



仁愛藥訊

103 年十二月 出刊

季刊 Vol.19 Num.04

發行人：徐弘正

發行所：仁愛醫療財團法人

編輯：藥劑部 (04)24819900-11139

1. 藥品介紹 - **Urief® Capsules 4 mg** -- 林凱鵬藥師

2. 藥品介紹 - **Samsca Tab** ----- 羅燕雯藥師

QUALITY
CARE COMFORT

藥品介紹- Urief® Capsules 4 mg 優列扶膠囊 4 毫克

林凱鵬藥師

一. 前言

良性攝護腺肥大的症狀會隨著男性年齡超過 50 歲而惡化。一般常見的症狀有：小便次數增多、夜尿次數頻繁、經常有尿急的感覺與尿流量減少。這些現象主要是因為攝護腺肥大造成膀胱頸部遭到壓迫，以及為了改善排尿之不適，因而趨使膀胱更加用力收縮逐漸造成膀胱壁增厚，同時也造成膀胱的儲尿量日漸減少。目前合併性藥品治療主要作用於放鬆膀胱頸部肌肉張力以增加尿流量、提高膀胱儲尿量，以及減少攝護腺肥大體積等。

前列腺的組成，富含了充滿 α -adrenergic receptors (ARs) 的平滑肌，刺激這些受器會提高前列腺尿路的阻力，阻斷這些受器則會降低阻力。使用 α 1-AR 拮抗劑可以改善膀胱排空能力，以及加強尿流力道。

普遍使用的 α 1-AR 拮抗劑包括 doxazosin 與 terazosin，然而病人對這些藥品的耐受度不一，臨床上較為困擾的有直立性低血壓 (orthostatic hypotension)、疲累與頭昏等。虛弱的老人還可能有步履不穩的問題，如果需要增加使用任何其他藥物，都可能因此提高病人跌倒的機會。而 Tamsulosin 和 Silodosin 是屬於新一代的藥物，主要作用於前列腺的 α 1A-AR，可以減少其他全身性副作用，因此改善了病人對藥物的順從性。

二. 成分及適應症

每粒膠囊含有 Silodosin 4 mg，適應症為治療前列腺肥大症所伴隨的排尿障礙。

三. 用法、用量

1. 通常成人以 1 日 2 次，1 次 4 毫克於早

晚餐後口服投與本品，並且依病患症狀可適當減少劑量。

2. 腎功能障礙：中度腎功能障礙者 (CCr 30-50 mL/min) 建議以低劑量 (1 次 2 mg, 1 日 2 次) 作為治療的開始劑量，輕度腎功能障礙者 (CCr 50-80 mL/min) 無須調整劑量。

3. 肝功能障礙：嚴重肝功能障礙者 (Child-Pugh score ≥ 10) 禁用，中度及輕度肝功能障礙者 (Child-Pugh score = 7-9) 無須調整劑量。

四. 藥效藥理作用

1. 藥理作用：在人類 α 1-adrenergic receptors 作接受體結合分析試驗發現，Silodosin 對 α 1A-adrenergic receptor subtype 有很高親和力。而用人類前列腺細胞膜樣本作接受體結合分析 Silodosin 抑制 noradrenalin 所引起之人類前列腺平滑肌的收縮。

2. 作用機轉：Silodosin 藉經由分布於下泌尿道組織 (前列腺、尿道和膀胱三角部位) 的 α 1A-adrenergic receptor subtype 作用阻斷交感神經系統傳導，造成降低下泌尿道組織平滑肌的張力與抑制尿道內壓，而改善前列腺肥大症所伴隨的排尿障礙。

五. 藥物動力學

1. Silodosin 口服後生體可用率約 32%，排除半衰期約 11 小時，蛋白質結合率為 95.6%，主要的結合蛋白為 α 1-酸性糖蛋白。Silodosin 主要經過肝臟 CYP3A4、UDP-glucuronosyltransferase、alcohol dehydrogenase 和 aldehyde dehydrogenase 所代謝。

