



發行人: 陳瑞杰

總編輯: 簡淑真

執行編輯: 呂怡萱

電話: 27372181-8444

地址: 台北市吳興街 252 號

---

中華民國一百零五年七月一日 出刊第 73 期

---

本期內容：

- ❶ 晚期肺癌患者的福音：Tagrisso<sup>®</sup> (Osimertinib)新藥介紹/ 康家綾藥師
- ❷ 淺談藥物誘發之肝損傷/ 許翠芸藥師
- ❸ 歐洲心臟節律協會針對心房顫動病人之新型口服抗凝血藥品指引更新/ 石丹萍藥師
- ❹ 藥劑部 105 年 4 月—6 月藥品異動



晚期肺癌患者的福音：

Tagrisso<sup>®</sup> (Osimertinib) 新藥介紹

康家綾藥師

### 前言

國民健康署公布 2016 國人最新十大癌症排行，其中肺癌名列第二。肺癌根據癌細胞形態可分為小細胞肺癌(SCLC)和非小細胞肺癌(NSCLC)，約 85%肺癌病人屬於非小細胞肺癌。這些病人可做檢測，看是否適合新型標靶藥物，而非小細胞肺癌中，最常見且針對標靶藥物的突變就是表皮生長因子受體(EGFR)突變。

### EGFR 突變與 T790M 突變

癌細胞具有驅動突變基因，可轉譯出異常的蛋白質，使癌細胞得以躲避免疫細胞的攻擊、不斷生長或促進血管增生。其中一種突變即為表皮細胞生長因子受器突變(EGFR mutation)，這種基因突變所製造出來的酪胺酸激酶(Tyrosine kinase)會影響細胞內部的訊息傳導，使癌細胞不斷生長。研究發現，酪胺酸激酶抑制劑(Tyrosine kinase inhibitors, TKI)可以作用在突變的酪胺酸激酶上，抑制訊息傳導以控制癌細胞生長。

EGFR 的基因突變(九成是位於 exon 19 和 exon 21 的突變)，造成癌細胞內訊息不斷地傳導，讓癌細胞不停的分化、生長及轉移。目前針對 EGFR 基因突變作抑制的小分

子標靶藥物有第一代的艾瑞莎(Iressa)、得舒緩(Tarceva)，及第二代不可逆性的拮抗劑妥復克(Giotrif)。用 EGFR 酪氨酸激酶抑制劑 (EGFR-TKI) 後所要面臨的問題是十至十三個月後抗藥性的產生，其中百分之五十為位於 exon 20 的 T790M 產生抗藥突變基因，為解決此問題，Astra Zeneca Pharmaceuticals 研發出新型的 EGFR 阻斷藥物 Tagrisso<sup>®</sup>，經美國 FDA 加速批准，提前三個月於 2016/1/7 上市。

## 成分

Tagrisso<sup>®</sup>的成分是 Osimertinib。

## 作用機轉

Tagrisso<sup>®</sup>是一種口服的、不可逆的、治療晚期非小細胞肺癌的第三代 TKI 類標靶藥物。T790M 突變是表皮生長因子受體(EGFR)突變的非小細胞肺癌(NSCLC)患者使用 EGFR 酪氨酸激酶抑制劑(EGFR-TKI)無效的原因，Tagrisso 可與突變的 EGFR(T790M、L858R 及 exon 19 缺失)不可逆的結合，進而抑制下游的 RAS-RAF-MER-ERK 及 PIK3CA-AKT 通路，最終抑制癌細胞增生。

## 核准適應症

FDA：轉移性非小細胞肺癌（T790M EGFR 突變陽性）

## 建議劑量與用法

每天一次 80mg，飯前飯後均可。

## 副作用：

### 常見

1. 皮膚疾病：皮疹（41%）、皮膚乾燥（31%）、指甲的變化（25%）。
2. 胃腸道：腹瀉（42%）。
3. 血液：淋巴細胞減少（63%）、血小板減少（54%）、貧血（44%）。

### 嚴重

1. 心血管系統：QTc interval 延長。

2. 血液：靜脈血栓栓塞（7%）、低鈉血症（3.4%）、中性粒細胞減少（3.4%）、淋巴細胞減少（3.3%）、血小板減少（1.2%）、貧血（0.2%）。
3. 神經系統：腦出血、腦血管意外（2.7%）、減少心臟射血功能（2.4%）
4. 呼吸系統：肺間質病、肺炎（4%）

**禁忌：**無。

**警告：**骨髓抑制、間質性肺炎、QTc interval 延長、心肌病變、皮膚毒性、胃腸毒性。

**藥物交互作用：**

1. 強 CYP3A inhibitor：盡量避免同時給藥(如抗真菌藥 Itraconazole、抗病毒藥 Ritonavir 等)因為可能增加 Tagrisso 血中濃度。
2. 強 CYP3A inducer：盡量避免同時給藥(如 Rifamicin、Pheytain 等)，因為可能降低 Tagrisso 血中濃度。

**使用於特殊族群：**

腎功能不全：

1. CrCl 30~89 mL/min：不需要調整劑量。
2. CrCl <30 mL/min 及末期腎病：不建議使用。

肝功能不全：

1. 輕度障礙：不需要調整劑量。
2. 中度及重度障礙：不建議使用。

心臟毒性：

不良反應	劑量調整
QTc interval 延長造成危及生命的心律不整	永久停用
無症狀的 LVEF(left ventricular ejections fraction,左心室射血功能)下降值大於 10%或是原本就在 50%以下	先停藥一個月 若改善至基線 LVEF，恢復給藥 如未改善至基線，永久停用
心衰竭	永久停用

### 肺毒性：

間質性肺病/肺炎：永久停用。

### 懷孕：

不能排除造成胎兒危害的可能。

### 哺乳：

不能排除造成嬰兒危害的可能。因此建議服用 Tagrisso<sup>®</sup>期間及服完最後一個劑量的兩周內不要哺乳。

儲存溫度：20-25 度 C。

健保使用規範：為專案進口藥品，需事前審查。

### 結論

晚期肺癌治療發展到現今的第三代標靶藥物，為病人的治療及生活帶來不少改善，Tagrisso<sup>®</sup>的出現替產生 T790M 突變的患者帶來新的用藥選擇，患者只需透過血液檢測或腫瘤組織樣本檢測即可獲知能否使用 Tagrisso<sup>®</sup>，這種診斷方法簡便而易於執行。隨著醫學的發達，已研發出越來越多的治療藥物，希望癌症患者抱持著樂觀的態度，與醫師配合積極接受治療，都有機會延續珍貴的生命！

### 參考資料

1. Tagrisso<sup>®</sup> (Osimertinib)仿單
2. Micromedex

## 前言

藥物誘發肝損傷 Drug-induced liver injury (DILI) 屬非預期的藥理作用造成的肝臟不良反應。雖然在藥物不良反應中較少見，但可能導致黃疸、肝衰竭，甚至死亡。英國有研究指出，急性肝衰竭(acute liver failure ; ALF)有 7-15%是 DILI 造成，突出了該不良反應潛在的嚴重後果。

藥物引致之肝傷害分為可預期型及不可預期型，可預期型為給予足夠高的劑量藥物就會引起肝損傷，例如 Acetaminophen。另一種不可預期型肝損傷較不常見，只針對敏感個體，通常與劑量沒有關係。

除了造成肝損傷的藥物繁多、其表現多元外，缺乏客觀診斷測試也是臨床上面臨的挑戰之一。

## 定義

藥物性肝損傷可透過臨床表現將其分類為三類，如表一。

表一、藥物性肝損傷的類別及定義	
Category of DILI	Defined
Hepatocellular liver injuries	ALT > 2 N or R ≥ 5
Cholestatic liver injuries	ALP > 2 N or R ≤ 2
Mixed liver injuries	ALT > 2 N <u>and</u> An increase in ALP <u>and</u> 2 < R < 5
1. DILI: drug induced liver injury 2. N: normal range 3. $R = (ALT/ULN_{ALT}) \div (ALP/ULN_{ALP})$ , ALT:alanine aminotransferase ; ALP:alkaline phosphatase ; ULN:upper limit of the normal range 4. Data measured together at time of recognition	

## 臨床表徵

DILI 的急性表現可包括無症狀的肝指數異常及全身乏力、發燒、食慾不振、噁心、右上腹部疼痛、黃疸、淺色糞便或深色尿、膽囊炎合併搔癢、表皮脫皮、合併黃疸類似病毒性肝炎之急症和急性肝衰竭，嚴重時甚至影響凝血功能及肝性腦病變和急性肝衰竭。

