



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：梁雅惠

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：葉馨智

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

108 年 10 月第 175 期

本期專題

1. 新藥介紹：Dienogest (Visanne®)
2. 藥物安全資訊：Febuxostat 可能增加死亡風險

新藥介紹：Dienogest (Visanne®)

撰稿：林拓藥師；校稿：吳淑娟主任

壹、前言

子宮內膜異位症 (endometriosis) 在生育年齡的婦女之盛行率為 2-10% 之間¹。子宮內膜異位症是指原本應該長在子宮內的腺體和間質，卻長在子宮腔外，造成慢性發炎的情況；好發部位是骨盆器官和腹膜，常見症狀有經痛、慢性骨盆痛、性交疼痛、週期性腸道不適、疲勞/疲倦和不孕等²。治療方式包含手術清除子宮內膜異位症的病灶，以及口服藥物治療。一般常用於緩解子宮內膜異位症疼痛的藥品，為非類固醇類消炎止痛藥 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 及荷爾蒙類藥品，包括口服避孕藥、黃體素、danazol、gestrinone、性腺荷爾蒙刺激素類似劑 (gonadotropin-releasing hormone analogs, GnRH-a) 與含藥之子宮內投藥系統密蕊娜 (Mirena) 等²。考量病人在荷爾蒙類藥品的使用時間有限，且有副作用問題，無法滿足所有患者的需求，因此仍陸續有新藥推出。本篇介紹的口服荷爾蒙藥物 dienogest，將可提供病人與醫師更多的選擇。

貳、機轉與適應症

Dienogest 是 19-nortestosterone 的衍生物，其作用機轉為雄性素受體的拮抗劑，因此有抗雄性素的作用，也可以減少內源性雌激素的產生，為第四代黃體素。因此持續給予 dienogest 會造成雌激素低下、黃體素過多的內分泌環境，進而導致子宮內膜蛻膜化 (decidualization)，並使子宮內膜異位病灶萎縮。因其在活體內不具有明顯雄性激素、礦物性皮質素及醣皮質素活性，可使得血脂與糖類代謝變化減至最小^{3,4}。

參、藥物動力學⁵

口服投予的 dienogest (Visanne[®]) 可快速且幾乎完全吸收。在服用約 1.5 小時後達到最高血清濃度約 47 ng/ml，生體利用率約為 91%。本藥的蛋白質結合率約為 90%，分布體積(Vd/F) 為 40 L。由於本藥代謝的主要酵素是 CYP3A4，由類固醇代謝路徑進行代謝。

肆、用法用量與使用方法^{5,6}

一、一般用法：

Dienogest 可於月經週期的任何一天開始服藥，劑量為每日一錠，最好於每天同一時間服藥。由於不受食物影響，可於飯前或飯後服用，且無論是否發生陰道出血，均必須連續服藥。服用本藥前，任何的荷爾蒙避孕法均必須在開始治療前停用。若有避孕需要，應使用非荷爾蒙類的避孕方法（例如：阻隔式避孕）。

二、漏服藥錠的處置方式：

若因嘔吐以及/或腹瀉（若發生於服藥後 3 小時~4 小時內）漏服藥錠，應於想起來時儘快服用一顆藥錠（僅可服用一顆），並應於隔天依照平常的時間繼續服藥。

三、劑量調整：

本品不適用於初經前的兒童，禁用於正在或曾經罹患重度肝臟疾病的患者。由於目前沒有資料顯示腎功能不全的患者需要調整劑量，因此重度腎功能不全患者應謹慎使用。

伍、藥物交互作用⁵

由於 dienogest 主要由位於腸道黏膜及肝臟的細胞色素 P450 3A4 系統 (CYP3A4) 代謝，因此 CYP3A4 的誘導劑或抑制劑可能會影響本藥的代謝，茲說明如下：

一、提高清除率的物質（酵素誘導劑）：

Phenytoin、barbiturates、primidone、carbamazepine、rifampicin，亦可能包括 oxcarbazepine、topiramate、felbamate、griseofulvin 及含 St. John's wort 的藥品。

