



## 新藥介紹

### 治療低血鈉症新藥

#### -Tolvaptan

何湘涵 藥師

低血鈉症為臨床常見的一種電解質異常現象，通常是不能正常排泄水分所造成，臨床上將低血鈉定義為血清鈉離子濃度  $< 135 \text{ mEq/L}$ 。低血鈉症可依血液容積分三類：低容積低血鈉症（水與鈉同時流失，但鈉流失程度大於水；常見於胃腸功能異常，如嘔吐、腹瀉、使用利尿劑、腎上腺功能不全）、等容積低血鈉症（與抗利尿激素分泌不當症候群有關）、高容積低血鈉症（水與鈉同時增加，但水增加幅度大於鈉，如充血性心衰竭、肝硬化、或腎臟疾病皆可能產生）。

低血鈉症原因之一為抗利尿激素（antidiuretic hormone, ADH）分泌異常，ADH 為下視丘製造，儲存於腦下垂體，當血液滲透壓過高、血液容積量不足、身體缺乏水分或血管張力素（angiotensin-II）刺激時，腦下垂體就會釋放 ADH；當 ADH 作用於集尿管的血管升壓素第二型受體（ $V_2$ -receptor）時，會促進水再吸收，使體液增加，造成稀釋性低血鈉症。

本院新進藥品 tolvaptan（Samsca®）適用於治療心衰竭及抗利尿激素分泌不當症候群所引起之低血鈉症，tolvaptan 為一種具選擇性的抗利尿激素受體拮抗劑，其可與細胞表面之  $V_2$ -receptor 結合，進而阻斷血管升壓素的作用，

並增加尿液中水分的排泄量，使尿液滲透壓變低，最後促使血鈉濃度升高。

Tolvaptan 的起始劑量為  $15 \text{ mg/day}$ ，每日一次且不需考慮進食時間，視所需達到之血清鈉濃度，可將劑量調整至  $30 \text{ mg/day}$ ，至少在 24 小時後，劑量才可增加至最高劑量  $60 \text{ mg/day}$ 。在使用 tolvaptan 期間，患者可以口渴情況適時補充水分，停用 tolvaptan 之後，應建議患者恢復限制水份攝取，並監測血鈉濃度及血液容積狀態之變化。使用 tolvaptan 會導致血鉀上升，若患者本身血鉀  $> 5 \text{ mEq/L}$  和併用會升高血鉀濃度藥物，須監測其血鉀濃度。

低血鈉症矯正速度過快可能會引起滲透壓去髓鞘症候群（osmotic demyelination），進而導致發音困難、失語、吞嚥困難、嗜睡、情緒改變、痙攣性四肢麻痺、癲癇發作、昏迷及死亡；因此使用 tolvaptan 時，患者應在醫院中開始或重新開始治療，以評估治療反應。血鈉濃度矯正速度在最初 24 小時內須小於  $10 \sim 12 \text{ mEq/L}$ ，48 小時內須小於  $18 \text{ mEq/L}$ ，在開始治療與劑量調整期間，應監測血清電解質濃度及血液容積變化。

Tolvaptan 之懷孕用藥分級為 C，只有在對胎兒之潛在效益大於風險時，才建議用於懷孕的婦女。目前尚不知此藥是否會分泌至乳汁當中，因此需考量此藥對於母親的重要性，再決定停止授乳或停藥。常見之藥物副作用為口渴（12% to 40%）、口乾（7% to 23%）、頻尿或多尿（4% to 24%）、無力（9%）、便秘（7%）、高血糖（6%）、發燒（4%）、

厭食 ( 4% ) 等。於肝功能不全者，美國 FDA 在 2013 年 4 月 30 日，發布有關含 tolvaptan 成分藥品可能造成肝損傷，發生導致肝臟移植、甚至死亡的風險之安全警訊，重度肝功能不全之患者需小心使用，為了減少肝損傷之風險，建議投與 tolvaptan 不可超過 30 天。腎功能不全者則無須調整劑量，CrCl < 10 mL/min 則不建議使用。心衰竭患者不需調整劑量。