慢性肝損傷則可能和其慢性肝病相似，如自體免疫性肝炎、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化膽道炎及酒精性肝病變。慢性 DILI 亦可能形成肝纖維化或硬化。

## 危險因子

肝損傷的發生與否及嚴重程度，除了藥物本身的潛在毒性，還受許多因素影響，表二為可能造成肝損傷的變因。

宿主因素	環境因素	與藥物有關的因素
年齡	吸煙	每日劑量
性別	飲酒	新陳代謝
妊娠	感染和發炎	交叉過敏
營養不良		藥物交互作用、多重用藥
肥胖		
糖尿病		
合併症包括潛在的肝臟疾病		
適應症的治療		

造成成人及兒童 DILI 的致病原因不盡相同，在特定藥物中年齡可能有不同敏感性，例如，中樞神經系統和抗微生物的藥物造成的 DILI 在兒童較常見。嬰兒和兒童使用 valproate 較易患肝損傷。

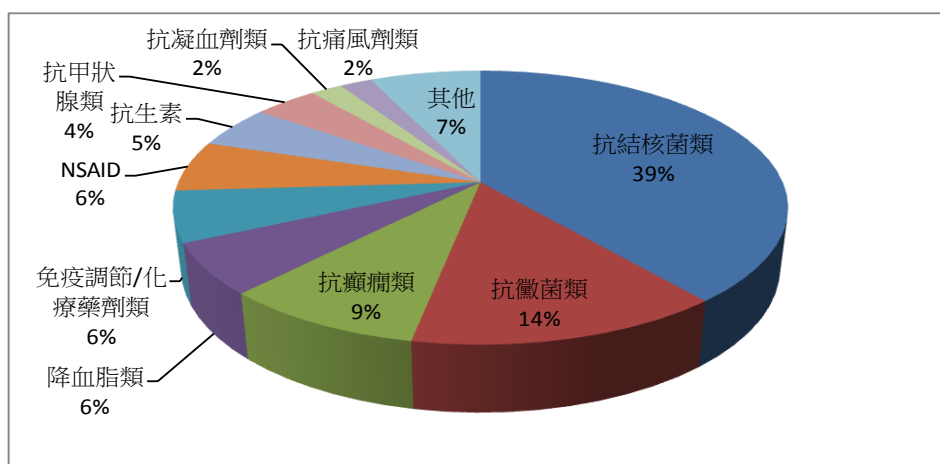
婦女似乎在使用某些藥物有較高的風險造成肝損傷，例如 minocycline, methyldopa, diclofenac, nitrofurantoin, nevirapine，這類造成的慢性肝炎類似自體免疫性肝炎。

酗酒可能讓藥物，例如 Acetaminophen, methotrexate, and isoniazid 造成 DILI 風險增加。

雖然有推測指出 chronic liver diseases (CLD) 患者可能因為降低藥物清除，異常代謝等，更易發生 DILI，但目前還未有足夠數據支持。

### 肝損傷模式及常見藥物

台灣自 1999 年 1 月至 2013 年 6 月底止，藥害救濟申請案，屬於藥物導致肝膽疾患 (hepato-biliary disorder) 不良反應相關者共計有 148 件，疑似藥物引起之肝損傷之藥物類別如圖一，而表三節錄常見造成肝損傷藥物及其引起之肝損傷模式。



圖一、疑似藥物引起之肝損傷之藥物類別

表三、常見引起肝損傷藥物及肝損傷模式

Drugs	Latency	Typical pattern of injury / identifying features
Amoxicillin/ clavulanate	Short to moderate	Cholestatic injury, but can be hepatocellular; DILI onset is frequently detected after drug cessation
Isoniazid	Moderate to long	Acute hepatocellular injury similar to acute viral hepatitis
Trimethoprim/ sulfamethoxazole	Short to moderate	Cholestatic injury, but can be hepatocellular; often with immunoallergic features (e.g., fever, rash, eosinophilia)
Fluoroquinolones	Short	Variable: hepatocellular, cholestatic, or mixed in relatively similar proportions
Phenytoin	Short to moderate	Hepatocellular, mixed, or cholestatic often with immune-allergic features (e.g., fever, rash, eosinophilia)

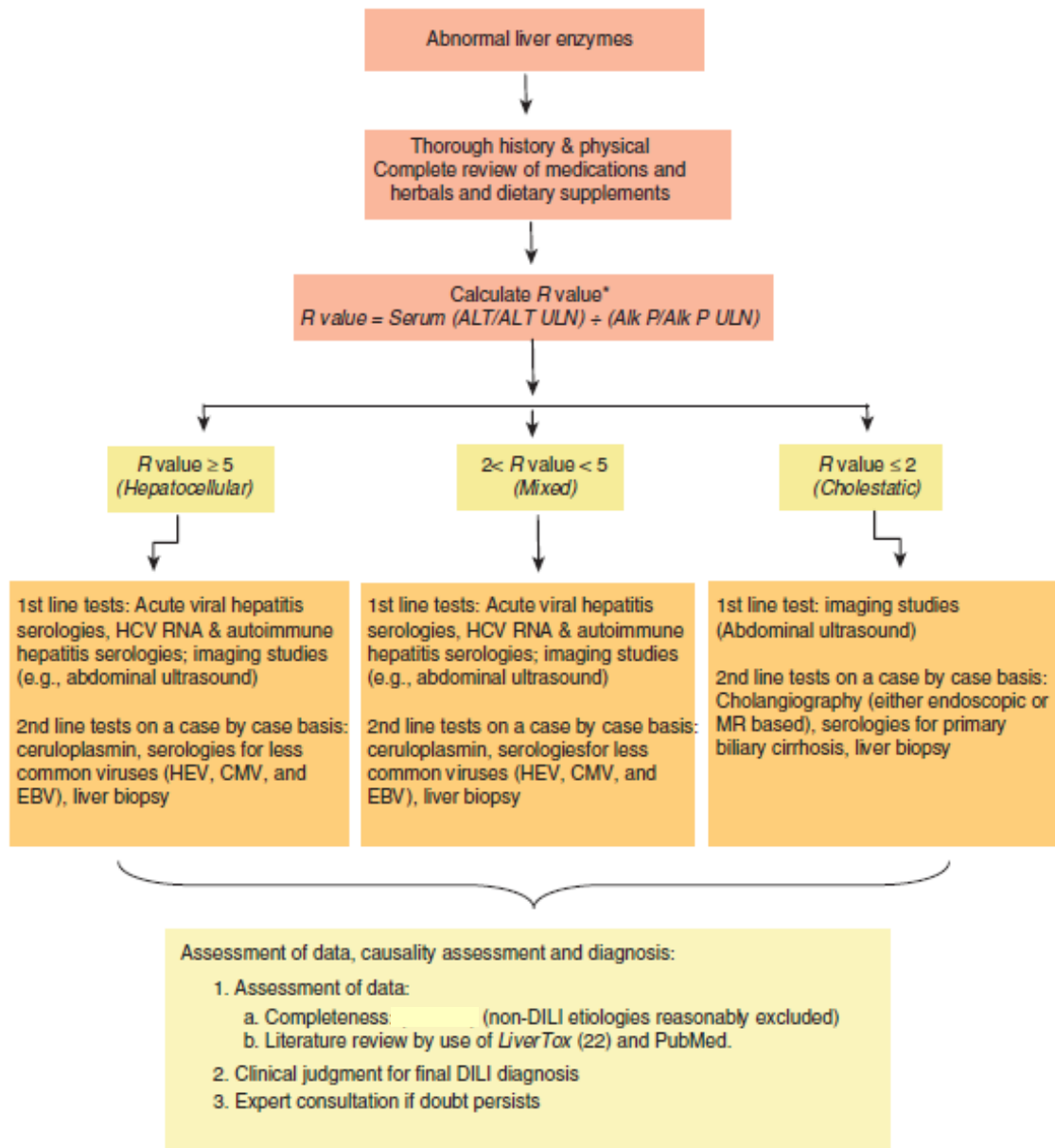
		(anti-convulsant hypersensitivity syndrome)
<i>Valproate</i>	Moderate to long	Hepatocellular
Anti-TNF agents	Moderate to long	Hepatocellular. Can have autoimmune hepatitis features
Azathioprine	Moderate to long	Cholestatic or hepatocellular, but can present with portal hypertension (veno-occlusive disease, nodular regenerative hyperplasia)
Methotrexate (oral)	Long	Fatty liver, fibrosis
Allopurinol	Short to moderate	Hepatocellular or mixed. Often with immune-allergic features. Granulomas often present on biopsy
Amiodarone (oral)	Moderate to long	Hepatocellular, mixed, or cholestatic. Macrovesicular steatosis and steatohepatitis on biopsy
Androgen-containing steroids	Moderate to long	Cholestatic. Can present with peliosis hepatis, nodular regenerative hyperplasia, or hepatocellular carcinoma
Short=3 - 30 days; moderate=30 - 90 days; long > 90 days.		