2. 從長期服用 Silodosin 的前列腺肥大伴隨排尿障礙患者群內作探究群的藥物動力學分析 (258 例)，顯示 Silodosin 的清除率受到體重、年齡、CRP、ALT (GPT) 及血清肌酸酐所影響，其分布體積則受到體重、年齡、CRP 和 ALT

(GPT)所影響。在這些影響因子中尤其以 ALT(GPT)對 Silodosin 血中濃度影響最大，當 ALT (GPT)值增加時(如 23→83 IU/L)，則顯示 Silodosin 的清除率與分布體積也許可能會分別降低大約 47%與 27%。

3. 在腎功能有損害者方面，6 位腎功能損害受試者(肌酸酐清除率: 27-49 mL/min)與 7 位腎功能正常受試者(肌酸酐清除率: 125-176 mL/min)分別單次經口投與 4 mg 的 Silodosin，和腎功能正常者相較下，腎功能損害者的 Silodosin 血中濃度增加(Cmax: 3.1 倍; AUC_{0-∞}: 3.2 倍)。此藥物血中濃度的增加可能經由藥物與血清 α₁-酸性糖蛋白結合所致。

六. 副作用

在日本所執行臨床試驗之 873 位受試者中有 391 位(44.8%)有副作用報告。常見副作用為射精障礙(逆行性射精等)150 例(17.2%)、口渴 50 例(5.7%)、下痢 35 例(4.0%)、軟便 34 例(3.9%)、起立時有頭暈 31 例(3.6%)、鼻塞 29 例(3.3%)、頭暈 23 例(2.6%)、搖晃感 22 例(2.5%)、頭痛 19 例(2.2%)。在 853 位受試者中有 185 位(21.7%)有生化檢驗值異常，主要異常為三酸甘油酯值上昇 62 例(7.4%)、CRP 值上昇 21 例(3.9%)、ALT(GPT)值上昇 20 例(2.3%)、AST(GOT)值上昇 19 例(2.2%)、g-GTP 值上昇 19 例(2.2%)。

七. 交互作用

1. Silodosin 主要經過 cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)、UDP-glucuronosyl-transferase、alcohol dehydrogenase 和 aldehyde dehydrogenase 代謝。與強效阻斷 CYP3A4 活性的藥物併用時，可能會使 Silodosin 代謝受阻，可能會造成 Silodosin 血中濃度的上昇。
2. 降壓藥: 既然可能會有直立性低血壓發生，應該注意是否需要降低劑量。
3. 強效的 P-glycoprotein 的抑制劑(如 cyclosporine): 當併用時可能會使得

Silodosin 的血中濃度上昇，所以不建議併用。

4. 其他的 α-adrenergic receptor 阻斷劑: 可能會有直立性低血壓發生，所以不應該與 silodosin 併用。

八. 禁忌(對下列患者禁止投與)

1. 已知對本品成分有過敏歷史的患者。
2. 嚴重腎功能障礙者(CCr <30 mL/min)。
3. 嚴重肝功能障礙者(Child-Pugh score ≥ 10)。
4. 與強效 CYP3A4 抑制劑(如 ketoconazole、clarithromycin、itraconazole、ritonavir)併用。

九. 孕婦分級

懷孕用藥分級: B。

十. 注意事項

1. 本品剛開始使用時，可能引起直立性低血壓，因此服用本品的初期，患者駕駛車輛、操作機械或從事較危險的工作時須小心。
2. 中度腎功能障礙者，有 Silodosin 血中濃度上昇的報告，須調整劑量。
3. 嚴重肝功能障礙者(Child-Pugh score ≥ 10)使用本品的臨床研究未執行，因此本品禁用於嚴重肝功能障礙者。
4. 禁止與強效 CYP3A4 抑制劑(如 ketoconazole、clarithromycin、itraconazole、ritonavir)併用。
5. Silodosin 和其他 α-阻斷劑的藥效交互作用情形尚未確定，但是交互作用是可以預期的。因此 Silodosin 不應該和其他 α-阻斷劑併用。使用本品之前，請先詢問病患有無服用降壓劑，若有服用者，需小心併用時的血壓變化，若發生直立性低血壓時，請降低劑量或停用本品並作適當處置。
6. 前列腺癌及良性前列腺肥大症常常有相同的徵狀，因此良性前列腺肥大症患者，須確實檢查以排除前列腺癌的可能性，再使用本品。
7. 手術中虹膜鬆弛症候群(Intraoperative

floppy iris syndrome)在一些正服用或術前有服用 α -adrenergic receptor 阻斷劑的病患進行白內障手術時會發生。服用本品的病患應被告知，若進行白內障手術須告知其眼科醫師有服用本品的情形。

