

第 18 期

大同藥訊



Kaohsiung Municipal Ta-Tung Hospital Drug Bulletin

發行人：侯明鋒

總編輯：陳啓佑

編輯：王雅玲

出版：高雄市立大同醫院（委託財團法人私立高雄醫學大學附設中和紀念醫院經營）

中華民國 99 年 8 月創刊 電話：(07)291-1101 轉 8372

中華民國一〇三年十一月 第五卷 第四期

藥品資訊 Drug Information

治療 COPD 之新藥 Ultibro® Breezhaler

劉姪謙 藥師

前言：

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）是一種慢性發炎所造成之呼吸道阻塞疾病，主要包括肺氣腫及慢性支氣管炎。肺氣腫主要之病理變化是一種肺泡組織被破壞之疾病，而慢性支氣管炎主要是支氣管腺體增生、黏液分泌增多。以 COPD 為主之慢性下呼吸道疾病於民國 102 年國人十大死因排名第七。COPD 早期之症狀並不明顯，通常在中年期發病，氣流阻塞之進行發展通常緩慢，病況隨時間進展逐漸惡化，肺部之傷害多為不可逆，一旦罹病將造成日常生活不便，嚴重者亦可能致命。雖然迄今尚無任何藥物治療能改變 COPD 病人長期肺功能逐漸下降之事實，但適當治療可減少呼吸道症狀，提高病人生活品質。因此，必須讓病人瞭解，如何穩定之控制病情、減緩 COPD 之惡化、保有基本生活品質，極其重要。

支氣管擴張劑是治療 COPD 之主要藥物，包括β-腎上腺素受體作用劑、抗乙醯膽鹼製劑（anticholinergic agents）及茶鹼（theophylline），其中前二者常被合併使用，Ultibro Breezhaler 即為最近核准使用之例子。Ultibro Breezhaler 是含有 indacaterol/glycopyrronium 之固定劑量

複方（fixed-dose combination）吸入劑型。衛福部於 103 年 8 月核准以 110/50μg 吸入膠囊在台上市，適用於慢性阻塞性肺疾之維持治療。

Indacaterol 是長效β2-腎上腺素受體作用劑，作用時間約為 24 小時，可一天給藥一次。β2-腎上腺素受體作用劑之藥理作用，部份是歸因於刺激細胞內之催化酵素 adenylyl cyclase，使 adenosine triphosphate (ATP) 轉化成 cyclic adenosine monophosphate (cyclic AMP)。增加 cyclic AMP 之濃度會使支氣管平滑肌鬆弛。體外試驗顯示 indacaterol 對β2-腎上腺素作用之活性比對β1-及β3-腎上腺素受體高數倍。吸入投予時，indacaterol 可局部作用在肺部，產生支氣管擴張作用，但因在人類心臟也有β2-腎上腺素受體，即使 Indacaterol 具高度選擇性，但也有可能對心臟產生作用。

在呼吸道中，副交感神經是主要造成支氣管收縮之神經傳導途徑，且膽鹼張力是 COPD 呼吸道阻塞主要之可逆性因素，而 Glycopyrronium 為長效型蕁毒鹼（muscarinic）受體拮抗劑，可阻斷乙醯膽鹼作用於呼吸道平滑肌所造成之支氣管收縮，而使支氣管擴張。體內及體外之研究均顯示其起始作用比 tiotropium 快。Muscarinic 受體可以分為 M1、M2、M3，M3 受體是膽鹼支氣

管收縮之介導者，M2 受體具有保護氣道作用，被阻斷後可能引發支氣管平滑肌之收縮，因此想理支氣管擴張劑宜有較高M3 受體親和力，而低M2 受體親和力。Glycopyrronium於一項放射配體結合(radioligand binding)試驗中顯示，與人類M3 受體結合之選擇性，是M2 受體之 4 倍以上。

Indacaterol 與 Glycopyrronium 作用機轉不同，個別作用在不同之受體，產生平滑肌鬆弛作用之路徑亦不同，故會有療效加成作用。因 β 2-腎上腺素受體及 M3-蕁毒鹼受體在中央氣道及周邊氣道之密度各異， β 2-腎上腺素受體對周邊氣道之鬆弛作用較強，而抗膽鹼成分在中央氣道之作用較強。因此，能在中央及周邊氣道均達到理想之支氣管擴張作用。