藥物交互作用部分，由於 tolvaptan 透過肝臟酵素 CYP 3A 進行代謝，與 CYP 3A 抑制劑 ( 如 itraconazole ) 併用時，會使血中濃度明顯升高，應避免將 tolvaptan 與強力及中度之 CYP 3A 抑制劑併用；tolvaptan 與 CYP 3A 之誘導劑併用時 ( 如 rifampin )，在建議劑量下可能無法達到預期之臨床效果，應視患者之治療反應調整劑量；另外，

tolvaptan 也是 P-gp 受質，與 P-gp 抑制劑 ( 如 cyclosporine ) 併用時，可能須降低 tolvaptan 之劑量。服用期間應避免服用葡萄柚汁。

Tolvaptan 禁用於以下情況：無尿症患者 ( 無臨床助益 )、低容積性低血鈉症、緊急需要快速升高血鈉濃度、患者無法產生口渴的感覺或無法對口渴產生適當的反應、與強力的 CYP 3A 抑制劑 ( 如 clarithromycin、itraconazole、ritonavir、indinavir、nelfinavir、saquinavir、nefazodone、telithromycin ) 併用。

Tolvaptan 治療心衰竭及抗利尿激素分泌不當症候群所引起之低血鈉症已被證實，心衰竭患者不需調整藥物劑量，是提供給心衰竭患者治療低血鈉症的另一項選擇 ( 黃欣怡藥師、黃詠銘藥師審稿 )。

## 參考資料

1. Samsca<sup>®</sup> 藥品仿單。
2. UpToDate. Richard H Sterns, MD, Causes of hyponatremia in adults. Nov 2017.
3. Micromedex 3.0 – tolvaptan
4. TFDA：Tolvaptan 成分藥品安全資訊風險溝通表



## Codeine 及 tramadol 成分藥品具有導致呼吸緩慢、呼吸困難等嚴重風險

美國 FDA 發布，含 codeine 成分止痛止咳藥品及含 tramadol 成分止痛藥品具有導致呼吸緩慢、呼吸困難等嚴重風險，且用於兒童之風險更高，用於哺乳婦女亦可能對哺餵之嬰兒產生影響。因此，codeine 及 tramadol 成分藥品禁用於兒童且不建議用於哺乳婦女。含 codeine 成分藥品禁用於未滿 12 歲兒童之止痛或止咳；含 tramadol 成分藥品禁用於未滿 12 歲兒童之止痛及未滿 18 歲兒童之扁桃腺及腺樣體切除術後止痛。其次，codeine 及 tramadol 不建議用於肥胖、具有阻塞型睡眠呼吸中止症、嚴重肺部疾病等情形之 12 至 18 歲青少年，因可能增加嚴重呼吸問題之風險。此外，使用含 codeine 成分及含 tramadol 成分藥品期間不建議哺乳，因可能對哺餵之嬰兒產生嚴重不良反應，包括：異常嗜睡、哺乳困難或嚴重呼吸問題。倘若評估後 codeine 或 tramadol 用於未滿 18 歲病人或哺乳婦女，應特別提醒病人，注意是否有出現呼吸相關不良反應之徵兆，包括：呼吸緩慢或微弱、呼吸困難或呼吸聲嘈雜、意識混亂、異常嗜睡、哺乳困難或癱軟等。如發生不良反應，應立即停藥並就醫。

本院品項：

1. Codeine® 30 mg/tab ( Codeine )
2. Muaction® 100 mg/SR tab ( Tramadol )
3. Tramacet® 37.5 & 325 mg/tab ( Tramadol & acetaminophen )
4. Tramtor® 100 mg/2ml/amp ( Tramadol )