二、降低清除率的物質（酵素抑制劑）：

與強效抑制劑 ketoconazole 併用造成 dienogest 之 AUC (0-24h) 在穩定狀態的濃度增加 2.9 倍。當併用中度抑制劑 erythromycin，會使 dienogest 之 AUC (0-24h) 在穩定狀態的濃度增加 1.6 倍。

三、造成清除率變動的物質：

許多 HIV/HCV 蛋白酶抑制劑及非核苷反轉錄酶抑制劑 (NNRTI) 可能會使黃體素的血漿濃度升高或降低。

陸、不良反應^{5,7}

不良反應較常出現於開始服用 dienogest 之後第一個月，隨著治療時間而消退。治療期間最常通報有關的不良反應為頭痛 (7.0%)、乳房不適 (5.4%)、體重增加 (4%)、情緒低落 (3%)、腸胃不適 (4%) 以及痤瘡 (2.1%)。此外，大多數接受本藥治療的病患，會發生經期出血型態改變。

柒、禁忌症^{5,6}

Dienogest 不應使用於有下列任何病症的患者，如果使用期間出現下列任何病症，必須立即停藥。

- 一、對本品主成分或任一賦形劑過敏者。
- 二、靜脈血栓栓塞疾病。
- 三、目前罹患動脈及心血管疾病或有其病史（例如心肌梗塞、腦中風、缺血性心臟病）。
- 四、合併血管相關併發症之糖尿病。
- 五、現有或曾患嚴重肝臟疾病，且肝功能的各項數值未回復至正常值。
- 六、現有或曾有肝臟腫瘤（良性或惡性）。
- 七、已知或疑似罹患性荷爾蒙依賴型惡性腫瘤。
- 八、未經診斷的陰道出血。
- 九、哺乳和懷孕婦女。

捌、特殊警語與注意事項^{5,7}

如果以下任何風險因素出現或惡化，在開始或繼續服用本藥之前應先權衡效益與風險。

- 一、不正常出血，包含嚴重子宮出血。
- 二、循環障礙，尤其是靜脈血栓栓塞患者。
- 三、腫瘤，包含乳癌患者，卵巢囊腫。
- 四、骨質疏鬆症。
- 五、嚴重肝功能障礙。
- 六、憂鬱症患者。
- 七、特殊族群：老年人，抽菸者。

基於使用 dienogest 與骨質密度 (bone mass density, BMD) 波動有關，隨著使用時間增長，BMD 減少可能增加，而這些變化並非完全可逆。青少年與成年早期階段為骨質增加的關鍵時期，因此使用本藥需特別注意骨質密度是否降低。目前不清楚此族群的 BMD 降低現象是否會降低高峰骨量，以及是否會增加未來骨折風險。因此治療者應評估個別青少年使用 dienogest 的效益與可能風險，並定期予以再評估。

玖、懷孕分級與授乳⁷

目前 dienogest 用於懷孕女性的資料相當有限，因此懷孕女性不應接受此藥的治療，因為懷孕期間不需要治療子宮內膜異位症。目前尚未得知 dienogest 是否會分泌至人體乳汁中，因此不建議於授乳期間接受本藥的治療。

拾、臨床實驗結果及療效分析

在一項為期 3 個月，納入 198 位 18-45 歲女性患者的 dienogest 試驗中，在減緩與子宮內膜異位症相關之骨盆腔疼痛 (endometriosis-associated pelvic pain, EAPP) 上，證實 dienogest 優於安慰劑。EAPP 的測量是依據視覺類比量表 (visual analogue scale, VAS)，用 dienogest 治療 3 個月後，證實相較於安慰劑具有統計上的顯著差異 ($\Delta = 12.3$ mm; 95% CI: 6.4 - 18.1; $p < 0.0001$)；有 37.3% 患者的 EAPP 降幅達到 50% 以上，且併用止痛藥的機率並沒有相對增加 (安慰劑: 19.8%)；而有 18.6% 患者的 EAPP 降幅達到 75% 以上，且併用止痛藥並沒有相對增加 (安慰劑: 7.3%)。這項試驗的延伸期資料顯示，在長達 15 個月的治療期間內，仍可持續改善與子宮內膜異位症相關之骨盆腔疼痛⁸。

