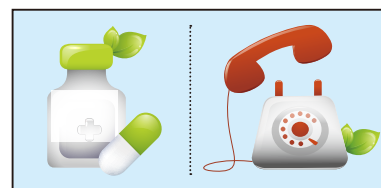


臺中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



(04)23592525

發行人：許惠恒 總編輯：吳明芬
編輯：陳秀美、顏志和、朱裕文、黃乃紘、陳秀菊
地址：台中市西屯區臺灣大道四段 1650 號 藥學部
網址：<http://www.vghtc.gov.tw/>
電子信箱：phar@vghtc.gov.tw
創刊日期：八十三年一月二十日

第二期

專題報導

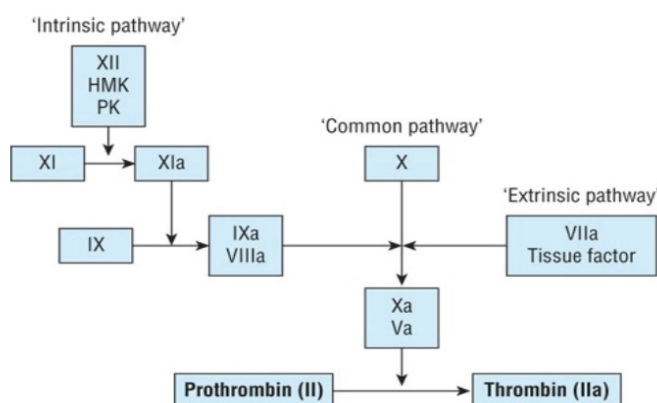
A 型血友病藥物治療之新進展

黃乃紘 藥師

前言

血友病 (Hemophilia) 是一種異常出血疾病。當正常生理機轉於受傷情況下，除了血小板凝集率先幫助止血外，體內會啟動凝血機制加強止血效果，其中凝血機制又分成內在路徑 (intrinsic pathway) 與外在路徑 (extrinsic pathway)，內

在路徑需要第十二、十一、九、八凝血因子參與，而外在路徑則需第七凝血因子參與，此兩條路徑最後皆會經由第十凝血因子活化，驅使 prothrombin 轉化成 thrombin，進一步使 fibrinogen 轉化成 fibrin，最終形成凝血¹ (圖一)。當凝血過程中缺乏了某種特定凝血因子，則會導致異常出血情形，即稱之為血友病。



Source: J.T. DiPiro, R.L. Talbert, G.C. Yee, G.R. Matzke, B.G. Wells, L.M. Posey: Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10th Edition, www.accesspharmacy.com

圖 1. 人體凝血機制路徑圖

血友病成因可分成先天性及後天性，先天性血友病多是由於基因導致，依據所缺乏凝血因子的不同，可分為缺乏第八凝血因子 (factor VIII) 的 A 型血友病，缺乏第九凝血因子 (factor IX) 的 B 型血友病及缺乏第十一凝血因子 (factor XI) 的 C 型血友病。

A 型血友病為 X 染色體性聯遺傳疾病，男性因僅有一條 X 染色體，故 A 型血友病患者有 9 成為男性。在流行病學分析中，每 4,000-5,000 個男嬰中有一位 A 型血友病患者；每 15,000-30,000 個男嬰中有一位 B 型血友病患者；而 C 型血友病則更加稀少，較好發於猶太種族。另外後天因素造成的血友病則是每 100 萬人中有 1-3 名患者，A 型血友病發生比例通常較其他類型高且疾病嚴重度也較為嚴重²。截至 2021 年 7 月為止，全民健康保險重大傷病證明有效領證統計表中，遺傳性凝血因子缺乏 (血友病) 共有 1612 位，其中 A 型血友病患者占了 8 成。

臨床症狀與評估指標

血友病患在全身皆可能發現出血情形，特別常見於關節 (如膝、肘) 以及大肌肉群，當同個關節在 6 個月期間有 3 次以上自發性出血，即稱做 target joint，是評估血友病控制是否良好的重要指標。而另一重要評估指標則是可檢測病患體內的凝血因子濃度，當凝血因子濃度小於正常值的 1% (亦即 $< 1 \text{ IU/dL}$ 或 0.01 IU/mL)，屬嚴重度高，容易有自發性出血情形。凝血因子濃度介於正常值的 1-5% (亦即 $\geq 0.01 \sim \leq 0.05 \text{ IU/mL}$)，屬中度嚴重，偶而有自發性出血，受到創傷及手