※ 資料來源：全國藥物不良反應通報系統

※ 提醒醫療人員，若有任何藥物不良反應，請由醫囑、護囑系統通報，或撥打 13297、13097 通報。

## ▮▮ 健保給付規定修正

### 9.50.Crizotinib (如 Xalkori ) (104/9/1、106/11/1)

自一百零六年十一月一日生效

#### 1.適用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌患者。(106/11/1)

2.符合前述之病患且併有腦轉移之非小細胞肺癌病人，需達腦部穩定狀態(brain stabilized)始得使用。腦部穩定狀態定義為「無因腦轉移之臨床症狀(Asymptomatic brain metastases)或有腦轉移之臨床症狀(Symptomatic brain metastases)經治療後腦轉移相關臨床症狀穩定至少達三週以上之病人(類固醇劑量穩定)」。

#### 3.須經事前審查核准後使用:

- (1)需檢具確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，並附曾經接受第一線含鉑化學治療又有疾病惡化之影像診斷證明 ( 如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像 )，此影像證明以可測量 ( measurable ) 的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估 ( evaluable ) 的病灶亦可採用。
- (2)每次申請事前審查之療程以三個月為限，每三個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，如給藥四週後，需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查一遍，評估療效，往後每四週做胸部 X 光檢查，每隔八週需追蹤其作為評估藥效的影像 ( 如胸部 X 光或電腦斷層 )。

(3)每次處方以 4 週為限。

本院品項：Xalkori® 250 mg/cap ( Crizotinib )

8.2.4.2.Etanercept(如 Enbrel); adalimumab( 如 Humira ); golimumab( 如 Simponi ); abatacept ( 如 Orencia ); tocilizumab( 如 Actemra ); tofacitinib( 如 Xeljanz )、certolizumab (Cimzia)(92/3/1、93/8/1、93/9/1、98/3/1、99/2/1、100/12/1、101/1/1、101/6/1、102/1/1、102/4/1、102/10/1、103/12/1、106/4/1、106/11/1)：成人治療部分

自一零六年十一月一日生效

- 1.限內科專科醫師且具有風濕病專科醫師證書者使用於類風濕關節炎病患。
  - 2.經事前審查核准後使用。
  - 3.申報時須檢附使用 DMARD 藥物六個月以上後之 DAS28 積分、各種 DMARD 藥物使用之種類、劑量、治療時間、副作用、及關節腫脹之相關照片或關節 X 光檢查報告等資料。( 99/2/1 )
  - 4.初次使用 tocilizumab 時：
    - (1)靜脈注射劑：劑量應從 4mg/kg 開始，治療第 12 週，評估 DAS28 積分，未達療效者(療效之定義：DAS28 總積分下降程度 $\geq$  1.2，或 DAS28 總積分 < 3.2 者)，得調高劑量至 8mg/kg，繼續治療 12 週後，再評估 DAS28 總積分，必須下降程度 $\geq$  1.2，或 DAS28 總積分 < 3.2，方可續用。(102/10/1、106/4/1)
    - (2)皮下注射劑：體重小於 100 公斤者，劑量應從 162mg 每兩週一次開始，治療第 12 週，評估 DAS28 積分，未達療效者，得調高劑量至 162mg 每週一次，繼續治療 12 週後，再評估 DAS28 積分，達療效者方可續用。體重大於 100 公斤者，劑量 162mg 每週一次，治療第 24 週，評估 DAS28 積分，達療效者方可續用。(106/4/1)
  - 5.使用半年後，每三個月需再申報一次；內含 DAS28 積分，使用藥物後之療效、副作用或併發症。(93/8/1、93/9/1)
  - 6.病患需同時符合下述(1)(2)(3)項條件，方可使用；若有第(4)項情形，不得使用；若有第(5)項情形，需停止使用。
    - (1)符合美國風濕病學院(American College of Rheumatology)類風濕關節炎分類標準的診斷條件。(102/10/1)
    - (2)連續活動性的類風濕關節炎
      - I .28 處關節疾病活動度積分 (Disease Activity Score, DAS 28) 必須大於 5.1。
      - II.此項評分需連續二次，其時間相隔至少一個月以上，並附當時關節腫脹之相關照片或關節 X 光檢查報告為輔証。
- 註 1：28 處關節部位記分如 (附表十三) 所示，其疾病活動度積分計算方式如下：  
$$DAS28 = 0.56 \times \sqrt{TJC} + 0.28 \times \sqrt{SJC} + 0.7 \times \ln ESR + 0.014 \times GH$$
- 註 2：TJC: 觸痛關節數，SJC: 腫脹關節數，ESR: 紅血球沉降速率 (單位為 mm/h)，GH: 在 100 mm 圖像模擬量表中所呈現的整體健康狀態 (general health status)
- (3)標準疾病修飾抗風濕病藥物 (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARD) 療法失敗：