在一項對照組使用 GnRH 促進劑 leuprorelin acetate，為期 6 個月，納入 252 名子宮內膜異位症患者之對照實驗的結果，亦可支持患者使用 dienogest 相較於 leuprorelin acetate，有較少雌激素過低的相關副作用產生。試驗顯示，患者接受每天 2 mg dienogest 的止痛效果雖然與 leuprorelin acetate 相當，但 dienogest 在安全性和耐受性的呈現結果都是較好的⁹。

拾壹、結論

子宮內膜異位症是一種慢性疾病，且在治療後仍然會有機會再度復發，因此可能需要長期的持續追蹤來控制。每個治療計畫皆須考量到病人的臨床表現、症狀嚴重程度、病灶範圍和位置、年齡、有無生殖計畫、藥物副作用和手術併發症與費用。如果是比較輕微的患者可能會優先使用 NSAIDs 和口服避孕藥，若服用後沒有改善才會再使用自費荷爾蒙製劑，如本篇所提到的 dienogest (Visanne[®])。

拾貳、參考文獻

1. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Human Reproduction* 2014; 29(3): 400-412.
2. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and

- treatment of endometriosis, *Human Reproduction* 2005, 20(10): 2698-2704.
3. Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *International Journal of Women's Health* 2011; 3(1): 175-184.
 4. Zito G, Luppi S, Giolo E, et al. Medical treatments for endometriosis-associated pelvic pain. *BioMed Research International* 2014; 2014.
 5. 藥品仿單：Visanne[®] 異位寧 Available at <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52027029>. Accessed Oct, 2019.
 6. Schenken RS. Endometriosis: Treatment of pelvic pain. In: Eckler K, ed. UpToDate, 2019. Available at <https://www.uptodate.com/contents/endometriosis-treatment-of-pelvic-pain>. Accessed Oct, 2019.
 7. Dienogest (United States: Not available): Drug information. UpToDate. Available at https://www.uptodate.com/contents/dienogest-united-states-not-available-drug-information?search=Dienogest&source=panel_search_result&selectedTitle=1~11&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1. Accessed Oct, 2019.
 8. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, et al, Dienogest in the Treatment of Endometriosis-Associated Pelvic Pain: A 12-week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;151(2):193-198.
 9. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et al, Dienogest is as Effective as Leuprolide Acetate in Treating the Painful Symptoms of Endometriosis: A 24-Week, Randomized, Multicentre, Open-Label Trial. *Human Reproduction* 2010; 25(3): 633-641.

藥物安全資訊

Febuxostat 可能增加死亡風險

撰稿：呂祐騰藥師；校稿：官玫秀主任

壹、背景

痛風是由於體內尿酸結晶沉積在關節腔或周圍軟組織，引起後續發炎反應，造成關節紅、腫脹、熱與劇烈疼痛的一種關節病變¹。Febuxostat 為黃嘌呤氧化酶抑制劑，可降低血清中尿酸達到治療作用，在治療濃度時，不會抑制參與嘌呤和嘧啶合成與代謝過程中其他酵素的作用²。而台灣衛生福利部食品藥物管理署現核准 febuxostat 用於治療慢性痛風病人的高尿酸血症，不建議用於無症狀的高尿酸血症病人；或可用於因血液腫瘤接受化療，發生腫瘤溶解症後群（tumor lysis syndrome）的中度至高度風險成年病人，以預防和治療高尿酸血症。

貳、Febuxostat 可能提高心血管相關死亡與全因性死亡之風險

2019 年 2 月 21 日美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）根據一項大型上市後安全性臨床試驗（Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout, 簡稱 CARES trial）之結果³，做出 febuxostat 可能增加死亡風險之 Boxed Warning⁴。