### 診斷及因果關係評估

考慮藥物引發肝損傷的可能，需精確的詢問藥物史(成藥、中草藥、口服避孕藥及成癮藥物)、劑量、開始用藥與停藥的時間、發病的時間、臨床的特殊表現，以及血液檢查、肝膽影像、肝切片檢查等數據。

圖二為用來評估可疑的特異性藥物性肝損傷的方法，但 R - value 只是做為一個參考。關於做何種測試、順序還是要依據臨床表現，例如近期前往 HEV 流行區、伴隨症狀〈如腹痛，發熱〉和實驗室檢查時機〈隨著 DILI 的發展 R - value 可能改變〉。





圖二、評估可疑的特異性藥物性肝損傷的方法

目前仍無直接診斷的生物標記，DILI 基本上為一種排除性診斷(diagnosis of exclusion)，也就是說，如何排除其他病因是鑑別此診斷的重要條件。鑑別診斷急性肝細胞損傷包括急性病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、肝缺血性損傷、Budd - Chiari syndrome 和 Wilson' s disease；鑑別慢性肝細胞損傷，則有酒精性肝炎，自身免疫性肝炎，慢性 HBV 等。在大多數的藥物，DILI 在藥物治療的第一年內表現，通常發生於新藥物開始使用 6 個月內。

Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)、Maria and Victorino system 是二個評估因果關係的方式，雖然 RUCAM 的信度不甚理想，且複雜度高，還是被認為

是目前較佳的評估工具，且廣泛的應用。RUCAM 評分系統主要有八個部分，包括發生時間與藥物使用之關聯、停藥後反應、危險因子、年齡、併用藥物、其他非藥物原因如 HBV、HCV 等之排除、藥物肝毒性有關文獻、重新投藥之反應，將各項評分加總後，得分結果有 excluded 〈score ≤ 0〉、unlikely 〈1 - 2〉、possible 〈3 - 5〉、probable 〈6 - 8〉及 highly probable 〈> 8〉，藉此估定藥物與肝傷害之相關性。詳細請見下方圖三。

Criteria	RUCAM						
	Hepatocellular			Cholestatic or mixed			
Enzyme pattern	Initial exposure	Subsequent exposure	Patients	Initial exposure	Subsequent exposure	Patients	
<i>Timing from</i>							
Drug start	5-90 d	1-15 d	+2	5-90 d	1-90d	+2	
	<5, >90 d	>15 d	+1	<5, >90 d	>90 d	+1	
Drug stop	≤15 d	≤15 d	+1	≤30 d	≤30 d	+1	
<b>Course</b>	<b>Difference between peak ALT and ULN value</b>			<b>Difference between peak AP (or bili) and ULN</b>			
After drug stop	Decrease ≥50% in 8 d		+3	Decrease ≥50% in 180 d			+2
	Decrease ≥50% in 30 d		+2	Decrease <50% in 180 d			+1
	Decrease ≥50% in >30 d		0	Persistence or increase or no info.			0
	Decrease <50% in >30 d		-2				
Risk factor	Ethanol: yes		+1	Ethanol or pregnancy: yes			+1
	Ethanol: no		0	Ethanol or pregnancy: no			0
Age (years)	≥50		+1	≥50			+1
	<50		0	<50			0
Other drugs	None or no info.		0	None or no info.			0
	Drug with suggestive timing		-1	Drug with suggestive timing			-1
	Known hepatotoxin w/suggestive timing		-2	Known hepatotoxin w/suggestive timing			-2
	Drug with other evidence for a role (e.g., + rechallenge)		-3	Drug with other evidence for a role (e.g., + rechallenge)			-3
<i>Competing causes</i>							
	All Group I* and IP ruled out		+2	All Group I* and IP ruled out			+2
	All of Group I ruled out		+1	All of Group I ruled out			+1
	4-5 of Group I ruled out		0	4-5 of Group I ruled out			0
	<4 Of Group I ruled out		-2	<4 Of Group I ruled out			-2
	Non-drug cause highly probable		-3	Non-drug cause highly probable			-3
<i>Previous information</i>							
	Reaction in product label		+2	Reaction in product label			+2
	Reaction published; no label		+1	Reaction published; no label			+1
	Reaction unknown		0	Reaction unknown			0
Rechallenge	Positive		+3	Positive			+3
	Compatible		+1	Compatible			+1
	Negative		-2	Negative			-2
	Not done or not interpretable		0	Not done or not interpretable			0

ALT, alanine aminotransferase; AP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; d, day; RUCAM, Roussel Uclaf Causality Assessment Method; ULN, upper limit of normal.  
 \*Group I: HAV, HBV, HCV (acute), biliary obstruction, alcoholism, recent hypotension (shock liver).  
 \*Group II: CMV, EBV, herpes virus infection.

圖三、Roussel Uclaf Causality Assessment Method 〈RUCAM〉

如果詢問病史及評估其他病因，仍然存在不確定性，應考慮尋求肝膽腸胃科醫師會診。

## 預後

一般情況下，特質 DILI 的預後不錯，只有約 10% 達到 ALF。在藥物誘發的急性肝功能衰竭患者中，40% 將會因為肝損傷需要肝移植或死亡。藥物誘發的膽汁鬱積患者可能需要數月或長達一年以上他們的肝功能才能恢復正常。膽汁鬱積型(cholestatic)與肝細胞型(hepatocellular)比較起來，鮮少導致死亡，但也較易發展成慢性肝傷害。根據 Hy's Law，急性肝細胞損傷併黃疸的患者有 10% 的肝衰竭和死亡可能性。

在大多數情況下，常見的肝細胞型的肝損傷演變成 ALF 比由於 Acetaminophen 過量造成的 ALF 更慢。除了發展較緩慢，DILI 造成的 ALF 更易有腹水、感染、腎功能不全的併發症。沒有移植的死亡案例主要是因為全身性感染和腦水腫。如果發展成 ALF，自行恢復相當有限。

## 治療及管理

最重要的步驟是，當肝功能指數快速上升或是顯示出肝功能障礙時，懷疑藥物應立即停止使用。之後可給予支持性療法，例如投予抗組織胺可以緩解搔癢症狀。

除了 N-acetylcysteine 可治療 acetaminophen 中毒，目前還沒有特定解毒劑用於治療特異體質 DILI 的 ALF。

肝功能生化檢驗的數據在停藥後應重複檢查，直到變成正常。藥物導致重症急性膽肝損傷出現會增加發展成慢性肝損傷的風險，需要長期仔細追蹤。

抗發炎藥物引起的肝毒性，或是發展成嚴重的過敏性反應時，若停止可疑藥物後 3 個月，肝功能並未明顯改善，又或者前 6 個月症狀持續惡化時可投予類固醇。

顯著的膽汁鬱積反應，可投予 ursodeoxycholic acid(Genurso<sup>®</sup>, 健膽舒)但此種方式缺乏明確的醫學證據。(類固醇療法及 ursodeoxycholic acid 在文獻並無明確的證實)

雖然並不適用於所有藥物，但最好避免再使用疑似引起肝毒性之藥物，有可能造成比初回更嚴重的，甚至是致命的反應，即使第一次的反應是相對溫和的。

## 結語

診斷藥物引起之肝損傷需要大量資訊，因此如何預防也甚為重要，除了給予高風險藥物要定期監測肝功能外，用藥指導也應教導民眾出現哪些不適需告知醫療人員，例如服用抗結核藥物的病患，有食慾不振、噁心、嘔吐、腹痛的症狀，可以主動紀錄日期及症狀供醫療人員參考，建立良好的藥物不良反應回報。

## 參考文獻

1. Abboud G, Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Drug Saf* 2007; 30(4): 277-94.
2. Alfirevic A, Pirmohamed M. Predictive genetic testing for drug-induced liver injury: considerations of clinical utility. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92:376-380.
3. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol.* 2014
4. Chih LH; Drug-induced liver injury in Taiwan — drug injury relief foundation database; *The Journal of Taiwan pharmacy* Vol.30 No.2 Jun. 30 2014
5. Daly AK, Donaldson PB, Bhatnagar P, et al; DILIGEN Study; International SAE Consortium. HLA-B\*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet.* 2009;41:816-819.
6. Guruprasad PA; Drug-induced liver injury. 2015 Elsevier Ltd.
7. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:95-106.