病患曾經接受至少兩種 DMARDs (methotrexate 為基本藥物，另一藥物必須包括肌肉注射之金劑、hydroxychloroquine、sulfasalazine、d-penicillamine、azathioprine、leflunomide、cyclosporine 中之任何一種) 之充分治療，而仍無明顯療效。(93/8/1)

I.充分治療的定義：(100/12/1)

i.DMARDs 藥物治療時間須符合下列條件之一：

(i)必須至少 6 個月以上，而其中至少 2 個月必須達到 (附表十四) 所示標準目標劑量 (standard target dose)。

(ii)DMARDs 藥物合併使用 prednisolone 15 mg/day 治療，須至少 3 個月以上，而其中至少 2 個月 DMARDs 藥物必須達到 (附表十四) 所示標準目標劑量 (standard target dose)。(100/12/1)

ii.若病患因 DMARDs 藥物毒性無法忍受，以致無法達到上項要求時，DMARDs 劑量仍需達 (附表十四) 所示治療劑量 (therapeutic doses) 連續 2 個月以上。

II.療效的定義：(93/8/1、98/3/1)

DAS28 總積分下降程度大於等於( $\geq$ )1.2，或 DAS28 總積分小於 3.2 者。

(4)需排除使用的情形 (93/9/1、106/11/1)

應參照藥物仿單，重要之排除使用狀況包括 (以下未列者參照仿單所載)：

I.懷孕或正在授乳的婦女 (certolizumab 除外) (106/11/1)

II.活動性感染症之病患

III.具高度感染機會的病患，包括：

i.慢性腿部潰瘍之病患

ii.未經完整治療之結核病的病患 (包括潛伏結核感染治療未達四週者，申請時應檢附潛伏結核感染篩檢紀錄及治療紀錄供審查)。(102/1/1)

iii.過去 12 個月內曾有感染性關節炎者

iv.有人工關節感染，若該人工關節未除去前，不可使用

v.頑固性或復發性的胸腔感染症

vi.具有留置導尿管者

IV.惡性腫瘤或癌前狀態之病患 (但不包括已經接受過充分治療達 10 年以上的惡性腫瘤)

V.多發性硬化症 (multiple sclerosis)

(5)需停止治療的情形 (93/8/1、93/9/1)

如果發生下列現象應停止治療：

I 療效不彰

II 不良事件，包括：

i.惡性腫瘤

ii.該藥物引起的嚴重毒性

iii.懷孕 (暫時停藥即可)

iv.嚴重的間發性感染症 (暫時停藥即可)

7.轉用其他成分生物製劑之條件：

(1)使用生物製劑治療後有療效，但因方便性欲改用給藥頻率較少者或無法忍受副作用者，可轉用相

同藥理機轉之生物製劑。

(2)使用生物製劑治療後療效不彰，不可轉用相同藥理機轉之其他成分生物製劑。

#### 8.減量及暫緩續用之相關規定：(102/4/1)

(1)減量時機：

使用 2 年後符合以下條件之一者：

I .DAS28 總積分 $\leq$  3.2。

II.ESR $\leq$  25mm/h 且 CRP ( C-reactive protein )  $\leq$  1mg/dL。

(2)減量方式：

病患使用生物製劑 2 年後，申請續用之事前審查時，應依據患者個別狀況提出符合醫理之治療計畫，並敘明開始減量至 1 年後暫緩續用之減量方式。減量方式可為減少每次使用劑量或延長給藥間隔。