FDA 於 2009 年核准 Uloric（febuxostat）時，要求廠商執行 CARES trial，以評估心血管相關安全性。在此試驗結果之綜合心血管不良事件（Major adverse cardiovascular events, MACE）的比較中，febuxostat 與 allopurinol 沒有明顯差異，然而在心血管相關死亡及全因性死亡的結果中，febuxostat 比起 allopurinol 有較高的風險³。臨床試驗內容如下表：

CARES trial ³			
研究種類	Randomized double-blind Control Trial		
參與人數	6,190 名使用 febuxostat 或 allopurinol 成分藥物		
研究結果			
N (%)	Uloric (N=3,098)	Allopurinol (N=3,092)	Hazard Ratio (95% CI)
綜合心血管不良事件	335 (10.8)	321 (10.4)	1.03 (0.89, 1.21)
心血管相關死亡	134 (4.3)	100 (3.2)	1.34 (1.03, 1.73)
非致命性心肌梗塞	111 (3.6)	118 (3.8)	0.93 (0.72, 1.21)
非致命性中風	71 (2.3)	70 (2.3)	1.01 (0.73, 1.41)
不穩定心絞痛	49 (1.6)	56 (1.8)	0.86 (0.59, 1.26)
全因性死亡	243 (7.8)	199 (6.4)	1.22 (1.01, 1.47)

在評估以上風險後，FDA 限制了 febuxostat 成分藥物的使用，當使用 allopurinol 無效後或發生其嚴重副作用之患者，才能使用 febuxostat，並將這個風險描述添加到含 febuxostat 成分藥物仿單中，並新增加框警語⁴。

參、建議：

一、醫療人員應注意事項⁴

1. 美國 FDA 發布 febuxostat 藥物安全警訊，一項大型上市後安全性臨床試驗顯示，含 febuxostat 成分藥物可能提高全死因死亡及心血管相關死亡的風險。
2. 當病人使用含 febuxostat 成分藥物時，應謹慎監測病人是否出現心血管相關症狀 (symptom) 或病徵 (sign)。
3. 提醒病人當使用含 febuxostat 成分藥物時，如果出現胸痛、心跳不規律或加快、呼吸急促、頭暈或劇烈性頭痛、單側肢體麻痺或無力、言語困難等症狀，應立即尋求醫療協助醫生。若處方含 fluorouracil 或其相關成分藥品 (capecitabine、tegafur、flucytosine) 前，建議可先進行基因檢測，了解病人是否為 DPD 酵素缺乏者，以降低病人發生嚴重不良反應之風險。同時應密切注意使用藥物時是否出現嚴重副作用，提醒病人若出現不適症狀應儘速回診。

二、病人應注意事項⁴

1. 若有心臟相關疾病或中風的病史，請與醫療人員討論使用含 febuxostat 成分藥物的效益及風險。
2. 當使用含 febuxostat 成分藥物時，如果出現胸痛、心跳不規律或加快、呼吸急促、頭暈或劇烈性頭痛、單側肢體麻痺或無力、言語困難等症狀，應立即尋求醫療協助。
3. 對於用藥有任何問題時，請勿自行停藥，應諮詢專業醫療人員，以免造成疾病惡化。

肆、院內品項

處置代碼	商品名	成分
OFEBU2	Febuton tab 80 mg/達理痛膜衣錠 80 毫克	Febuxostat
OFORL2	Forliton tab 80mg/伏痛好膜衣錠 80 毫克	Febuxostat

伍、資料來源

1. Becker MA, Gaffo AL. Treatment of gout flares. In: Romain PL, ed. UpToDate, 2019. Available at https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-gout-flares?search=gout&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 Accessed 09/2019.
2. 藥品仿單：Feburic® 福避痛膜衣錠。 Available at <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=02025427> Accessed 09/2019.
3. William BW, Kenneth GS, Michael AB, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. New England Journal of Medicine. 2018; 378(13): 1200-1210.
4. FDA Drug Safety Communication: FDA adds Boxed Warning for increased risk of death with gout medicine Uloric (febuxostat). Available at <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-increased-risk-d>

[eath-gout-medicine-uloric-febuxostat](#) Accessed 09/2019.