- 8.臨床試驗未觀察到有實驗室檢驗值之干擾，服用本品長達 52 週對 prostate-specific antigen(PSA)沒有影響。

十一. 過量

過量會引起低血壓，維持病患仰臥的姿勢，以幫助血壓及心跳恢復正常，若此方法尚不足，則可以考慮投與靜脈輸液。如有必要，可以使用升壓素，並監測腎臟功能。透析似乎沒有明顯的好處，因為 Silodosin 與蛋白結合率很高(95.6%)。

★ 參考資料: 藥品仿單

藥物介紹 - Samsca Tab

羅燕雯藥師

英文品名：SAMSCA

中文品名：伸舒康錠

成份/含量：Tolvaptan 15mg/Tab

★ 外觀辨識：

SAMSCA 15 毫克錠劑為無刻痕、藍色、三角形、微凸、一面刻有「OTSUKA」及「15」字樣的錠劑。

★ 適應症

SAMSCA 適用於治療心臟衰竭及抗利尿激素分泌不當症候群(SIADH)引起的低血鈉：

1. SAMSCA 適用之病患為抗利尿激素分泌不當症候群(SIADH)引起之低血鈉症(指血鈉濃度 < 125 mEq/L)。
2. 或低血鈉未降至 125 mEq/L 以下，但具有症狀且對限制水份療法無效者。
3. SAMSCA 適用之病患為心臟衰竭引起之臨床上明顯之低血鈉症(指血鈉濃度 < 125 mEq/L 具有低血鈉相關症狀且對限制水分療法無效者)。

★ 用法用量

SAMSCA 一般起始劑量為 15 毫克，每日給藥一次，並且不須考慮進食時間。可將劑量增加至 30 毫克每日一次，經過至少 24 小時之後，視升高至需求血清鈉濃度的需要，可再增加至最高劑量 60 毫克每日一次：

1. 血鈉濃度矯正速度必須限制在起初 24 小時內小於 10~12 mEq/L 及起初 48 小時內小於 18 mEq/L，在最初 24 小時的治療期間，應避免限制水分攝取。

2. 患者應在醫院中開始或重新開始進行治療，以評估治療反應。

★ 藥理作用機轉

Tolvaptan 是一種具選擇性的血管升壓素第二型受體拮抗劑(V2-receptor antagonist)，其對 V2-接受體的親和力為天然精胺酸血管升壓素(AVP)的 1.8 倍。可拮抗血管升壓素的作用，並增加尿液水分排泄量，這會導致游離水廓清率升高(水分排泄反應)，尿液滲透壓降低，終而促使血鈉濃度升高。

★ 使用限制

1. 緊急需要快速升高血鈉濃度(Urgent need to raise serum sodium acutely)- 目前尚未進行過在緊急需要快速升高血鈉濃度之情況下使用 SAMSCA 的研究。
2. 患者無法產生口渴的感覺或無法對口渴產生適當的反應- 無法自動調節體液平衡的患者，發生血鈉矯正速度過快、高血鈉症及血容積減少的風險會大幅升高。
3. 低血容積性低血鈉症(Hypovolemic hyponatremia)- 發生低血容積症惡化及其併發症如低血壓與腎衰竭的風險會超越可能的治療效益。
4. 與強力的 CYP 3A 抑制劑併用- Ketoconazole 200 毫克與 tolvaptan 併用會使 tolvaptan 的曝藥量升高 5 倍。一般認為，劑量越大，tolvaptan 之曝藥量的升高幅度也會越大。由於目前尚無足夠的經驗，因此無法確定應如何調整劑量才能安全地合併使用 tolvaptan 與強力的 CYP 3A 抑制劑，如 clarithromycin、ketoconazole、itraconazole、ritonavir、indinavir、nelfinavir、saquinavir、nefazodone、以及 telithromycin。
5. 無尿症患者- 對無法製造尿液的患者，應該不期待會有具任何的臨床效益。