## 前言

### 什麼是心房顫動 Atrial Fibrillation(AF)？

心房顫動是心律不整的一種，是心臟由於電氣傳導異常導致心房迅速而不規則的跳動。心房顫動會導致血液流過心臟產生淤滯，進而形成血栓，這些血栓若隨血流飄散，將導致缺血性中風或全身性栓塞。

### 為什麼要服用抗凝血藥？

心房顫動的發生率，隨著年齡增加而提高。更重要的是，心房顫動會增加缺血性中風的發生率高達五倍。相對的，服用抗凝血劑則可以減少六成的缺血性中風。因此，在栓塞風險性高的病人，除了控制危險因子如高血壓、高血脂等之外，抗凝血劑的使用相當重要。

隨著 2013 年發表指引以來，陸續有多項研究資料出現，所以歐洲心臟節律協會決定更新並平衡這些治療指引。表一總結了建議針對新型口服抗凝血藥 NOACs(non-VKA oral anticoagulants)，是否適合各種不同類型心房顫動的病人

表一、不同類型心房顫動病人是否適用新型口服抗凝血藥統整表		
	適用	禁忌
機械性瓣膜		✓
中度到嚴重的二尖瓣狹窄		✓
輕度到中度其他原發瓣膜性疾病	✓	
嚴重主動脈狹窄	✓(資料有限，大部分都有介入使用)	
人工心瓣膜	✓(術後前三個月除外)	
更換二尖瓣膜	✓(術後前三到六個月除外)	
心臟主動脈瓣成形術及 經導管置換心臟主動脈瓣膜手術	✓(但沒有預期的資料，可能需要併 用一到兩種抗凝血藥；考慮有出血 的危險性)	
阻塞性肥厚心肌症	✓(但沒有預期的資料)	

在最新版指引中，納入第四個 NOACs，Edoxaban，使用劑量為 60 mg QD

指引中指出，若要轉換 VKA(vitamin K antagonist)療法為新型抗凝血藥，當 INR 低於某數值時即可開始使用 NOACs：

藥品名稱	INR 數值
Rivaroxaban	INR 低於「3」時
Edoxaban	INR 低於「2.5」時
Apixaban	INR 低於「2」時
Dabigatran	

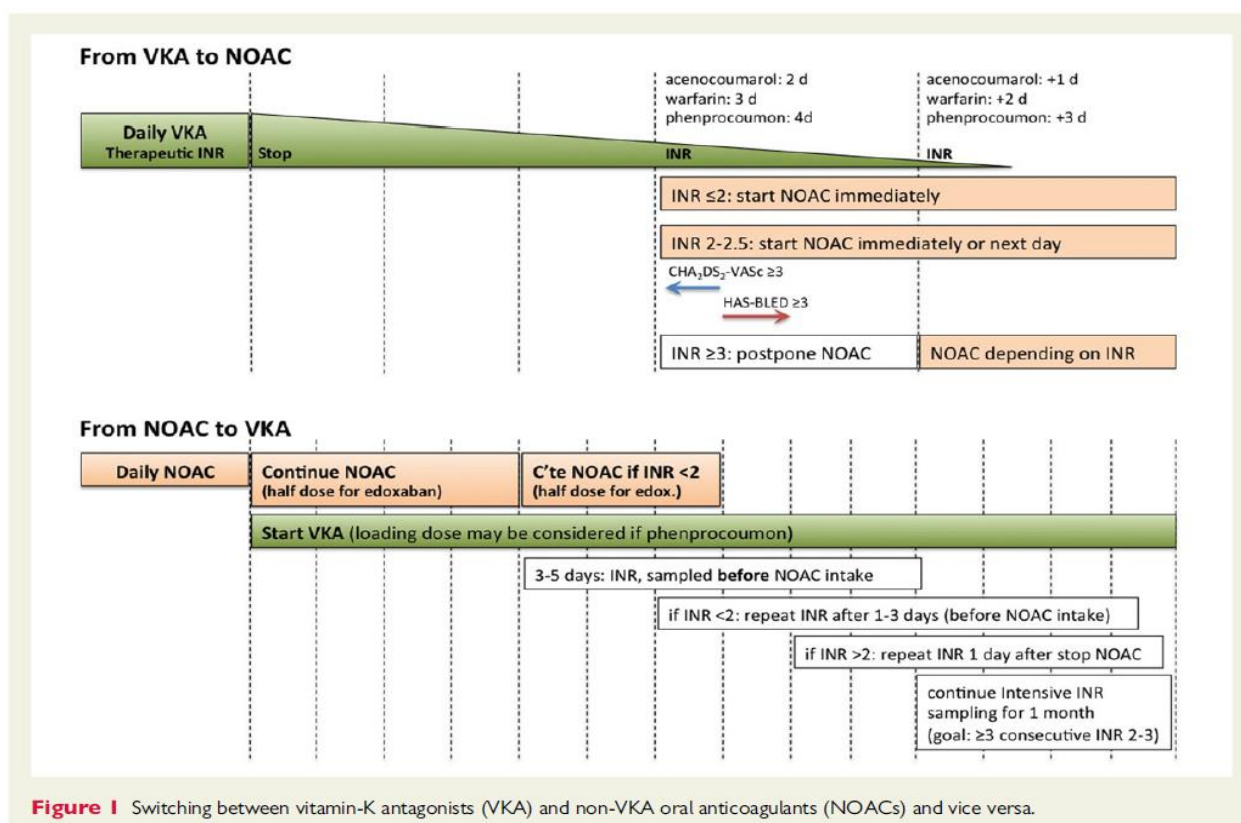


Figure 1 Switching between vitamin-K antagonists (VKA) and non-VKA oral anticoagulants (NOACs) and vice versa.

圖一、VKA 和 NOACs 之間的轉換(一條虛線代表一天)

### 需監控病人的 INR 情況

例如要從 VKA(Warfarin)轉換為 NOAC，需停藥三天後監測 INR，若小於等於 2，則可以開始使用 NOAC，若 INR 為 2-2.5 則可以開始或隔天再開始 NOAC 的使用；若 INR 大於三則暫緩 NOAC。待兩天後再依照病人 INR 的情況決定是否開始使用 NOAC

若要從 NOACs 轉換成 VKA，在一開始幾天則可以併用，並在服用 NOAC 之前測 INR，再轉換的數天至一個月內嚴密監控 INR。

表二、藥品交互作用(列出交互作用的原因，並且使用顏色標注提示；紅色代表會增加抗凝血藥的血中濃度為禁忌；橘色代表必需降低抗凝血藥劑量；黃色代表需要考慮降低劑量；棕色代表會降低抗凝血藥的血中濃度，故亦為禁忌。)

**Table 2 Effect on NOAC plasma levels ('area under the curve, AUC') from drug-drug interactions and clinical factors, and recommendations towards NOAC dose adaptation**

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
<b>Antiarrhythmic drugs:</b>					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12-60%	No PK data <sup>a</sup>	+40%	Minor effect <sup>a</sup> (use with caution if CrCl <50 ml/min)
Digoxin	P-gp competition	No effect	No data yet	No effect	No effect
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect	+40%	No data yet	Minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70-100% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	No PK or PD data: caution	+85% (Reduce NOAC dose by 50%)	Moderate effect but no PK or PD data: caution and try to avoid
Quinidine	P-gp competition	+53%	No data yet	+77% (No dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12-180% (reduce NOAC dose and take simultaneously)	No PK data	+53% (SR) (No dose reduction required by label)	Minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
<b>Other cardiovascular drugs</b>					
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18%	No data yet	No effect	No effect
<b>Antibiotics</b>					
Clarithromycin; Erythromycin	moderate P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+15-20%	No data yet	+90% (reduce NOAC dose by 50%)	+30-54%
Rifampicin <sup>***</sup>	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J 2 inducers	minus 66%	minus 54%	avoid if possible: minus 35%, but with compensatory increase of active metabolites	Up to minus 50%
<b>Antiviral drugs</b>					
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase	No data yet	Up to +153%