術時凝血時間會延長。凝血因子濃度大於正常值的 5% 至小於 40% (亦即 $\geq 0.05 \sim < 0.4 \text{ IU/mL}$)，屬輕度則較少發生自發性出血。依據世界血友病聯盟指引，治療血友病的目標是希望將病人凝血因子濃度控制在至少超過正常值的 1%³。

治療

A 型血友病治療，可分為出血時處置及預防性治療，由於預防性治療已被證實可大幅降低關節出血頻率，預防關節因反覆出血造成的變形、失能，目前指引將預防性治療列為血友病治療的主要方向。而無論是出血時緊急處置或預防治療，兩者共通點都需要給予病人第八凝血因子補充，凝血因子給藥劑量的計算方法為患者體重乘以希望提高的凝血因子濃度 (IU/dL)，再乘以 0.5，傳統的凝血因子製劑皆需以緩慢地靜脈輸注方式給藥。成年人的注射速度不超過每分鐘 3 毫升，幼童的注射速度則為不超過每分鐘 100 單位，或依照產品仿單的說明給予注射。

凝血因子製劑

早期的凝血因子來源主要為人類冷凍血漿 (fresh frozen plasma, FFP)、冷凍沉澱品 (cryoprecipitate) 及人類血漿濃縮純化製劑 (plasma-derived concentrates)，由於消毒與檢驗技術限制，此類製劑有可能殘留 B 型肝炎、C 型肝炎及愛滋等病毒，接受治療的病患存在著感染風險，而自 1992 年第一個基因重組 (recombinant concentrates) 藥品上市後，凝血因子來源不再受限於血漿的供應，且可避免感染的風險，故現今常見的血友病用藥，多為基因重組製劑。

基因重組第八凝血因子 (recombinant human factor VIII)

基因重組第八凝血因子製劑已發展至第四代 4，主要的差異為培養細胞株來源不同及是否有使用病毒去活化技術。介紹如下：第一代：由動物細胞株培養，人類白蛋白 (albumin) 做為穩定劑，仍有可能有病毒暴露風險，如 Recombinate。第二代：由動物細胞株培養，蔗糖做為穩定劑，如 Kogenate-FS、ReFacto。第三代：由動物細胞株培養，無人類或動物蛋白且經病毒去活化處理，如 Advate、Kovaltry、Novoeight、Xyntha。第四代：由人類細胞株培養，無人類或動物蛋白，如：Eloctate、Nuwiq。

預防性治療必須持續輸注使凝血因子濃度控制在至少超過正常值 1%，而過去開發的凝血因子製劑與生理的第八凝血因子相同，其半衰期多半介於 12 小時上下，稱為標準半衰期第八凝血因子 (standard half-life (SHL) recombinant factor VIII (rFVIII))；病人需要每週以靜脈注射方式施打 2-3 次，除了給藥頻繁，找不到血管注射以及注射疼痛都是血友病病人接受治療時難以克服的關卡。

近年來，由於醫藥科技的進步，使得凝血因子製劑開始有了增加半衰期的可能性。凝血因子製劑具備長效作用的技術有以下 3 種：(1)Factor VIII-Fc fusion：利用 Fc 融合技術使重組之第八凝血因子 rFVIII 與人體免疫球蛋白 IgG1 Fc 部位共價連結，藉由人類 IgG1 半衰期較長之特性，進而延長此藥品之半衰期以期降低注射頻率，可增加第八凝血因子半衰期約 1.5-1.7 倍。(2)Factor VIII-PEGylated：

藉由聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 增加分子量，並且具良好的生物相容性，能避免被血液中蛋白質吸附，因此能夠減緩藥物被身體清除的速率，而達到延長藥物或奈米載體在血液中的滯留時間，進而達到長效的效果，可增加第八凝血因子半衰期約 1.4-1.5 倍。(3)Single chain：藉由輕鏈重鏈結構改變，增進與溫韋伯氏因子 (Von Willebrand factor, VWF) 結合，增強溫韋伯氏因子保護、穩定及調節第八因子的作用，但其增加半衰期的程度較 Fc fusion 及 PEGylated 的第八因子低。

