



# 仁愛藥訊

105 年九月 出刊

季刊 Vol.21 Num.03

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

新藥介紹 - Rakinson 1mg/Tab 律莎錠 ..... 味郁馨藥師

藥物介紹 - 安喘心 ENTRESTO ..... 曾雅偉藥師



QUALITY  
CARE COMFORT



## 新藥介紹-

### Rakinson 1mg/Tab 律莎錠

藥師 味郁馨

#### 一、前言

巴金森氏症是運動神經系統退化性疾病，主要因中腦黑質體裡製造多巴胺(dopamine)的細胞退化所造成，多巴胺的缺乏導致巴金森氏症臨床症狀的產生，臨床症狀會隨著時間進展而逐漸加重，患者會出現僵硬、顫抖及行動遲緩等症狀。通常巴金森氏症的患者在 50 到 60 歲之間發病，而診斷時的平均年齡為 60 歲，但也有在 50 歲之前就發病，不過比例相對地少。

#### 二、成分及適應症

每錠含 Rasagiline 1mg，適應症為治療原發性巴金森氏症病患的單一治療藥劑(不合併使用 Levodopa)，或做為輔助治療藥劑與 Levodopa 同時投予。若屬合併治療，可由每日 0.5mg 做為治療劑量。

#### 三、用法用量

每日一次口服使用 Rasagiline 1mg，可單獨治療或與 Levodopa 合併治療。可單獨服用或與食物一同服用。

1. 老年人：年長病患服用無須調整劑量。
2. 小兒族群：由於缺乏使用的安全性與療效資料，因此不建議小孩與青少年使用。
3. 肝功能受損之病患：不得使用於重度肝功能受損之病患。應避免使用於帶有中度肝功能受損之病患。將 Rasagiline 開始投予輕微肝功能不

全之病患時，應謹慎使用，假使病患由輕微肝功能受損發展至中度時，應停止使用。

4. 輕度肝功能不全的病患：建議的起始劑量為每日 0.5mg，若臨床反應不佳則可增加至每日 1mg。
5. 腎功能受損之病患：使用於腎功能受損之病患時，無需調整藥物劑量。
6. 正在服用 Ciprofloxacin 或其他 CYP1A2 抑制劑之病患：當合併使用 Ciprofloxacin 或其他 CYP1A2 抑制劑時，病患血中 Rasagiline 濃度會上升至 2 倍之高。因此病患合併使用 Ciprofloxacin 或其他 CYP1A2 時，應調整每日劑量至 0.5mg Rasagiline。

#### 四、作用機轉

Rasagiline 為一種強效、不可逆的 B 型單胺氧化酶抑制劑，可以使紋狀體中細胞外多巴胺濃度增加。Rasagiline 在多巴胺激導性動作功能異常模型中所引起的有益反應，源自於其提高腦內多巴胺濃度與隨之增加的多巴胺激導性活性。

#### 五、藥物動力學

1. 吸收：可被快速吸收，於服藥後約 1 小時到達血中最大濃度(Cmax)。Rasagiline 的絕對生體可用率約為 36%。食物不會影響最大血中濃度時間(Tmax)，但高脂肪食品會導致 Cmax 和曲線下面積分別下降 60% 和 20%。由於曲線下面積變化不大，因此可與食物一起服用。
2. 分布：穩定期平均分布體積為 87 公升，顯示 Rasagiline 組織結合率較血漿蛋白質結合率高。在血中濃度 1-100ng/ml 時，Rasagiline 血漿蛋白質結合率為 88-94%，人體白蛋白平均結合率為 61-63%。

3. 代謝和排泄：在排泄前會在肝臟完成生化轉變。代謝主要經由兩種途徑進行：N-dealklation 和/或 hydroxylation 而產生 1-aminoindan (AI)，3-hydroxy-N-propargyl-1-aminoindan(3-OH-PAI)與 3-hydroxy-1-aminoindan(3-OH-AI)。體外試驗顯示，上述兩種代謝途徑主要依靠細胞色素 CYP450 系統，其中 CYP1A2 為其主要代謝酵素。Rasagiline 和其代謝物和葡萄糖醛酸酐(glucuronides)結合後再由尿排泄是 Rasagiline 的主要排泄途徑。