Continued



**Table 2 Continued**

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
<b>Fungostatics</b>					
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered)
Itraconazole; Ketoconazole; Posaconazole; Voriconazole;	potent P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140-150% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	+100%	+87-95% (reduce NOAC dose by 50%)	Up to +160%
<b>Immunosuppressive</b>					
Cyclosporin; Tacrolimus	P-gp competition	Not recommended	No data yet	+73%	Extent of increase unknown
<b>Antiphlogistics</b>					
Naproxen	P-gp competition	No data yet	+55%	No effect (but pharmacodynamically increased bleeding time)	No data yet
<b>Antacids</b>					
H2B; PPI; Al-Mg-hydroxide	GI absorption	Minus 12-30%	No effect	No effect	No effect
<b>Others</b>					
Carbamazepine <sup>b</sup> ; Phenobarbital <sup>b</sup> ; Phenytoin <sup>b</sup> ; St John's wort <sup>b</sup>	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J 2 inducers	minus 66%	minus 54%	minus 35%	Up to minus 50%
<b>Other factors:</b>					
Age ≥ 80 years	Increased plasma level		b	d	
Age ≥75 years	Increased plasma level			d	
Weight ≤ 60 kg	Increased plasma level		b		
Renal function	Increased plasma level	See specific dose instructions according to renal function			
Other increased bleeding risk		Pharmacodynamic interactions (antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants); history of GI bleeding; recent surgery on critical organ (brain; eye); thrombocytopenia (e.g. chemotherapy); HAS-BLED ≥3			

橘色所建議的降低劑量為：

藥名	原始劑量	更新劑量
Dabigatran	150mg BID	110mg BID
Rivaroxaban	20mg QD	15mg QD
Apixaban	5mg BID	2.5mg BID



除了藥品交互作用，年齡、體重、腎臟功能等可能影響藥品血漿濃度的因子也都納入表中。

表三、使用 NOACs 的心房顫動病人手術前停藥時間一覽表

**Table 3 Last intake of drug before elective surgical intervention**

	Dabigatran		Apixaban–Edoxaban–Rivaroxaban	
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. $\geq 12$ or 24 h after last intake)				
CrCl $\geq 80$ mL/min	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h
CrCl 50–80 mL/min	$\geq 36$ h	$\geq 72$ h	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h
CrCl 30–50 mL/min <sup>a</sup>	$\geq 48$ h	$\geq 96$ h	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h
CrCl 15–30 mL/min <sup>a</sup>	Not indicated	Not indicated	$\geq 36$ h	$\geq 48$ h
CrCl $< 15$ mL/min		No official indication for use		

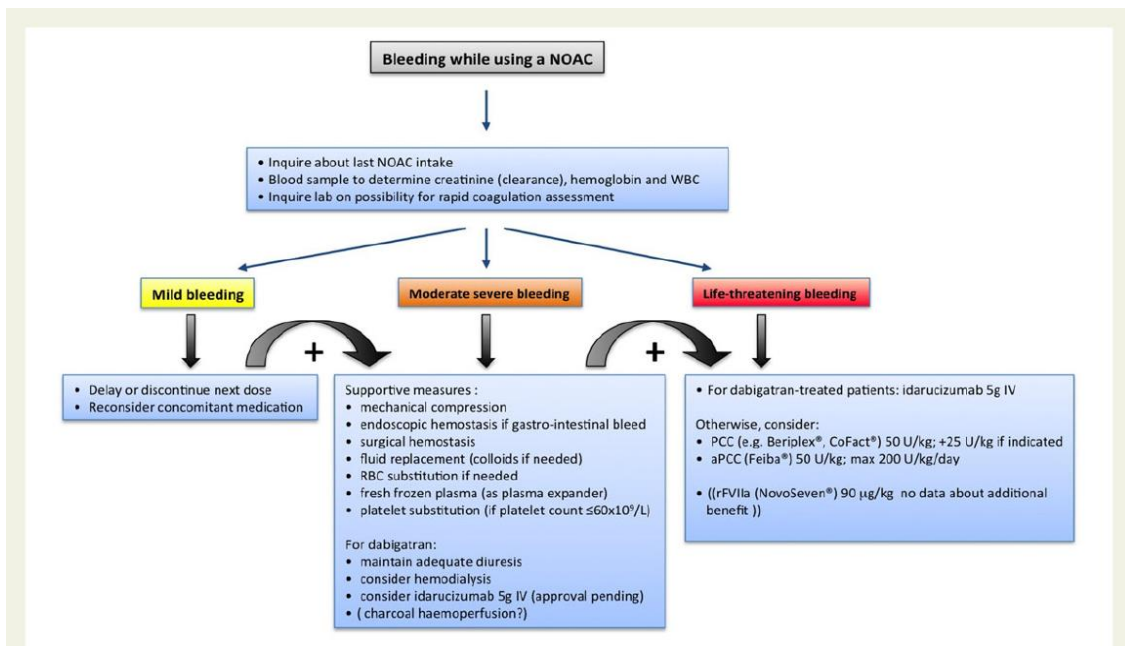
**There is no need for pre-operative bridging with LMWH/UFH**

Bold values deviate from the common stopping rule of  $\geq 24$  h low risk,  $\geq 48$  h high risk.  
 Low risk: with a low frequency of bleeding and/or minor impact of a bleeding; high risk with a high frequency of bleeding and/or important clinical impact.  
 CrCl, creatinine clearance.  
<sup>a</sup>Many of these patients may be on the lower dose of dabigatran (i.e. 110 mg BID) or apixaban (i.e. 2.5 mg BID), or have to be on the lower dose of rivaroxaban (i.e. 15 mg OD) or edoxaban (i.e. 30 mg OD).

在沒有重要出血因子及/或有適當的局部止血可能時，僅需停藥大於 12 小時或 24 小時

其他則需視病人的腎功能及高或低危險因子去作停藥時間的選擇

例如使用 Dabigatran 腎功能正常且為低出血風險的病人，手術前，建議停用 Dabigatran 至少 24 小時。



**Figure 2** Management of bleeding in patients taking NOACs. Possible therapeutic measures in case of minor or severe bleeding in patients on NOAC therapy. Based on van Ryn et al.<sup>34</sup>

圖二、使用 NOACs 出血時的處理

首先要知道病人何時使用過 NOACs，抽血檢驗病人的腎臟功能、血紅素、白血球

1. 若為輕度出血，則暫緩或停止下一個 NOACs 的劑量。並且考慮併用藥物
2. 若為中度出血，支持性治療(機械性止血、內視鏡止血、手術止血、液體的補充、如果病情需要可以考慮輸血、新鮮冷凍血漿、血小板置換術等等)

2.1 在使用 Dabigatran 的情況下：維持適當的利尿、考慮血液透析、考慮使用專一性解毒劑「Idarucizumab」5 gm IV。

3. 若為嚴重出血

3.1 使用 Dabigatran 的病人使用 Idarucizumab 5 gm IV；若為其他則考慮 PCC (Beriplex) 50 U/kg 或 aPCC (Feiba) 50 U/kg IV，最大劑量 200U/Kg/天。