長效的凝血因子半衰期可由 12 小時增加為 14~19 小時，每週可減少 1~2 次的注射，換算一年可減少 52 次注射，長效劑型的問世，對血友病病人而言是一大福音。今將本院目前已進用的第八凝血因子製劑特性整理成表 (如表一)。

表一、本院目前進用的第八凝血因子（FVIII）製劑一覽表

藥名	商品名 英文/中文	排除半衰期 (小時)	成份特性	製造廠/藥商
標準半衰期劑型				
Haemate® 250 IU FVIII / 600 IU VWF	Haemate® 250 IU FVIII / 600 IU VWF / “貝靈” 第八凝血因子注射劑	12.6(5.0 ~ 27.7)	每一小瓶含 250 IU 人體第八凝血因子 (FVIII) 與 600 IU 人體溫韋伯氏因子 (VWF)。	CSL Behring GmbH (德國) / 傑特貝林
rFVIII 500 IU ; rFVIII 1000IU	Kovaltry® inj 500 IU 或 1000 IU / 科泛適注射劑 500 IU, 1000 IU	12-17 歲 : 11.7 ± 1.11; ≥18 歲 : 14.3 ± 3.7。	每一小瓶含 500 IU 或 1000 IU 之重組人類第八因子。	Bayer AG 與 Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG (德國) / 台灣拜耳
Moroctocog Alfa	Xyntha Solo-fuse® 1000 IU / 任捷第八凝血因子凍晶注射劑 1000 IU	3.7-5.8 歲 : 8.3±2.7; 14 - 15 歲 : 6.9±2.4 ; 成人 : 11.2-16.7	每一小瓶含 1000 IU 之以 DNA 重組技術製造的第八凝血因子。	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG (德國) / 美商惠氏
長效劑型				
Factor VIII inj 500IU Factor VIII inj 1000 IU	Adynovate® inj 500 IU · 1000 IU / 艾諾威長效第八因子注射劑 500 IU, 1000 IU	<6 歲 : 11.8 ; 6-12 歲 : 12.4 ; 12-18 歲 : 13.43 ; ≥18 歲 : 14.69	每一小瓶含 500 IU 或 1000 IU 之基因重組乙二醇化第八凝血因子。(Recombinant, PEGylated)	Baxalta Manufacturing Sàrl (瑞典) / 台灣武田
rFVIII 500 IU, Fc Fusion Protein rFVIII 1000 IU, Fc Fusion Protein rFVIII 2000 IU, Fc Fusion Protein	Eloctate® inj 500 IU, 1000 IU · 2000 IU / 艾拉特凍晶注射劑 500 IU, 1000 IU, 2000 IU	1-5 歲 : 12.7 ; 6-11 歲 : 14.9 ; 12-17 歲 : 16.4 ; 成人 : 19.7	每一小瓶含 500 IU, 1000 IU 或 2000 IU 之重組第八凝血因子 Fc 融合蛋白 (Recombinant, Fc Fusion Protein)	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG (德國) / 賽諾菲
Factor VIII inj 1000 IU Factor VIII inj 2000 IU	Jivi® 1000 IU · 2000 IU / 傑威長效第八因子注射劑 1000 IU · 2000 IU	≥12 歲病人 : 17-21	每一小瓶含 1000 IU 或 2000 IU 之基因重組乙二醇化第八凝血因子 (Damoc-tocog alfa pegol; Recombinant, PEGylated)	BayerHealthCare LLC (美國) / 台灣拜耳

參考來源：各藥品仿單

凝血因子中和抗體之處置

改善了傳統凝血因子製劑給藥間隔限制，但血友病病人在持續預防性治療下，另一個可能遇到的問題是病人對於現正使用的凝血因子製劑產生了中和性抗體 (neutralizing antibodies，或稱 inhibitors)。嚴重 A 型血友病病人產生抗體的比例約為 20-30%，抗體的產生將導致出血事件發生。抗體濃度低 (< 5 BU/mL) 的病人，可選擇投與更高劑量凝血因子去中和抗體；但抗體濃度高 (> 5 BU/mL) 的病人，則無法再使用第八凝血因子，而需轉以使用繞徑治療藥物 (bypassing agent)，包含第七凝血因子或活化的凝血酶原複合物濃縮劑 (activated prothrombin complex concentrated, aPCC)，藉由活化其他凝血路徑，達到凝血的目的。此外也可進行免疫耐受療法 (immune tolerance induction(ITI))，原理是以高劑量第八凝血因子給與，使免疫系統逐漸降低對其免疫反應，因而使得抗體逐漸下降；但此療法需使用高劑量的凝血因子 (100 to 150 units/kg)，每日靜脈輸注，且治療時間需要數月之久，相對是病人較難以接受的治療方式。