(3)減量期間若符合以下所有條件，得申請回復減量前之使用量，下次再評估減量之時機為 1 年後：

I .與減量前比較，DAS28 總積分上升程度  $>$  1.2。

II.ESR  $>$  25mm/h。

III.與減量前比較，ESR 上升程度  $>$  25%。

(4)因使用一種生物製劑治療後療效不彰，而轉用另一種不同藥理機轉之生物製劑，以轉用後者之起始日重新計算 2 年後開始減量之時機。但因方便性考量或無法忍受副作用而轉用相同藥理機轉之生物製劑，轉用前後所使用生物製劑之期間均應計入。

(5)暫緩續用時機：開始減量 1 年後暫緩續用。

(6)至 101 年 12 月 31 日止，已申請使用逾 2 年者，於下次申報時即須依規定評估是否需減量。

#### 9.暫緩續用後若疾病再復發，重新申請使用必須符合以下條件：(102/1/1)

(1)生物製劑暫緩續用後，必須持續接受至少 2 種 DMARDs 藥物之治療( methotrexate 為基本藥物，另一藥物必須包括肌肉注射之金劑、hydroxychloroquine、sulfasalazine、d-penicillamine、azathioprine、leflunomide、cyclosporine 中之任何一種 )，其中 methotrexate 至少 2 個月以上必須達到當初申請生物製劑時所使用之劑量。

(2)DAS28 總積分上升程度  $>$  1.2。(102/4/1)

◎附表十三：全民健康保險類風濕關節炎病患 28 處關節疾病活動度(Disease Activity Score, DAS 28) 評估表

◎附表十四：全民健康保險疾病修飾抗風濕病藥物(DMARDs)之標準目標劑量暨治療劑量表

◎附表十五：全民健康保險類風濕關節炎使用生物製劑申請表(106/11/1)

本院品項：

1. ENBREL® 針筒裝 25mg/0.5ml/vial(Etanercept)
2. Humira® 40mg/vial(Adalimumab)
3. Simponi® 50mg/0.5ml/vial ( Golimumab )
4. Orencia® 250mg/vial ( Abatacept )
5. Actemra® 200mg/10ml/vial ( Tocilizumab)
6. Actemra® 80mg/4ml/vial (Tocilizumab)
7. Xeljanz® 5 mg/tab (Tofacitinib)

106 年 10 月新進藥品

成分名 Generic Name	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance	用途/適應症 Use	注意事項 Caution	健保價
Tenofovir alafenamide fumarate, Emtricitabine, Elvitegravir, Cobicistat 10mg & 200mg & 150mg & 150mg/tab	Genvoya 捷扶康膜衣錠 (吉立亞) 衛部藥輸字第 027001 號	綠色 橢圓形 口服/錠劑 GSI/510	適用於感染第一型人類免疫缺乏病毒(HIV-1)且尚未對嵌入酶抑制劑類藥品、emtricitabine或tenofovir產生抗藥性突變的成年或青少年(12歲(含)以上且體重至少35公斤)病人	※臨採新藥限感染科使用。 (1060928 公告)	466元
					
Osimertinib 80 mg/tab	Tagrisso 泰格莎膜衣錠 (阿斯特捷利康) 衛部藥輸字第 026968 號	淡橙色 橢圓形 口服/錠劑	適用於治療具有EGFR T790M基因突變之局部侵犯性或轉移性非小細胞肺癌(NSCLC)在EGFR TKI治療期間或之後惡化的患者。治療前須經衛福部核准方式檢測為EGFR T790M基因突變。	※臨採新藥限病患使用。 (1061016 公告) 請以 30 顆/盒發藥。	自費價 14200元
					