3.2 rFVIIa (NovoSeven) 90 mcg/kg IV 並沒有研究證據顯示有好處。

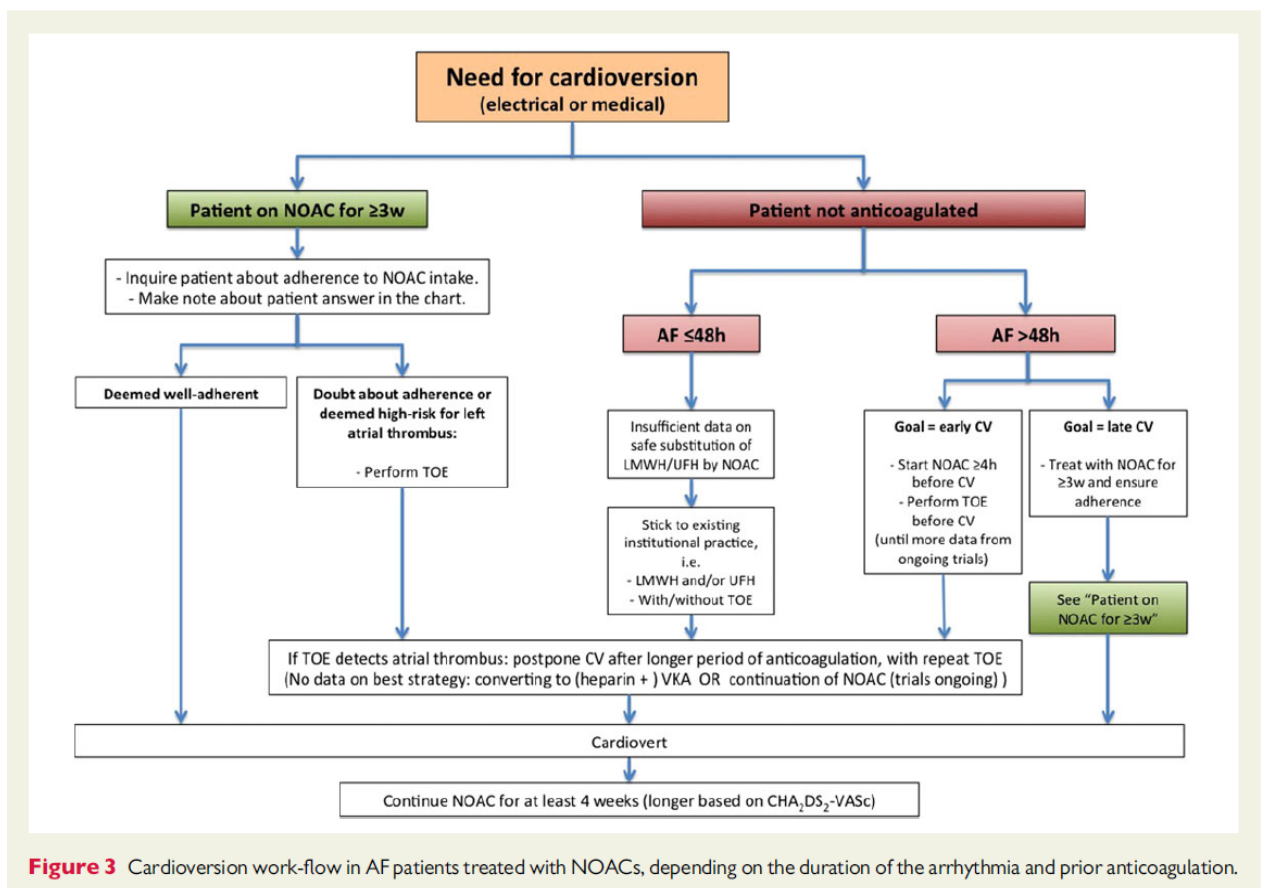


Figure 3 Cardioversion work-flow in AF patients treated with NOACs, depending on the duration of the arrhythmia and prior anticoagulation.

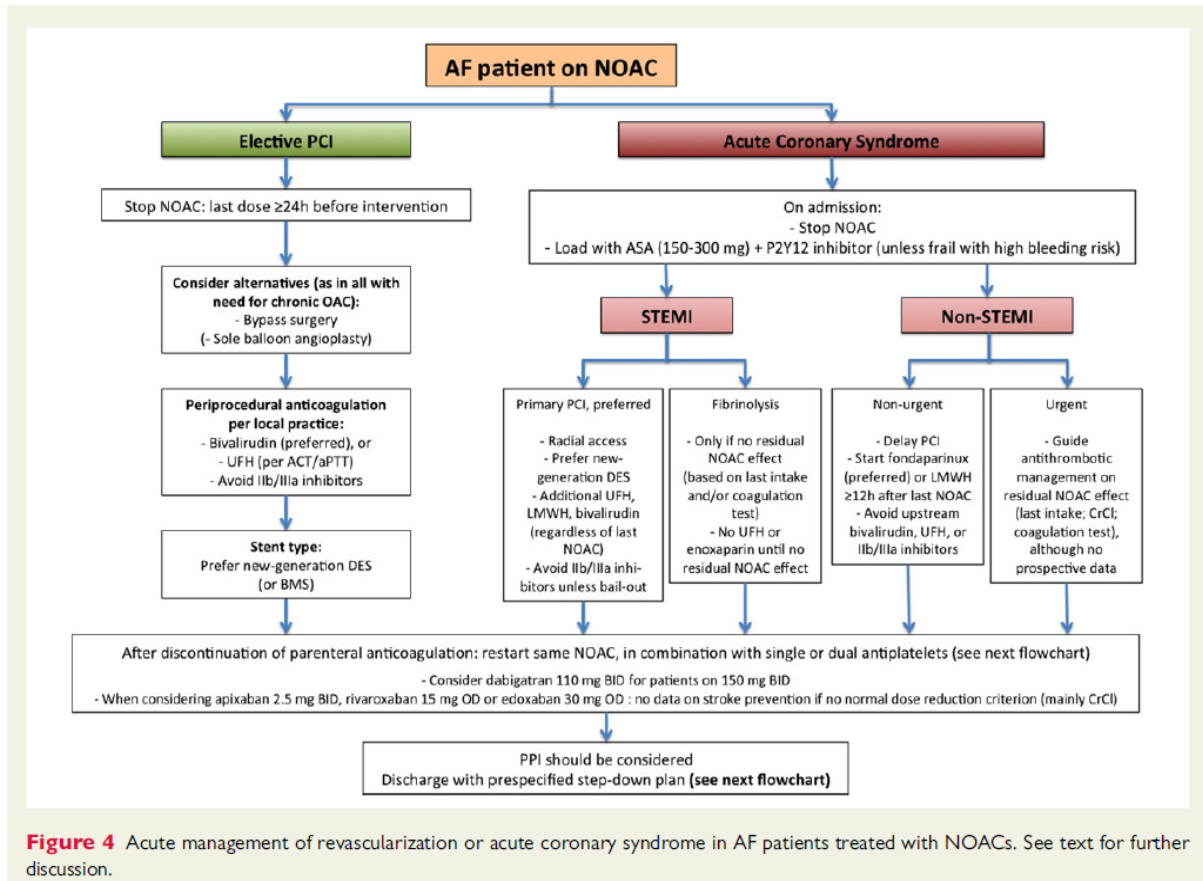
圖三、AF 病人需要心臟復律(Cardioversion)的流程

若病人已經服用 NOAC 大於三周，須詢問病人服用藥物的遵從性

若遵從性良好，即可進行心臟復律，並且再持續使用 NOAC 至少 4 周

若懷疑遵從性，或有左心房血栓的高危險性時，則進行 TOE(Transoesophageal Echocardiogram)，若偵測出有心房栓塞的可能性，延後心臟復律並在使用抗凝血劑一

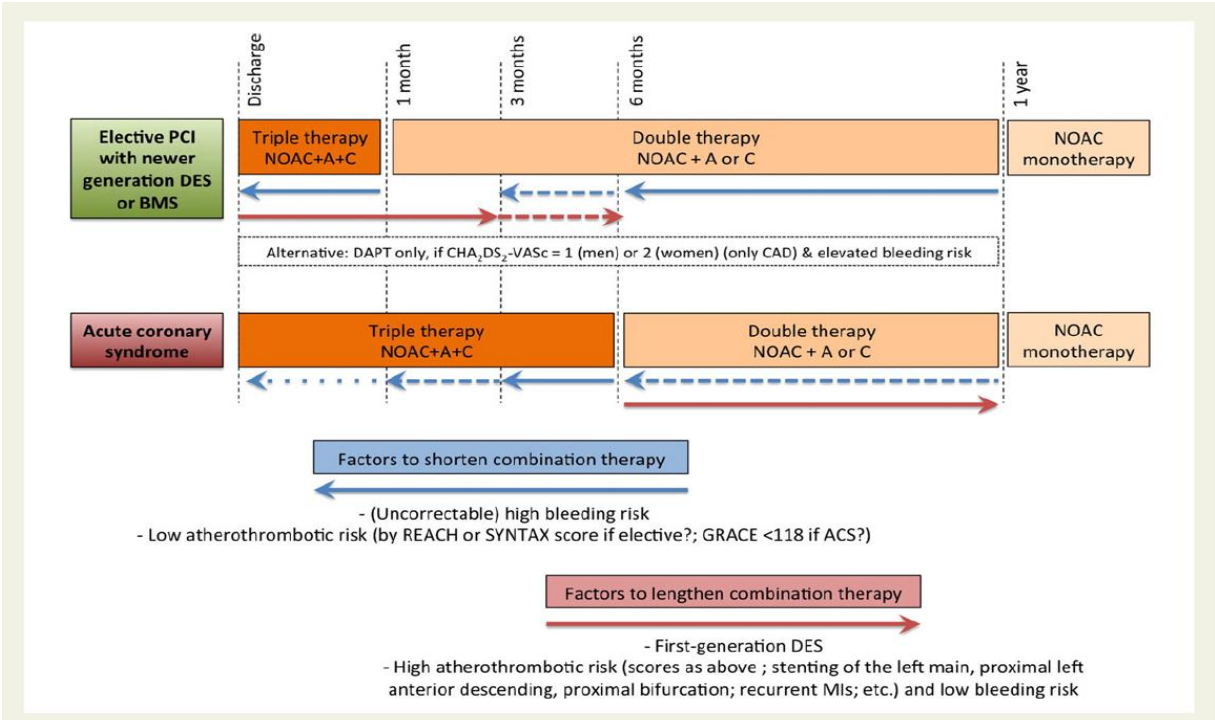
段時間後再進行 TOE，排除疑慮後再進行心臟復律，並且再持續使用 NOACs 至少 4 周。使用 NOACs 的心房顫動合併急性冠心症建議：同時要考慮好幾件事情，包括「栓塞風險 (包括腦中風、心肌梗塞兩種風險)」、「出血風險」、「心導管介入置放支架類型」等。



**Figure 4** Acute management of revascularization or acute coronary syndrome in AF patients treated with NOACs. See text for further discussion.