## 六、副作用

頭痛(14.4%)、骨骼肌肉疼痛(6.7%)、憂鬱(5.4%)、流感(4.7%)、鼻炎(3.4%)、結膜炎(2.7%)、暈眩(2.7%)、脖子疼痛(2.7%)、發燒(2.7%)、皮膚炎(2%)、過敏(1.3%)、幻覺(1.3%)、胃脹氣(1.3%)、關節炎(1.3%)、心絞痛(1.3%)、急尿(1.3%)、白血球減少症(1.3%)、皮膚癢(1.3%)、食慾降低(0.7%)。腦血管意外(0.7%)、水泡性皮疹(0.7%)。

## 七、交互作用

1. 抗憂鬱劑：當 Rasagiline 與抗憂鬱劑(例如：三環或四環抗憂鬱劑、SSRI、SNRI、triazolopyridine)和非選擇性 MAOI 或 MAO-B 抑制劑合併服用時，曾有報導會引起體溫過高等血清素症候群相關中樞神經毒性副作用(有時甚至會導致病人死亡)。
2. Levodopa：針對併服/或未併服 Levodopa 的族群藥物動力學試驗顯示出矛盾的試驗結果。雖然併服 Levodopa 時可能會些微增加 Rasagiline 的血中濃度，然而由於增加幅度不大，因此併服 Levodopa 時不需調整 Rasagiline 的劑量。

3. 其他藥品對 Rasagiline 代謝的影響：體外試驗顯示 CYP1A2 是 Rasagiline 的主要代謝酵素，因此若與 CYP1A2 的抑制劑合併使用時，可能會影響 Rasagiline 的廓清率。
4. Ciprofloxacin：一個共 12 位健康受試者參與投予 500mg Ciprofloxacin (CYP1A2 的抑制劑)，每日兩次，與 Rasagiline 每日劑量 2mg 合併服用，Rasagiline 的曲線下面積上升了 83%，但是排泄半衰期並未改變。
5. Theophylline：在一個共 24 名健康受試者參與，每日接受 Rasagiline 1mg 與 Theophylline(CYP1A2 的受質)，每日兩次，最高劑量至 500mg 的試驗中顯示兩種藥品不會影響彼此的藥動學特性。

## 八、禁忌

1. 對於主要成分或任何賦形劑過敏者不可使用。
2. 禁止使用於有重度肝功能損傷之病患。
3. 禁止與 Meperidine 併服，合併使用會引起嚴重副作用「血清素症候群」，嚴重時可能會導致病人死亡。因此 Rasagiline 與 Meperidine 治療時，彼此須至少間隔 14 天。
4. 禁止與 St.John's wort 和 Cyclo-benzaprine (三環肌肉鬆弛劑)合併服用。
5. 不可與麻醉劑如 Tramadol、Methadone、Pethidine 和 propoxyphene 一起使用。Rasagiline 與上述藥品治療時，彼此須至少間隔 14 天。
6. 不可與 Dextromethorphan 一起服用，曾有報導指出併服時會造成短暫性精神行為異常。
7. 不可與任何 MAOI 合併使用，兩者併服會增加其非選擇性單胺氧化

酶的抑制性，進而可能會增加引起高血壓的風險。Rasagiline 與單胺氧化酶抑制劑治療時，彼此須至少間隔 14 天。

## 九、懷孕與授乳

1. 懷孕婦女：目前尚無使用在懷孕婦女的相關臨床資料。動物實驗並未發現對懷孕婦女、胚胎/胎兒成長、分娩或產後的發展是否有直接或間接有害的影響。然而懷孕婦女使用本品須特別小心。
2. 授乳婦女：實驗資料指出，Rasagiline 會抑制催乳激素的分泌，有可能會抑制乳汁的分泌。至於是否會分泌於母乳中則尚未證實。因此使用於哺乳之婦女時須特別小心。

## 十、注意事項

1. 非選擇性或選擇性單胺氧化酶-B 型抑制劑與抗憂鬱藥品所引起的

副作用稱為「血清素症候群」，症狀包括行為上和認知/心理狀態的改變(例如：混淆、輕躁症、幻覺、不安、瞻望、頭痛和昏迷)以及自主神經反應(例如：昏厥、顫抖、發汗、高燒/體溫過高、高血壓、低血壓、心搏過速、噁心、腹瀉)和軀體反應(例如：肌肉僵硬、肌躍症、肌肉痙攣、震顫)。