在 2017 年，美國食品藥物管理局 (FDA) 通過第一個可用於第八凝血因子抗體治療的新藥 emicizumab (Hemlibra®)，emicizumab 是一種基因重組具有雙特異性抗體結構的人化單株修飾免疫球蛋白 G4 (IgG4) 抗體。Emicizumab 可橋接活化態第九凝血因子 (IX) 與第十凝血因子 (X)，從而恢復

活化態第八凝血因子功能，達到有效止血效果。Emicizumab 與第八凝血因子並無任何結構關聯性或基因序列同源性，因此並不會誘發或促進生成第八凝血因子直接抗體的作用。在其臨床試驗 HAVEN 1 與 HAVEN2 顯示帶有第八凝血因子抗體的成人或小兒病患，使用 emicizumab 治療後，年化出血率 (annualized bleeding rate) 皆顯著下降 5,6，HAVEN3 則進一步確認未帶有抗體病人接受治療，同樣也能顯著控制出血事件 7。台灣食藥署亦於 2018 年 8 月核准 emicizumab (Hemlibra, 血甯博皮下注射劑) 上市，適應症為用於帶有或未帶有第八凝血因子抗體的 A 型血友病病人之出血事件常規性預防。

Emicizumab 除了對於產生第八凝血因子抗體病人有顯著治療效果，其給藥方式也與傳統凝血因子靜脈注射不同，為皮下注射給藥；建議劑量為於最初 4 週，每週一次投予 3 mg/kg (負荷劑量)，之後改為每週一次 1.5 mg/kg、每 2 週一次 3 mg/kg 或每 4 週一次 6 mg/kg 的維持劑量，使用方便且給藥間隔延長，大大提升病人用藥順從性。

除了 emicizumab 可用於產生第八凝血因子抗體的病患，運用長效技術 Fc fusion 第八凝血因子藉由與人體免疫球蛋白 (IgG1) 相似的 Fc domain，可以使體內調節 T 細胞辨識，降低免疫反應；PEGylation 第八凝血因子製劑則因分子量大，降低被抗原呈現細胞吞噬，避免 T 細胞活化，兩者皆較標準半衰期第八凝血因子製劑，能降低產生第八凝血因子抗體機率⁸。

總結

A 型血友病是一種 X 染色體性聯遺傳疾病，因先天性缺乏第八凝血因子而導致異常出血；必須靠補充外來的第八凝血因子來預防或治療出血。受惠於醫藥科技的進步，已有多種長效型製劑可供選擇，大大減少病人頻繁注射的次數，進而提升生活品質。另外，emicizumab 的上市，對於會產生第八凝血因子中和性抗體的病患而言是一大福音，能達到有效止血效果。

目前也有其他機轉的藥品，如抑制抗凝血酶的 Fitusiran、Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) 抑制抗體 (Anti-TFPI Ab) Concizumab 等非凝血因子製劑正在進行臨床試驗；甚或是以基因療法治療 A 型血友病的成果也於 2020 年發表，並有顯著的療效⁹，期待未來有更多治療方式可幫助 A 型血友病病人達到有效的疾病控制。

參考資料

1. Witt DM, Clark NP, Vazquez SR. Venous Thromboembolism. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10th edition. New York: McGraw-Hill Education. 2017, p 916-920.
2. Hoots WK, Shapiro AD. Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia. UpToDate 202006. <https://www.uptodate-com.ermg.vghtc.gov.tw/>
3. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. 2nd edition, Haemophilia (2013),19,e1–e47(WFH)
4. Hoots WK, Shapiro AD. Hemophilia A and B: Routine management including prophylaxis. UpToDate 202006. <https://www-uptodate-com.ermg.vghtc.gov.tw/>
5. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med. 2017; 377(9):809-818.
6. Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. Blood 2019; 134(24):2127-2138.
7. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. N Engl J Med. 2018; 379(9):811-822.
8. Ing M, et al. Immunogenicity of long-lasting recombinant factor VIII products. Cell Immunology. 2016 Mar; 301:40-8.
9. Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, et al. Multiyear Follow-up of AAV5-hFVIII-SQ Gene Therapy for Hemophilia A. N Engl J Med. 2020; 382(1):29-40.