★ 警語與注意事項

1. 血清鈉矯正速度過快會引起嚴重的神經後遺症- 低血鈉症矯正速度過快(如 >12 mEq/L/24 小時)會有引起滲透壓去髓鞘症候群的風險。滲透壓去髓鞘症候群會導致發音困難、失語、吞嚥困難、嗜睡、情緒改變、痙攣性四肢麻痺、癲癇發作、昏迷或死亡。對容易發生的患者，包括嚴重營養不良、酒精中毒或晚期肝病的患者，應以較緩慢的速度進行矯正。
2. 肝損傷
 - 患者有疲倦、厭食、右上腹部不適、暗色尿或黃疸等症狀，顯示可能有肝損傷，應停止使用 SAMSCA 治療。
 - 使用 SAMSCA 治療不超過 30 天。
 - 避免使用於有肝疾病(underlying liver disease)患者，包括肝硬化，因為由肝損傷復原的能力可能受損。
3. 脫水和血容積減少(Hypovolemia)- 使用 SAMSCA 治療會引發明顯的水分排泄反應，通常只要攝取水分便可部份抵消這種反應。患者可能會發生脫水和血容積減少，特別是因使用利尿劑而可能出現體液缺乏的患者，或是限制水分攝取的患者。在使用 SAMSCA 治療期間，限制水分攝取可能會增加發生脫水及血容積減少的風險。接受 SAMSCA 治療的患者應依口渴的狀況繼續攝取水份。
4. 與高張生理食鹽水併用- 不建議與高張生理食鹽水併用。
5. 其它會影響 Tolvaptan 之曝藥量的藥物
 - CYP 3A 抑制劑- Tolvaptan 是 CYP 3A 的作用受質。CYP 3A 抑制劑會使 tolvaptan 的濃度明顯升高，切勿將 SAMSCA 與強力的 CYP 3A 抑制劑併用。
 - CYP 3A 誘導劑- 應避免將 CYP 3A 誘導劑(如 rifampin、rifabutin、rifapentin、barbiturates、phenytoin、carbamazepine、聖約翰草)與 SAMSCA 併用，因為這樣會降低 tolvaptan 的血中濃

度，從而降低 SAMSCA 的療效。如果要與 CYP 3A 誘導劑併用，SAMSCA 的劑量可能必須增加。

- P-gp 抑制劑- 將 SAMSCA 與 P-gp 抑制劑(如 cyclosporine)併用時，SAMSCA 的劑量可能必須降低。

6. 高鉀血症或是會升高血鉀濃度的藥物- 使用 tolvaptan 治療會使細胞外液急遽減少，從而導致血鉀濃度升高。對血鉀濃度 >5 mEq/L 的患者，以及正在使用已知會升高血鉀濃度之藥物的患者，在開始使用 tolvaptan 治療之後，應監視其血鉀濃度。

★ 不良反應

最常見的不良反應為口渴(16%)、口乾(13%)、無力(9%)、便秘(7%)、頻尿或多尿(11%)、以及高血糖(6%)、發燒(4%)、厭食(4%)。

★ 藥物動力學

Tolvaptan 會在投藥後 2 至 4 小時之間達到尖峰濃度。

食物並不會影響 tolvaptan 的生體可用率。體外試驗的資料顯示，tolvaptan 為 P-gp 的作用受質與抑制劑。Tolvaptan 會與血漿蛋白高度結合(99%)，且表面分佈體積約為 3 公升/公斤。Tolvaptan 係完全透過非腎臟途徑排出體外，且主要(即便不是完全)是經過 CYP3A 的作用進行代謝。口服投藥之後，其廓清率約為 4 毫升/分鐘/公斤，終端半衰期約為 12 小時。

