單也已加註相關警語。若amiodarone為臨床不可取代之藥品，建議病人併用時住院監測心電圖至少48小時，後續病人每日自我監測心跳至少連續2週。因長期服用amiodarone半衰期長達40-55天，若於C型肝炎治療方案前才停用amiodarone，需採用與amiodarone併用之建議監測辦法。本案例治療基因型第2型慢性C型肝炎前，由藥師檢核潛在藥品交互作用發現該病人長期使用之amiodarone與以sofosbuvir為主之組合療程有發生嚴重心搏過緩之風險，依美國FDA發佈之藥品安全通告、文獻資料及仿單資訊，若無治療急迫性，建議先停用amiodarone 2個月後再開始C型肝炎之DAA療程，治療期間可以考慮以dronedarone取代amiodarone治療。此例C肝治療期間無發生顯著藥品不良反應，治療12週後至6個月達持續病毒學抑制反應 (sustained virologic response, SVR)。建議開始C型肝炎治療前發現可疑之藥品交互作用，可與相關專科醫師與臨床藥師討論，以維護病人用藥安全及療效。

#### 參考資料：

1. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic drug amiodarone is used with hepatitis C treatments containing sofosbuvir (Harvoni) or Sovaldi in combination with another Direct Acting Antiviral drug. Retrieved April, 2018, from the World Wide Web: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM439492.pdf>.
2. Fontaine H, Lazarus A, Pol S, et al. Bradyarrhythmias associated with sofosbuvir treatment. N Engl J Med 2015;373:1886-8.



## 用藥新警訊

## Medication Watch

## 2018年5月藥物安全警訊

王苾如、周千澧、張豫立

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
05/18 06/20 08/16	美國FDA提出警告，Keytruda® (pembrolizumab)或Tecentriq® (atezolizumab) 單一治療，用於PD-L1 (programmed death ligand 1) 低度表現且未經治療的轉移性尿路上皮細胞癌病人，可能造成存活率降低。後於6/20及8/16更新兩藥仿單適應症及FDA核准各藥品適用之PD-L1表現檢測方式。	Pembrolizumab為anti-PD-1單株抗體，atezolizumab為anti-PD-L1單株抗體，兩藥原經由FDA加速核准用於不適用cisplatin治療、不論是否具PD-L1表現之局部晚期或轉移性尿路上皮細胞癌，另亦核准用於治療其他多種癌症。美國FDA由KEYNOTE-361和IMVIGOR-130兩進行之臨床試驗初步資料發現，PD-L1低度表現且未經治療的轉移性尿路上皮細胞癌病人，使用單一pembrolizumab或atezolizumab治療組之存活率低於接受cisplatin或carboplatin為主之化學治療組。基於上述試驗發現，FDA於2018/6/20及8/16陸續更新兩藥用於尿路上皮細胞癌治療之適用族群為不能使用cisplatin治療、且具PD-L1表現之病人，或不能使用任何鉑金類化學治療、不論是否具PD-L1表現之病人；且使用Keytruda®者之PD-L1表現需使用Dako PD-L1 IHC 22C3 PharmDx Assay檢測，而Tecentriq®則需使用Ventana PD-L1 (SP142) Assay檢測PD-L1表現。本院現有Keytruda® powder for inj 50 mg (pembrolizumab)和Tecentriq® inj 1200 mg/20 ml (atezolizumab) 兩品項。
5/18	美國FDA提出警告，懷孕初期服用dolutegravir可能會造成胎兒神經管缺損 (neural tube defect)。	Dolutegravir為integrase inhibitor，核准與其他抗反轉錄病毒藥物合併治療HIV感染。美國FDA核准上市之藥物包括單方Tivicay®、複方藥品Juluca® 和Triumeq®。於Botswana進行的觀察性研究初步結果發現，服用dolutegravir期間懷孕或懷孕初期使用該藥，產下先天性神經管缺損嬰兒的風險較高。神經管缺損是懷孕初期因脊髓、大腦與相關結構未能正常發育成型所造成的先天性缺損。該研究目前並未觀察到懷孕後期開始使用dolutegravir而產下神經管缺損嬰兒的個案。該研究預計於一年後發布最終結果，美國FDA將持續監視並調查此風險。FDA建議醫療人員應告知育齡婦女懷孕期間和懷孕早期使用dolutegravir可能造成神經管缺損的潛在風險。此外，為育齡婦女處方治療藥物前，應權衡使用dolutegravir或其他抗反轉錄病毒藥物之效益與風險。應於服用dolutegravir前進行驗孕，以排除懷孕。若使用dolutegravir，務必衛教病人採取有效避孕措施之重要性。而對於正服用dolutegravir的病人，FDA提醒若發現懷孕或計畫懷孕，應盡速告知醫師變更治療用藥，切勿自行停藥，以避免HIV感染惡化或造成胎兒垂直感染。經查，目前國內核准含dolutegravir成分藥品之中文仿單已於「特殊族群之使用」標示「目前懷孕婦女使用dolutegravir的資料有限，未知dolutegravir對於人體懷孕的影響。」、「只有在預期效益大於對胎兒風險的狀況下，才可於懷孕期間使用。」等相關警語，惟未提及於服用含dolutegravir期間懷孕或懷孕初期使用該藥品，產下先天性神經管缺陷（如脊柱裂）嬰兒的風險較高。TFDA現正評估是否針對該成分藥品採取相關風險管控措施。本院現有品項包括Tivicay® FC tab 50 mg (Dolutegravir)、Triumeq® FC tab (Dolutegravir 50 mg + Abacavir 600 mg + Lamivudine 300 mg)。
5/23	美國FDA發布警告，benzocaine成分藥品可能引起罕見但嚴重的變性血紅素血症 (methemoglobinemia)，未滿2歲嬰幼兒不應使用含該成分之非處方口腔止痛藥品。	Benzocaine為局部麻醉劑，市售非處方藥常添加其用於暫時緩解口腔或喉嚨因受傷、輕微刺激所造成的疼痛，劑型包括凝膠、噴霧、軟膏、液劑或口含片。美國FDA評估後認為benzocaine可能引起罕見但嚴重的變性血紅素血症，且對於緩解口腔疼痛，包括嬰幼兒出牙疼痛並無顯著效益，含該成分之非處方口腔止痛藥品不應用於2歲以下之嬰幼兒。變性血紅素血症會造成血中攜氧量大幅降低，可能危及生命甚至致死，其徵狀可能出現於用藥後數分鐘至2小時內，可能於初次使用此類藥品時發生，亦可能發生於使用數次後。FDA已要求藥商停止販售用於緩解2歲以下嬰幼兒出牙疼痛的含benzocaine非處方口腔止痛藥品。同時修訂該類藥品仿單，包括 (1) 加註變性血紅素血症相關警語；(2) 增列禁用於出牙疼痛及2歲以下嬰幼兒之禁忌；(3) 修訂相關指引提醒家長和照護人員此類藥品不應用於2歲以下之嬰幼兒。經查衛福部核准含benzocaine許可用於口腔相關治療之藥品許可證共16張，並於101年9月公告含benzocaine藥品仿單應於「注意事項」處加刊「本藥品含benzocaine成分，可能造成罕見但嚴重的變性血紅素血症之不良反應」及「除非在醫療專業人員的建議及監督下，該類藥品勿使用於2歲以下之嬰幼兒」。截至目前TFDA並未接獲與該成分藥品相關之不良反應通報。TFDA現正評估是否針對該成分藥品採取進一步風險管控措施。