用藥安全資訊

陳秀菊 藥師

壹、食藥署公告廢止減重藥 Lorcaserin (Belviq®) 沛麗 婷膜衣錠 10 毫克之藥證

Lorcaserin (Belviq®, Belviq® XR) 為血清素 5-HT_{2C} 受體致效劑，藉由選擇性活化位在腦部下視丘負責控制食慾減退的原嗎啡黑色素皮質神經元上的 5-HT_{2C} 受體，以增加飽足感並降低食物攝取，適用於成人身體質量指數 (BMI) 過高者於飲食和運動控制後之長期體重輔助管理。美國 FDA 於 2012 年核准 lorcaserin 時，要求進行評估該藥品對心血管疾病風險之安全性臨床試驗，根據此臨床試驗結果，使用 lorcaserin 者相較於安慰劑有較高的罹癌比例。繼 2020 年 1 月 14 日美國 FDA 發布警訊提醒使用減重藥 lorcaserin 具有增加罹癌 (如胰臟癌、直腸癌及肺癌) 之風險，2 月 13 日美國 FDA 提高危險層級，要求全面回收 lorcaserin。臺灣食藥署據此警訊於 109 年 2 月 14 日發布新聞稿提醒醫療人員及民眾注意該風險，並於同日要求廠商立即暫停供應、銷售，且經藥品安全評估諮議小組討論，認為此成分藥品係針對成人身體質量指數 (BMI) 過高者，於飲食和運動控制後之長期體重輔助用藥；評估其臨床效益及風險，考量該成分藥品具有增加罹患癌症之風險，其療效及安全性評估未獲通過，因此廢證下市。

參考資料

1. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requests-withdrawal-weight-loss-drug-belviq-belviq-xr-lorcaserin-market>.
2. 衛生福利部食品藥物管理署。含 lorcaserin 成分藥品之療效及安全性再評估未獲通過，其輸入業者應於 109 年 8 月 16 日前收回市售品。 <https://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?cid=4&id=t589649> 2020/7/16

貳、使用直接作用型口服抗凝血劑 (DOACs) 成分 類藥品期間應注意出血相關併發症

2020/07/24 食藥署，依據 2020/6/29 英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 所發布使用 DOACs 類藥品期間應對出血相關併發症之徵兆及症狀保持警覺，尤其對於有較高出血風險的病人。發布「直接作用型口服抗凝血劑成分藥品安全資訊風險溝通表」，內容如下：

英國 MHRA 持續收到使用包括 Apixaban(Eliquis)、Dabigatran(Pradaxa)、Edoxaban(Lixiana)、Rivaroxaban(Xarelto) DOACs 類藥品會增加出血風險，且可能

會導致嚴重危及生命或致命的出血。但在許多病例中病人具有增加出血風險的潛在因子。針對可能會增加出血風險的病人（例如：老年人及體重低或腎功能不全之病人）臨床上應例行性檢查病人是否有出血或貧血徵兆，謹慎使用此類藥品。

1. DOACs 類藥品會與某些藥品產生交互作用，有些會增加出血風險。P-glycoprotein 或 CYP3A4（或其兩者）的強效抑制劑會增加此類藥品之血中濃度，因此不建議併用或可能需降低 DOACs 類藥品之劑量。
2. 腎功能不全病人使用 DOACs 類藥品會增加其暴露量，應依據病人腎功能適當的調整劑量。

食藥署提醒醫療人員應注意事項：

1. 應謹慎處方 DOACs 類藥品予會增加出血風險的老年人或腎功能不全的病人，並檢視併用藥品以避免藥品交互作用增加出血風險。
2. 處方予腎功能不全的病人時，應依據藥品仿單中的建議劑量，並於治療期間監測其腎功能以確保劑量的適當性。
3. 於病人用藥期間，應對病人是否出現出血相關併發症之徵兆及症狀保持警覺，並提醒病人若出現相關症狀應儘速就醫。