★ 藥物交互作用

1. Ketoconazole 與其它的強力 CYP 3A 抑制劑- SAMSCA 主要係透過 CYP 3A 的作用進行代謝。Ketoconazole 是一種強力的 CYP 3A 抑制劑，也是一種 P-gp 抑制劑。SAMSCA 與每日 200 毫克的 ketoconazole 併用會使 tolvaptan 的曝藥量增加 5 倍。與其它強力 CYP 3A 抑制

劑(如 clarithromycin、itraconazole、telithromycin、saquinavir、nelfinavir、ritonavir 和 nefazodone)併用，應該會使 tolvaptan 的曝藥量出現更大幅度的增加現象。因此，SAMSCA 不可與強力的 CYP 3A 抑制劑併用。

2. 中度 CYP 3A 抑制劑- 中度 CYP 3A 抑制劑(如 erythromycin、fluconazole、aprepitant、diltiazem 和 verapamil)。一般認為，將 SAMSCA 與中度的 CYP 3A 抑制劑併用時，tolvaptan 的曝藥量應該會明顯升高。因此，通常應避免將 SAMSCA 與中度的 CYP3A 抑制劑併用。
3. 葡萄柚汁- 葡萄柚汁與 SAMSCA 併用會使 tolvaptan 的曝藥量增加 1.8 倍。服用 SAMSCA 的病患應避免服用葡萄柚汁。
4. P-gp 抑制劑- 對同時使用 P-gp 抑制劑(如 cyclosporine)治療的患者，可能必須視臨床反應降低 SAMSCA 的劑量。
5. Rifampin 與其它的 CYP 3A 誘導劑- Rifampin 是一種 CYP 3A 和 P-gp 的誘導劑。Rifampin 與 SAMSCA 併用會使 tolvaptan 的曝藥量降低 85%。如 rifabutin、rifapentin、barbiturates、phenytoin、carbamazepine 和聖約翰草)併用，SAMSCA 可能無法達到預期的臨床效果。SAMSCA 的劑量可能必須增加。
6. Tolvaptan 對其它藥物的影響
 - a. Digoxin- Digoxin 是一種 P-gp 作用受質。SAMSCA 與 digoxin 併用會使 digoxin 的 AUC 增加 20% 及 Cmax 增加 30%。同時併用 SAMSCA 與 digoxin 的患者，應小心監測 digoxin 可能造成不良反應。
 - b. Lovastatin- SAMSCA 是一種微弱的 CYP 3A 抑制劑。Lovastatin 與 SAMSCA 併用會使 lovastatin 曝藥量分別增加 1.4 倍與 1.3 倍。

★ 特殊族群使用

1. 懷孕- 懷孕用藥分級 C。

目前尚無針對孕婦使用的 SAMSCA 研究。在動物研究中曾有發生顎裂、短肢症、小眼畸形、骨骼畸形、胎兒體重減輕、胎兒骨化作用延遲、以及胚胎-胎兒死亡的報告。只有對胎兒潛在效益超越風險的情況下，才可於懷孕使用。

2. 授乳母親

目前並不確知 SAMSCA 是否會分泌進入人類的乳汁。在大鼠的授乳中，tolvaptan 會分泌進入乳汁。由於許多藥物都會分泌進入人類的乳汁，且餵哺母乳的嬰兒可能會因接觸 SAMSCA 而發生嚴重的不良反應，因此，應告誡患者，如果她們正使用 SAMSCA 治療，應該停止授乳。

3. 兒童之使用

SAMSCA 對兒童病患的安全性及有效性目前尚未確立。

4. 老年人之使用

在安全性及有效性方面，這些老年人受試者與較年輕的受試者之間並無任何整體性的差異，年齡增長對 tolvaptan 的血中濃度並無任何影響。

5. 肝功能不全患者之使用

對使用於重度肝功能不全的患者必須特別小心。Tolvaptan 避免使用於肝疾病的患者。

6. 腎功能不全患者之使用

Tolvaptan 禁用於無尿症患者，對腎功能不全的患者，並不須調整劑量。

★ 資料來源:藥品仿單