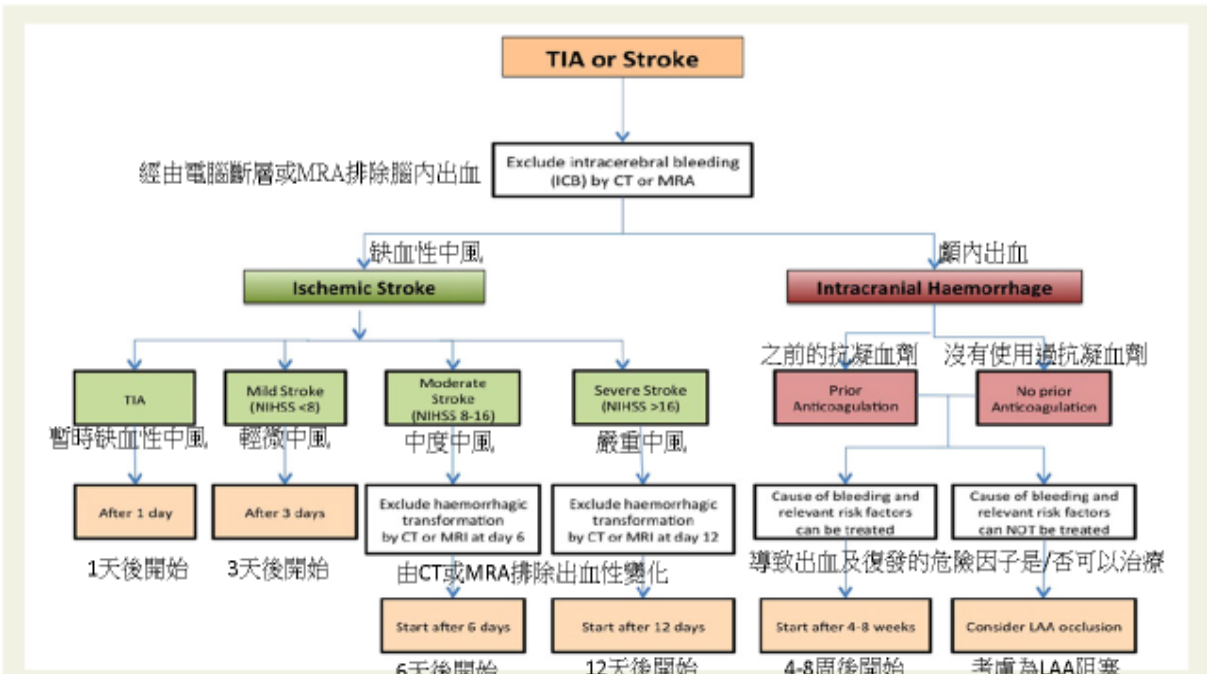
圖四、有心房纖維顫動的病人，有冠心疾病時，該如何使用抗凝血藥物。

不論是要進行 PCI(Percutaneous Coronary Intervention 經皮冠狀動脈介入治療)，或是急性的冠心疾病，首要都是停用 NOACs。



**Figure 5** Default scenarios and criteria for adaptation for long-term treatment of patients on NOAC therapy after revascularization or acute coronary syndrome. There are innumerable possible variations on this global theme, as discussed in the text. Patient characteristics and institutional practices should be taken into account to individualize the approach. This figure wants to create a 'backbone' as guidance for such tailored approaches. A: aspirin 75–100 mg OD; C: clopidogrel 75 mg OD.

圖五、以急性冠心症為例，指引建議三重療法 (triple therapy) 治療三個月，之後拿掉 A (aspirin) 或 C (clopidogrel)，一年後再考慮停掉所有抗血小板藥品，只留 NOACs。



**Figure 6** Flowchart for the initiation or re-initiation of anticoagulation after transient ischaemic attack (TIA)/stroke or intracerebral haemorrhage.

圖六、暫時缺血性中風(TIA)/中風或顱內出血的抗凝血劑的使用時程

## 參考資料

1. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary—Revision 1. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehw058
2. The New England Journal of Stupid. [臨床藥學] 歐洲心臟節律學會更新新型口服抗凝血藥品指引|.Online <http://jerry1jw.blogspot.tw/2016/06/updated-european-heart-rhythm.html>

藥劑部 105 年 4 月-105 年 6 月藥品異動

通告主旨：藥品異動

通告事由：因藥品缺貨、停產或回收，經附醫、萬芳、雙和醫聯合藥委會決議通過取代藥品

異動藥品名稱 (院內代碼)	取代藥品名稱 (院內代碼)	藥品適應症及藥品相關資訊
Cibacen 5mg (Benazepril hydrochloride) (OCIB)	Acertil 4mg (Perindopril) (OACE)	1. 適應症：高血壓，充血性心臟衰竭。對於有心肌梗塞及/或血管重建病史的病人，併用傳統心絞痛治療藥物，可以降低心臟事件的危險。 2.本品項成份為：Perindopril，4 mg/Tab。 3.本品項為不同成分、不同劑量取代。
MetroGel 0.75% 15g/Tube (Metronidazole)	METROGEL 0.75% 30g/Tube (Metronidazole) (TMET30)	1. 適應症：因酒渣鼻引起發炎性丘疹、膿疱及紅腫。 2.本品項成份為：Metronidazole 0.75%，30g/Tube。 3.本品項為同成分、同劑量、不同包裝量取代。
TEMAZO 100mg (Temozolomide) (OTEMA100)	TAMOS 100mg (Temozolomide) (OTAMO100)	1. 適應症：新診斷的多形神經膠母細胞瘤，與放射治療同步進行，然後作為輔助性治療。給予標準治療後復發性或惡化之惡性神經膠質瘤，例如多形神經膠母細胞瘤或退行性星狀細胞瘤。 2.本品項成份為：Temozolomide，100mg/cap。 3.本品項為同成分、同劑量取代。
Temazo 20mg (Temozolomide) (OTEMA20)	TAMOS 20mg (Temozolomide) (OTAMO20)	1. 適應症：新診斷的多形神經膠母細胞瘤，與放射治療同步進行，然後作為輔助性治療。給予標準治療後復發性或惡化之惡性神經膠質瘤，例如多形神經膠母細胞瘤或退行性星狀細胞瘤。 2.本品項成份為：Temozolomide，20mg/cap。 3.本品項為同成分、同劑量取代。
Astomin 10mg (Dimemorfan phosphate) (OAST)	Eufan 10mg (Dimemorfan phosphate) (OEUF)	1. 適應症：下列疾患所引起咳嗽鎮咳：上氣道炎、急性支氣管炎、矽肺、慢性支氣管炎。 2.本品項成份為：Dimemorfan phosphate，10 mg/tab。 3.本品項為同成分、同劑量取代。