2. 在服用建議劑量 Rasagiline 的治療期間，通常不需限制飲食中乾酪胺(Tyramine)的份量。然而某些食物(例如：陳年起士)可能含大量乾酪胺，導致高血壓危象，由於可能引起血壓大幅上升，因此應避免食用含有大量乾酪胺的食品。

## 十一、參考資料

1. 藥品仿單
2. 衛福部中央健康保險局-全球資訊網

## 藥物介紹 - 安喘心 ENTRESTO®

藥師 曾雅偉

### 一. 前言

Entresto®是第一個核准上市的 Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitors (ARNI)藥品，直接合併兩種利器：ARB + NEPI (Nepriylsin inhibitor)，分別是血管收縮素 (Angiotensin II)受體阻斷劑，以及減少血管活性胜肽被分解的 Nepriylsin 抑制劑。

### 二. 成分及適應症

目前院內有兩個劑量，分別為：Entresto® 100mg 為淺黃色 sacubitril 49 mg 及 valsartan 51 mg 膜衣錠。

Entresto® 200mg 為淺粉紅色 sacubitril 97 mg 及 valsartan 103 mg 膜衣錠。

(1) Valsartan：影響腎素-血管收縮素-醛固酮系統(Renin-Angiotensin-Aldosterone System：RAAS)，選擇性作用在 AT1 受體，抑制血管收縮、降低血壓、減少醛固酮、延緩心臟肥大。

(2) Sacubitril：抑制 nepriylsin，減少可以擴張血管的 BNP 被分解，因此降低血壓、降低交感神經活性，甚至有利尿效果。

Entresto®核准用於治療慢性心臟衰竭 (紐約心臟學會[NYHA]第二級至第四級)且心室射出分率降低的患者，減少心血管死亡和心臟衰竭住院風險。

### 三. 用法、用量

#### (1)成人劑量

Entresto®禁止與 ACEI 併用。如欲進行藥物轉換，則兩種藥物之間須間隔 36 小時的藥物排除期 (washout period)，一般成人建議起始劑量為 100 mg 每天 2 次，依患者耐受情形，每 2-4 週加倍調整一次劑量，達 200 mg 每天 2 次之目標維持劑量。

之前未服用過 ACEI 或 ARB，或是之前使用低劑量前述藥物的患者，建議起始劑量為 50 mg 每天 2 次，依患者耐受情形，每 2 - 4 週加倍調整一次劑量，達 200 mg 每天 2 次之目標維持劑量。

#### (2)腎功能不全病人

重度腎功能不全(eGFR 低於 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)的患者，建議起始劑量為 50 mg 每天 2 次，依患者耐受情形，每 2 - 4 週加倍調整一次劑量，達 200 mg 每天 2 次之目標維持劑量。

在有輕度腎功能不全(eGFR 介於 60 - 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)或中度腎功能不全(eGFR 介於 60-30mL/min /1.73m<sup>2</sup>)的患者，無須調整劑量。

#### (3)肝功能不全病人

在輕度肝功能不全(Child-Pugh A 級)的患者無須調整劑量。

在中度肝功能不全(Child-Pugh B 級)的患者，建議起始劑量為 50 mg 每天 2 次，依患者耐受情形，每 2-4 週加倍調整一次劑量，達 200 mg 每天 2 次之目標維持劑量。

在重度肝功能不全(Child-Pugh

C 級)的患者不建議使用。

#### 四. 藥理作用

Entresto®具有中性溶酶抑制劑(Nepriylsin inhibitor): Sacubitril 及一種血管收縮素受體阻斷劑: Valsartan。

Entresto®經前驅藥 sacubitril 的活性代謝物 LBQ657 抑制中性溶酶(NEP), 並經由 valsartan 阻斷 AT1 受體。由於 LBQ657 抑制中性溶酶, 進而增加中性溶酶應降解的胜肽, 同時 valsartan 抑制第二型血管收縮素的作用, 因此對心臟衰竭患者的心血管和腎臟會產生作用。valsartan 經由選擇性的阻斷 AT1 受體, 抑制第二型血管收縮素的作用, 並抑制仰賴第二型血管收縮素的醛固酮釋放。