在COPD病人之III期SPARK研究結果顯示，與 glycopyrronium(50 μ g)及 tiotropium bromide(18 μ g) 相比，indacaterol/glycopyrronium能夠更有效地減少COPD之急性發作。

本製劑之建議治療劑量為一次一粒膠囊，使用 Ultibro Breezhaler 吸入器每天吸一次，建議在每日相同之時間使用。若錯過一次之劑量，應儘速在同一天內用藥。通常給藥後 5 分鐘內產生快速起始作用。在整個 24 小時之給藥間隔，藥效均能持續。Ultibro Breezhaler 可用於輕度及中度腎功能不全之病人，僅在預期效益大於潛在風險時，才可用在重度腎功能不全或腎病末期需要洗腎之病人。重度肝功

能不全者(Child-Pugh C)由於資料缺乏，為本藥使用禁忌，而輕度和中度肝功能不全者(Child-Pugh A 或 B)不需調整量。

交互作用方面，當排除 indacaterol 之主要酵素 CYP3A4 及 P-glycoprotein (P-gp)受抑制時，indacaterol 之全身性曝露量會升高至二倍。根據臨床試驗中，以 2 倍最大建議劑量之 indacaterol 治療達 1 年之安全性結果，這種因藥品交互作用所增加之曝露藥量並無安全性之疑慮。Ultibro Breezhaler 常見之副作用有咳嗽，但通常都很輕微。過量可能導致 β 2 腎上腺素刺激之作用，例如心搏過速、顫抖、心悸、頭痛、噁心、嘔吐、眩暈、心室心律不整、代謝性酸中毒、低血鉀症、和高血糖症，或可能引發抗膽鹼作用，如眼壓增加(造成眼睛疼痛、視覺障礙、或眼睛變紅)、便秘或排泄困難。

結論

從臨床之角度視之，目前 COPD 之治療主要以吸入劑型為主，而 Ultibro Breezhaler 同時具有 indacaterol 和 glycopyrronium 二種成分，在給藥後 5 分鐘內即產生快速之起始作用，且可以維持 24 小時之藥效，病人在使用此藥物上可以提高方便性、順從性，以得到較佳之治療成效。

參考資料

1. Frampton JE, *Drugs* 2014, 74:465-488
2. Ultibro Breezhaler 仿單

藥品安全警訊 Medication Safety Alert

台灣食品藥物管理局 2014 年 07 月至 2014 年 09 月發佈之用藥安全資訊

王雅玲 摘錄自食品藥物管理署

1. 發佈日期：2014/08/07

藥品名稱：Perdipine® 10mg/10mL/Amp**標題：**公告含 nicardipine 成分注射劑型藥品之安全性及療效再評估結果**內容：**含 nicardipine 成分注射劑型藥品，歐洲人用醫藥品委員會曾發布限縮使用該成分靜脈注射劑型藥品之適應症及用法用量之安全訊息，經本部彙集國內、外相關資料及臨床相關文獻報告進行整體性評估，評估結果認為，該成分注射劑型藥品中文仿單應：

(一) 於「禁忌」欄位，加刊「急性心肌梗塞後病況嚴重且不穩定者」。

(二) 「用法用量」欄位刪除「靜脈注射 (IV injection)」之給藥方式，修訂為「靜脈輸注 (IV infusion)」：

「成人之起始劑量：3-5mg/h 持續輸注 15 分鐘，劑量可以 0.5 或 1mg 每 15 分鐘之輸注速率逐漸調高，但最大不超過 15 mg/h；維持劑量：達到治療目標時，應緩慢降低劑量，通常以 2-4mg/h 維持治療效果」。

「老年/孕婦/肝腎功能不良者：依據病人血壓及臨床情況，起始劑量為 1-5mg/h，持續輸注 30 分鐘後，視實際治療效果，劑量可以 0.5mg/h 逐漸調高或降低，但最大不超過 15 mg/h」。