病人應注意事項：

1. 就醫時應主動告知醫療人員自身病史、用藥史（包括中草藥等）及是否使用健康食品，醫師將進一步評估您的用藥。
2. 若於服藥期間出現任何出血徵兆或症狀，例如：血尿、血便、不明瘀青等，請立即尋求醫療協助。

3. 若您對用藥有任何疑問請諮詢醫療人員，切勿於諮詢醫療人員前自行停藥。

參考資料

1. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/direct-acting-oral-anticoagulants-doacs-reminder-of-bleeding-risk-including-availability-of-reversal-agents>
2. 衛生福利部食品藥物管理署。直接作用型口服抗凝血劑成分藥品安全資訊風險溝通表。2020/07/24

參、食藥署公告，含 tramadol 成分藥品具有導致呼吸緩慢、呼吸困難等嚴重風險

2020/08/10 食藥署公告含 tramadol 成分藥品之臨床效益與風險再評估結果如下：

1. 禁止使用於發生顯著呼吸抑制的病人。
2. 應謹慎使用於未滿 12 歲兒童，當臨床效益大於風險時方可考慮使用。
3. 應謹慎使用於未滿 18 歲之扁桃腺及腺樣體切除術後止痛。
4. 應謹慎使用於肥胖、具有阻塞型睡眠呼吸中止症、嚴重肺部疾病等情形之病人，因可能增加嚴重呼吸問題之風險。
5. 用藥期間不建議哺乳，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。

參考資料

衛生福利部食品藥物管理署。公告含 tramadol 成分藥品之臨床效益與風險再評估結果相關事宜。2020/8/10

肆、長期使用 Amiodarone 須注意肝毒性之不良反應

2020/09/28 食藥署發布「Amiodarone 成分口服劑型藥品安全資訊風險溝通表」，係分析我國全國藥物不良反應通報中心接獲 12 例疑似長期（> 3 個月）使用 amiodarone 口服劑型藥品引起肝毒性（包含：肝指數上升、急性肝炎等症狀）之不良反應通報，其中 2 例發生肝硬化之情形。部分個案在使用藥物數個月後即出現肝損傷症狀，但亦有使用數年後才出現相關症狀之案例，且有少數個案之肝臟相關症狀並不明顯。因此使用 amiodarone 口服劑型藥品引起的慢性肝異常，其臨床及生化徵兆可能有限（如肝生化值僅輕中度上升），然可能會進展為肝衰竭或肝硬化。

食藥署提醒醫療人員應注意事項：

1. 長期使用於具有潛在的慢性肝損傷風險病人，可能在用藥數月甚至長達數年後才出現肝毒性。
2. 此藥所引起的慢性肝異常，其臨床及生化徵兆可能有限（如肝生化值僅輕中度上升），且在停藥後可能可恢復，但仍有致死的案例報告。
3. 於起始治療及治療期間，應定期監測肝功能，當肝生化值超過正常值的三倍以上時宜降低劑量或考慮停藥，必要時可考慮影像學檢查（如腹部超音波或上腹電腦斷層）。
4. 使用劑量、併用可能發生交互作用的藥品/食物（如 CYP3A4 抑制劑、葡萄柚汁等）、肝臟疾病病史及肝臟相關疾患之共病症等皆為增加 amiodarone 引起

肝毒性的危險因子。使用於高風險族群時，應更謹慎評估其使用劑量及治療時程，建議採用最低有效劑量，並提醒病人應定期回診進行肝功能檢查。

5. 應留意病人於用藥期間是否出現肝損傷之相關症狀或徵兆，若有任何異常應考慮降低劑量或停藥，並告知病人若出現肝損傷相關症狀應立即回診。

病人應注意事項：

1. 曾有長期使用此成分口服劑型藥品後發生肝損傷的通報案例。使用該成分藥品前，若您有肝膽方面的問題，或正在使用其他藥品，請主動告知處方醫師。
2. 若您於用藥期間出現任何肝損傷相關症狀，如噁心嘔吐、皮膚變黃、食慾不佳、上腹不適、茶色尿等，應儘速就醫；若有任何其他不適症狀，請諮詢醫療人員。