#### 五. 不良反應

常見的有: 血管性水腫、低血壓、腎功能不全、高血鉀。

2014 年歐洲心臟醫學會年會上發表的 PARADIGM-HF 雙盲試驗隨機分配研究, 共收納 8,442 位 NYHA FC II~VI 且收縮功能不全的心臟衰竭病人, 其中 4,203 位接受 Entresto® 治療和 4,229 位接受 enalapril 治療, 隨機分配至 Entresto® 的患者, 最長接受 4.3 年的治療, 用藥持續時間中位數為 24 個月; 3,271 位患者接受超過一年的治療。在雙盲試驗期間, 有 450 位 (10.7%) 接受 Entresto® 治療的患者, 和 516 位 (12.2%) 接受 enalapril 治療的患者, 因為不良事件而停止治療。而接受 Entresto® 治療的患者中, 發生率  $\geq 5\%$  的不良反應依序為: 低血壓 (18%); 高血鉀 (12%); 咳嗽 (9%); 暈眩 (6%); 腎衰竭/急性腎衰竭 (5%)。

#### 六. 交互作用

- (1) 腎素-血管收縮素-醛固酮系統雙重阻斷:

禁止與 ACEI 併用, 以免血管水腫風險升高。避免併用 Entresto® 和 ARB。

糖尿病患者和腎功能不全患者 (eGFR 低於 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 應避免併用 aliskiren。

- (2) 鉀離子保留劑:

併用鉀離子保留利尿劑、鉀離子補充劑或含鉀的代鹽, 可能會導致血鉀增加。

- (3) 非類固醇抗發炎藥 (NSAID), 包括 COX-2 抑制劑:

若患者年長、細胞外體液減少 (包括接受利尿劑治療患者) 或腎功能不全, 併用時可能導致腎功能惡化, 急性腎衰竭, 但這些作用通常是可逆的, 應定期監測腎功能。

- (4) 鋰鹽:

併用鋰鹽和第二型血管收縮素受體拮抗劑, 曾造成血清鋰鹽濃度增加和鋰鹽中毒, 應監測鋰鹽血中濃度。

#### 七. 禁忌(對下列患者禁止投與)

- (1) 曾使用 ACEI 或 ARB 出現相關血管性水腫病史者。
- (2) 使用 Entresto® 前後 36 小時內併用 ACEI。
- (3) 同時併用 aliskiren 的糖尿病患者。

## 八. 注意事項

### (1) 胎兒毒性：

妊娠第二、三期使用

Entresto<sup>®</sup>，會降低胎兒腎功能並增加胎兒及新生兒疾病和死亡率，故懷孕女性患者需更換其他類藥物使用。

### (2) 血管性水腫：

若出現血管性水腫，須立即停用 Entresto<sup>®</sup>，提供適當治療，並監測呼吸道受阻的情形，嚴重者可能會致命，且日後不得再給予 Entresto<sup>®</sup>。若患者曾有血管性水腫病史，其使用 Entresto<sup>®</sup>發生血管性水腫的風險較高。黑人患者發生血管性水腫的機率高於其他種族患者。如患者過去使用 ACEI 或 ARB 曾出現相關血管性水腫病史，則不得使用 Entresto<sup>®</sup>。

### (3) 低血壓：

使用 Entresto<sup>®</sup>治療前應先矯正患者體液減少或鹽分流失之情形，或採用較低的起始劑量。同時併用高劑量利尿劑或其他降血壓藥物的患者更需密切注意，如發生低血壓，應考慮調整利尿劑或併用降血壓藥物之劑量，並治療其他低血壓成因(如血量不足)，若低血壓仍持續，則應調降 Entresto<sup>®</sup>劑量或暫停用藥。

### (4) 腎功能不全：

Entresto<sup>®</sup>會抑制腎素-血管收縮素-醛固酮系統(RAAS)，須定期監測腎功能，尤以有重度鬱血性心臟衰竭、雙側或單側腎動脈狹窄的患者。

### (5) 高血鉀：

在 Entresto<sup>®</sup>治療期間應定期監測血清鉀離子濃度，並於需要時適當介入治療，尤其是對於有重度腎功能不全、糖尿病、低醛固酮症或接受高鉀含量膳食等高血鉀風險因子的患者，必要時須降低劑量或停藥。

## 九. 儲存

請儲存於 30°C 以下，注意防潮，並儲存於原始包裝中。

### ■ 參考資料: Entresto<sup>®</sup> - 藥品仿單