Chef 1g/vial (Ceftriaxone) (ICHE)	CefTRIaxone 1g (Ceftriaxone) (ICEFT)	1. 適應症：葡萄球菌、鏈球菌、肺炎雙球菌、腦膜炎球菌及其他具有感受性細菌引起之感染症。 2. 本品項成份為：Ceftriaxone，1g/vial。 3. 本品項為同成分、同劑量取代。
Yutopar 50mg/5mL/amp (Ritodrine) (IYUT)	ANPO inj. 50mg/5mL/amp (Ritodrine) (IANP)	1. 適應症：預防早產、流產。 2. 本品項成份為：Ritodrine，50mg/5mL/amp。 3. 本品項為同成分、同劑量取代。
RASITOL INJ.20mg/2mL/amp (Furosemide) (IRAS)	Furseamide inj. 20mg/2mL/amp (Furosemide) (IFUR)	1. 適應症：利尿、高血壓、急性肺水腫。 2. 本品項成份為：Furosemide 20mg/2mL/amp。 3. 本品項為同成分、同劑量取代。
Rasitol 40mg (Furosemide) (ORAS)	Furide 40mg (Furosemide) (OFUR)	1. 適應症：利尿、高血壓。 2. 本品項成份為：Furosemide，40mg/tab。 3. 本品項為同成分、同劑量取代。
Pilian 4 mg (Cyproheptadine HCl) (OPIL)	Cyproh 4mg tab (Cyproheptadine HCl) (OCYP)	1. 適應症：過敏性疾患如皮膚炎、鼻炎、蕁麻疹、搔癢症、枯草熱、藥物過敏症。 2. 本品項成份為：Cyproheptadine HCl，4mg/tab。 3. 本品項為同成分、同劑量取代。
Dotarem 20mL/bot (IDOTA)	Gadovist 1.0 7.5mL/Syri. (IGAD)	1. 適應症：顯影劑。 2. 本品項成份為：Gadobutrol，7.5mL/Syri。 3. 本品項為不同成分、不同劑量取代。
Xylocaine★2% 100mg/5mL/amp (Lidocaine) (IXYL2)	Lidocaine★2% 100mg/5mL/amp(Lidocaine) (ILID2)	1. 適應症：心室性不整律之急性治療 2. 本品項成份為：Lidocaine 100mg/5mL/amp。 3. 本品項為同成分、同劑量取代。
MECObal 0.5mg/1mL/amp (Mecobalamine) (IMEC)	B-red 1mg/1mL/amp (Hydroxocobalamin Acetate) (IBRED)	1. 適應症：惡性貧血、巨赤芽球性貧血、寄生蟲性貧血、營養性大紅血球性貧血、妊娠性貧血、具有神經合併症之惡性貧血、維他命B12缺乏症。 2. 本品項成份為：Hydroxocobalamin Acetate，1mg/1mL/amp。 3. 本品項為同成分、不同劑量取代。
Baclospas Tablets 5mg (Baclofen) (OBAC)	Befon 5mg (Baclofen) (OBEF)	1. 適應症：限於脊髓和大腦疾病或損傷引起的肌肉痙攣。 2. 本品項成份為：Baclofen，5mg/tab。 3. 本品項為同成分、同劑量取代。

通告主旨：藥品異動

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過取代藥品

異動藥品名稱 (院內代碼)	取代藥品名稱 (院內代碼)	藥品適應症及藥品相關資訊
Clopidogrel Sandoz 75mg (Clopidogrel) (OCLOPI)	Clopidogrel ALVOGEN 75mg (Clopidogrel) (OCLO-1)	1. 適應症：降低近期發生中風、心肌梗塞或周邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人之粥狀動脈栓塞事件(如:心肌梗塞、中風或其他因血管病變引起的死亡)的發生。與ASPIRIN併用降低非ST段上升之急性冠心病(不穩定性心絞痛和非Q波型心肌梗塞)病人(包括經皮冠狀動脈介入性治療後放置支架的患者)之粥狀動脈栓塞事件。與ASPIRIN併用可用於以內科治療的ST段上升之急性心肌梗塞病人。 2.本品項成份為：Clopidogrel，75 mg/Tab。 3.本品項為同成分、同劑量取代。
Actein 200mg (Acetylcysteine) (OACT)	ACTein 600 mg (Acetylcysteine) (OACT600)	1. 適應症：減少呼吸道粘膜分泌的粘稠性、蓄意或偶發之ACETAMINOPHEN中毒之解毒劑。 2.本品項成份為：Acetylcysteine，600mg/tab，發泡錠。 3.本品項為同成分、不同劑量取代。
KETO INJ 30mg/1mL/amp (Ketorolac) (IKETO)	Laston Inj 30mg/1mL/amp (Ketorolac) (ILAST)	1. 適應症：短期(≤5天)使用於緩解無法口服之病人之中重度急性疼痛，通常使用於手術後。 2.本品項成分為：Ketorolac，30mg/1mL/amp。 3.本品項為同成分、同劑量取代。
Petho S.C 10mg (Pipethanate Ethobromide) (OPET)	Buscopan 10 mg (Hyoscine-N- butylbromide) (OBUS)	1. 適應症：胃腸痙攣及運動亢進、膽管痙攣及其運動障礙、尿路痙攣、女性生殖器之痙攣症狀。 2.本品項成分為：Hyoscine-N-butylbromide，10 mg/tab。 3.本品項為不同成分、不同劑量取代。
LACTUL SYRUP(Lactulose) (LLACT)	Duphalac (Lactulose) (LDUPH)	1. 適應症：患病期慢性便秘、門系肝腦病變(portal systemic encephalopathy)、肝昏迷前期(hepatic precoma)、肝昏迷(hepatic coma)。 2.本品項成分為：Lactulose，666mg/mL、300mL/bot。 3.本品項為同成分、同劑量取代。
Bonviva 3mg/3mL/PFS (Ibandronic acid) (IBON)	KeyBone 3mg/3mL/PFS (Ibandronic acid) (IKEYB)	1. 適應症：用於治療停經後婦女之骨質疏鬆症(BMD TSCORE < -2.5 SD)，以減少脊椎骨骨折。 2.本品項成分為：Ibandronic acid，3mg/3mL/syri。



		3.本品項為同成分、同劑量取代。
Niflec powder (LNIF)	Klean-prep powder (OKLE)	1. 適應症：腸道檢查、手術前淨腸。 2.本品項成分為：(NaHCO <sub>3</sub> 1.685g, KCl 0.7425g, NaCl 1.465g, Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 5.685g, PEG3350 59g)/pk。 3.本品項為不同成分、不同劑量取代。

通告主旨：新進藥品

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過為常備藥品

藥品名稱 (院內代碼)	藥品相關資訊
Mirvaso 30g gel (Brimonidine Tartrate) (TMIRV)	1. 適應症：適用於成人病患，作為酒糟鼻臉部紅斑的症狀治療。 2.本品項成分為：Brimonidine Tartrate，3mg/g，30g/tube。

通告主旨：新進藥品

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過為緊急採購藥品

藥品名稱 (院內代碼)	藥品相關資訊
Ofev Soft Cap. 150mg (Nintedanib) (OOFE)	1. 適應症：特發性肺纖維化(idiopathic pulmonary fibrosis) 2.本品項成份為：Nintedanib ethanesulfonate，150mg/cap。 3.此藥為"緊急採購藥"，開立此藥前，請先向藥品管理組(分機:8432)確認有無提出"事前緊急採購"申請!!
Striverdi Respimat (Olodaterol) (TSTR)	1. 適應症：慢性阻塞性肺疾(COPD)之長期維持治療 2.本品項成份為：Olodaterol，2.5mcg/puff；60puffs/pack。 3.此藥為"緊急採購藥"，開立此藥前，請先向藥品管理組(分機:8432)確認有無提出"事前緊急採購"申請!!
Cexitin 1g/vial (Cefoxitin) (ICEX)	1. 適應症：葡萄球菌、鏈球菌、肺炎雙球菌、腦膜炎球菌及其他具有感受性細菌引起之感染症。 2.本品項成份為：Cefoxitin，1g/vial。 3.此藥為"緊急採購藥"，開立此藥前，請先向藥品管理組(分機:8432)確認有無提出"事前緊急採購"申請!!
Sovaldi 400mg (Sofosbuvir) (OSOVA)	1. 適應症：Sovaldi與其他藥物併用可以治療成人慢性C型肝炎 2.本品項成份為：Sofosbuvir，400mg/tab。 3.此藥為"緊急採購藥"，開立此藥前，請先向藥品管理組(分機:8432)確認有無提出"事前緊急採購"申請!!
Harvoni (Ledipasvir/Sofosbuvir) (OHARV)	1. 適應症：適用於治療成人的慢性C型肝炎基因型1感染症 2.本品項成份為：(Ledipasvir 90mg+ Sofosbuvir

	<p>400mg)/tab。</p> <p>3.此藥為"緊急採購藥"，開立此藥前，請先向藥品管理組(分機:8432)確認有無提出"事前緊急採購"申請!!</p>
<p>Pexeda★◎ 100mg (Pemetrexed) (IPEX100)</p> <p>Pexeda★◎ 500mg (Pemetrexed) (IPEX500)</p>	<p>1. 適應症：(1)併用cisplatin是治療局部晚期或轉移性非小細胞癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之第一線化療用藥。(2)單一藥物是局部晚期或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)病人接受4個週期含鉑藥物的第一線化療後疾病並未惡化之維持療法。(3)單一藥物是治療局部或轉移性非小細胞肺癌(顯著鱗狀細胞組織型除外)之第二線治療用藥。(4)與cisplatin併用於治療惡性肋膜間質細胞瘤</p> <p>2.此藥為"緊急採購藥"，開立此藥前，請先向藥品管理組(分機:8432)確認有無提出"事前緊急採購"申請!!</p>