參考資料

衛生福利部食品藥物管理署。
Amiodarone 成分口服劑型藥品安全資訊
風險溝通表。2020/09/28

伍、食藥署發布「Baricitinib 成分藥品安全資訊風險溝通表」

2020/10/20 食藥署發布，治療中度到重度活動性類風濕性關節炎 Baricitinib 可能增加憩室炎 (diverticulitis) 的風險，特別是具憩室炎病史或併用可能增加憩室炎風險的藥品的病人；由於中文仿單尚未刊載憩室炎和腸胃道穿孔風險之相關安全資訊，食藥署亦正評估此藥風險管控措施中，故提醒醫療人員注

意來自 2020/08/26 英國醫藥品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 所發布安全性資訊。回顧這些使用此藥後發生憩室炎和腸胃道穿孔的個案報告，多數 (但非全部) 個案同時具有憩室炎重要風險因子，故應審慎使用 Baricitinib 於可能發生憩室炎的高風險族群，例如先前曾有憩室相關疾病的病人，及長期使用可能增加發生憩室炎風險的藥品 (NSAIDs、皮質類固醇、鴉片類 藥品) 的病人，應告知使用此藥期間若出現嚴重腹痛並伴隨有發燒、噁心、嘔吐或其他可能的憩室炎症狀時，應立即尋求醫療協助；若病人出現新的腹部徵候或症狀，醫療人員應確保能即時評估病人之臨床情況，以盡早發現憩室炎或腸胃道穿孔並給予適當處置。

參考資料

衛生福利部食品藥物管理署。
Baricitinib 成分藥品安全資訊風險溝通表。2020/10/20

陸、建議懷孕 20 週左右或以上之孕婦避免使用 NSAIDs 藥品

2020/11/24 食 藥 署， 依 據 2020/10/15 美國 FDA 所發布安全資訊，建議懷孕 20 週左右或以上之孕婦避免使用非類固醇消炎藥品 (NSAIDs)，因為可能會導致羊水量低下和妊娠併發症，應避免服用，發佈「非類固醇消炎藥品安全資訊風險溝通表」。

1. 美國 FDA 發布警訊，懷孕 20 週左右或以上之孕婦使用非類固醇消炎藥品

(NSAIDs) 可能造成胎兒出現罕見但嚴重的腎臟問題，使得胎兒周圍的羊水量低下，並可能造成併發症。NSAIDs 通常用於緩解疼痛及退燒，此類藥品包含 aspirin、ibuprofen、naproxen、diclofenac 及 celecoxib 等成分。在孕期約 20 週後，胎兒的腎臟會製造大部分羊水，因此若腎臟出現問題可能會導致羊水量低下。羊水可以提供胎兒緩衝的環境，並幫助胎兒肺部、消化系統與肌肉的發育。

2. 美國 FDA 回顧醫學文獻及不良事件通報資料庫 (FAERS) 中與孕期使用 NSAIDs 發生胎兒羊水量過低 (oligohydramnios) 或出現腎臟問題之相關案例。大部分案例顯示羊水量過低大部分被發現於第三孕期，但也有多數案例顯示羊水量過低之情形於孕期 20 周左右發生，羊水量低下的情形約在使用 NSAIDs 後 48 小時到數週不等被檢測出來。多數案例中，停用 NSAIDs 後 3 至 6 天羊水量低下的情形會恢復正常，然而當再次使用同一成分之 NSAIDs 後又會再發生同樣情形。

3. 醫學文獻中有關新生兒發生腎衰竭之案例報告顯示，其胎兒在子宮內暴露於 NSAIDs 之時間從 2 天至 11 天不等，有 20 名新生兒案例在子宮內暴露於 NSAIDs 之情況下於出生第一天即出現腎功能不全，其嚴重程度差異很大，從 3 天內可恢復正常至持續出現無尿到需要透析或輸血。11 件死亡案例中有 8 名新生兒與腎衰竭或由透析導致之併發症有直接因果關係。