「小兒：建議起始劑量為 0.5-5mcg/kg/min；建議維持劑量為 1-4 mcg/kg/min」。

2. 發佈日期：2014-08-15

藥品名稱：Yutopar® 50mg/5mL/Amp、Yutopar® 10mg/Tab**標題：**用於產科相關適應症之含短效型 β -agonists 類成分藥品之再評估結果相關事宜**內容：**一、國外文獻發現，含短效型 β -agonists 類成分藥品(包含 fenoterol, hexoprenaline, isoxsuprine, ritodrine, salbutamol, terbutaline 等)用於產科相關適應症時可能具有嚴重心血管不良反應之風險，經查，我國目前僅核准含 fenoterol、isoxsuprine 及 ritodrine 等成分之該類藥品用於產科相關適應症。二、為保障民眾用藥安全，本部針對用於產科相關適應症之含短效型 β -agonists 成分藥品(包含 fenoterol、isoxsuprine 及 ritodrine 等成分)進行整體性評估，經彙集國內、外相關資料及臨床相關文獻報告，考量我國國情及目前臨床醫療之需求，且心血管不良反應(如:肺水腫及心搏過速等)尚可透過臨床監測降低其風險，故本部評估結果如下：(一) 用於產科相關適應症之含短效型 β -agonists 成分藥品，其口服及針劑劑型之中文仿單應依本公告附件內容修正，應增修內容包括用法用量、禁忌、警語及注意事項、不良反應、交互作用等項目，詳如本公告附件。(二) 針對用於產科相關適應症之含短效型 β -agonists 成分藥

品，本部將進一步探討其於我國安胎之臨床效益及造成孕婦和胎兒之心血管風險(如:肺水腫及心搏過速等)情形，並於 5 年後再次評估該類藥品於我國之臨床效益及風險。請許可證持有廠商，於公告日起 5 年內檢送於國內之上市後研究報告書，並提供其於我國產科使用時臨床效益及風險之研究及評估結果。

3. 發佈日期：2014-08-27

藥品名稱：Sucrofer® 100mg/5mL/Amp

標題：公告含鐵成分針劑藥品安全性再評估結果相關事宜

內容：所有含鐵成分針劑皆可能導致嚴重甚至致死之過敏反應。為確保病人用藥安全，經本部彙集國內、外相關資料及臨床相關文獻報告進行整體性評估，評估結果為：

(一)因資料顯示，對測試劑量未產生過敏反應者，後續投予時仍可能發生過敏反應，故不再建議使用測試劑量，應刪除原仿單中測試劑量相關描述。

(二)於仿單之起首加刊黑框警語如下：

- 1、本品可能導致嚴重甚至致死之過敏反應。即使先前投予本品時具有良好的耐受性，仍可能發生過敏反應。故每次投予期間及投予後皆應小心地監控病患是否有過敏反應之徵兆及症狀。
- 2、本品只應在受過過敏反應評估及處理訓練之醫護人員監督下，於備有完整急救設施的醫療環境下投予。每次投予後至少三十分鐘內，應觀察病患是否發生不良反應。

(三)於仿單「禁忌症」處加刊：

- 1、對本品活性成分或賦形劑過敏之病患。
- 2、已知對其他含鐵成分針劑曾有嚴重過敏反應之病患。
- 3、非因缺鐵引起貧血之病患。
- 4、鐵過量或鐵利用率受干擾之病患。

(四)於仿單「警語及注意事項」處加刊：

- 1、病患有已知過敏史（包括：藥物過敏、嚴重的氣喘、濕疹或其他特應性過敏）、免疫或發炎狀態（例如：全身性紅斑性狼瘡、類風濕性關節炎）皆會增加本品發生過敏反應之風險。
- 2、當投予本品時發生過敏反應或無法耐受之徵兆，應立即停止投予，同時給予適當的治療。

(五)於仿單「懷孕」處加刊：

- 1、因針對懷孕婦女尚無充足之臨床試驗，故使用前須嚴密地評估其臨床效益及風險，除非有明確的必要，本品不應使用於懷孕婦女。
- 2、懷孕第一期孕婦發生缺鐵性貧血多可以口服鐵劑治療。當臨床效益比對母親及胎兒的風險重要時，本品也僅限於懷孕第二及第三孕期使用。

本院藥物不良反應通報案件 (2014 年 07 月-2014 年 09 月) 匯整