4. 截至 2017 年 7 月 21 日止，FAERS 共接獲 35 例孕婦使用 NSAIDs 發生胎兒羊水量過低或腎功能障礙之通報案例，皆為嚴重案件。其中 5 例新生兒死亡通報案件均與新生兒腎衰竭相關。所有案件均與孕期使用 NSAIDs 發生羊水過少或新生兒腎功能不全具時序關聯性，羊水過少的情形最早發生於孕期 20 週。其中 11 件案例在停用 NSAIDs 後羊水量低下的情形恢復正常。

食藥署提醒醫療人員應注意事項：

1. 懷孕 20 週或以上之孕婦使用 NSAIDs 可能會導致胎兒腎功能障礙並導致羊水過少。羊水量低下之情形通常於停止使用 NSAID 後恢復正常。
2. 依現行仿單建議，應避免處方含 NSAIDs 藥品於妊娠 30 週以上之孕婦，因可能導致胎兒動脈導管過早閉合的風險。
3. 建議以 acetaminophen 取代，若有必要於孕期 20 至 30 週期間使用 NSAIDs，應盡可能限制以最低有效劑量及最短期間治療。若孕婦於使用 NSAIDs 期間發生羊水過少之情形，應停用 NSAIDs 並追蹤其臨床徵狀。
4. 上述建議並不包括在孕期任何時候在醫療專業人員的指示下使用 81 mg 的低劑量 aspirin 治療某些與妊娠相關的情況。

病人應注意事項：

1. NSAIDs 常用於止痛（頭痛、牙痛、咽喉痛、關節痛、神經痛、肌肉酸痛、月經痛）及退燒等，使用此類藥品前應遵

循仿單（藥品說明書）建議，並依醫囑或藥師指導使用。

2. 孕婦請於就醫或選購 NSAIDs 藥品時主動告知醫師及藥師自身之妊娠狀態，醫療人員將進一步評估您的用藥，切勿於諮詢前自行使用此類藥品。
3. 若對用藥有任何的疑問或疑慮，請諮詢醫療專業人員。

參考資料

1. 網址：<https://www.fda.gov/media/142967/download>
2. 衛生福利部食品藥物管理署。非類固醇消炎藥品安全資訊風險溝通表。2020/11/24

柒、Colchicine 成分藥品於腎功能不全病人使用，可能導致嚴重不良反應

我國全國藥物不良反應通報中心接獲數例嚴重腎功能不全病人疑似使用 colchicine 導致全血球減少、橫紋肌溶解及神經病變等嚴重不良反應通報案例，其中包含死亡及危及生命之案例。查部分案例係因併用強效 CYP3A4 抑制劑如 clarithromycin 或 p-glycoprotein 抑制劑如 amiodarone 等藥品而產生交互作用，導致 colchicine 毒性反應。

食藥署提醒醫療人員應注意事項：

1. 腎功能不全病人因腎清除率下降，使得 colchicine 血中濃度增加，可能導致嚴重不良反應，建議此類病人應視其用藥目的（預防或治療痛風發作），再依腎功能調整使用劑量。

2. 對於治療嚴重肝功能不全病人應視其用藥目的（預防或治療痛風發作），考量調低劑量、重複療程次數或考慮其他替代療法。輕至中度肝功能不全病人雖無需調整劑量，但應審慎投與並密切監控用藥期間之不良反應情形。
3. 考量兒童及青少年療效及安全性尚未建立，故不建議含 colchicine 成分藥品使用於兒童及青少年。
4. Colchicine 經由 CYP3A4 與 p-glycoprotein 代謝與運輸，病人若使用 colchicine 前 14 天內曾使用強效、中效 CYP3A4 抑制劑或 p-glycoprotein 抑制劑亦需調整 colchicine 之使用劑量。

病人應注意事項：

1. 曾有肝、腎功能不全病人使用 colchicine 後發生嚴重不良反應之通報案例。若您有肝臟或腎臟相關疾病，正在亦或即將合併使用其他藥品，請使用含 colchicine 成分藥品前主動告知處方醫師。
2. 若您於用藥期間出現嚴重噁心、嘔吐、腹痛、腹瀉或肌肉疼痛、無力、麻木感、血尿、少尿或感染增加等症狀，應儘速就醫；若有任何其他不適症狀，請諮詢醫療人員。

參考資料

衛生福利部食品藥物管理署。
Colchicine 成分藥品安全資訊風險溝通表。2020/11/26