

檔 號：

保存年限：

衛生福利部食品藥物管理署 書函

地址：11561 臺北市南港區昆陽街161-2號

聯絡人：黃俐嘉

聯絡電話：27877471

傳真：27877498

電子信箱：1585hlj@fda.gov.tw

受文者：中華民國藥師公會全國聯合會

發文日期：中華民國105年5月4日

發文字號：FDA藥字第1051404547號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：Opioid類止痛藥品安全資訊風險溝通表(A210200001105140454700-1.pdf)

主旨：檢送opioid類止痛藥品之「藥品安全資訊風險溝通表」，
請轉知所屬會員，請查照。

說明：

- 一、請貴會轉知所屬會員有關「藥品安全資訊風險溝通表」之藥品安全資訊，以保障病人用藥安全。
- 二、有關「藥品安全資訊風險溝通表」可至本署網站 (<http://www.fda.gov.tw>) 首頁 > 業務專區 > 藥品 > 藥品安全資訊下載。

正本：中華民國醫師公會全國聯合會、中華民國藥師公會全國聯合會、中華民國藥劑生公會全國聯合會、台灣醫院協會、台灣社區醫院協會、中華民國基層醫療協會、財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會、台灣藥物臨床研究協會、台灣研發型生技新藥發展協會、社團法人台灣臨床藥學會、台灣製藥工業同業公會、台灣內科醫學會、臺灣外科醫學會、台灣家庭醫學會、台北市西藥代理商業同業公會、中華民國西藥代理商業同業公會、中華民國藥品行銷暨管理協會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國製藥發展協會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、社團法人中華民國學名藥協會、中華民國癌症醫學會、台灣麻醉醫學會、台灣疼痛醫學會

副本：衛生福利部中央健康保險署、財團法人藥害救濟基金會、全國藥物不良反應通報中心

2016-05-04
10:08:57

Opioid 類止痛藥品安全資訊風險溝通表

藥品成分	Opioid 類止痛藥品（包含：alfentanil, buprenorphine, butorphanol, codeine, fentanyl, hydromorphone, meperidine, methadone, morphine, oxycodone, sufentanil, tapentadol, tramadol）
藥品名稱及許可證字號	衛生福利部核准 opioid 類止痛藥品製劑許可證共 121 張。網址： http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx
適應症	鎮痛、麻醉。Methadone 及 buprenorphine 另可作為類鴉片物質成癮之治療。
藥理作用機轉	作用於中樞神經系統之 opioid 接受器，藉由抑制神經傳遞物質的釋放而產生止痛的效果。
訊息緣由	2016/3/22 美國 FDA 發布 opioid 類止痛藥品可能引起血清素症候群（serotonin syndrome）、腎上腺功能不全（adrenal insufficiency）及性激素濃度減少（decreased sex hormone levels）之安全性資訊。網址： http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm491715.htm
藥品安全有關資訊分析及描述	<ol style="list-style-type: none"> 1. 美國 FDA 從不良事件通報資料庫 (FAERS) 中發現 43 件疑似併服 opioid 類藥品與作用於血清素系統的藥品（表一）出現血清素症候群之案例，且多數案例為使用建議劑量範圍內之 fentanyl 及 methadone。 2. 美國 FDA 另於 FAERS 發現 37 件使用 opioid 類藥品者通報腎上腺功能不全之案例，多數案例症狀出現於使用 opioid 類藥品至少一個月後，且半數以上病人需接受皮質類固醇治療，有些病人改用另一種 opioid 類藥品後症狀緩解。 3. 美國 FDA 回顧文獻資料發現長期使用 opioid 類藥品之男性及女性有性激素濃度減少之情形，但因研究設計的條件限制，目前仍不清楚性激素濃度減少及相關症狀是否可歸因於長期使用 opioid 類藥品或其他因素。 4. 美國 FDA 將更新所有 opioid 類藥品仿單以包含上述風險。
TFDA 風險溝通說明	<p>◎ 食品藥物管理署說明：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 經查我國核准之 opioid 類止痛藥品，僅部分中文仿單有刊載血清素症候群相關風險（例如：fentanyl、tapentadol、tramadol...等）。 2. 有關是否將血清素症候群、腎上腺功能不全及性激素濃度減少之風險新增於所有 opioid 類止痛藥品之中文仿單，本署現正評估中。 <p>◎ 醫療人員應注意事項：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Opioid 類止痛藥品可能引起血清素症候群、腎上腺功能不全及雄性激素缺乏（androgen deficiency）。 2. 血清素症候群： <ol style="list-style-type: none"> i. 併用 opioid 類藥品及作用於血清素系統的藥品（表一）可能發生血清

素症候群，且在建議劑量範圍內使用亦可能發生。若必須併用該類藥品，應謹慎觀察病人，特別是在開始併用及劑量增加時。

- ii. 其症狀可能包括：精神狀態改變（如：躁動、幻覺或昏迷）、自律神經失調（如：心搏過速、血壓不穩或體溫過高）及神經系統異常（如：反射過度、協調困難或僵直）。症狀通常出現於藥品併用後幾小時至幾天內，但也可能延後發生，特別是在劑量增加後。
 - iii. 若懷疑為血清素症候群時，應停用 opioid 類藥品和/或作用於血清素系統的藥品。
 - iv. 應告知病患血清素症候群之相關症狀，並提醒病患若出現相關症狀應立即就醫。
 - v. 處方 opioid 類藥品前，應主動詢問病患是否正在服用或計劃服用作用於血清素系統的藥品。
3. 腎上腺功能不全：
- i. 曾有使用 opioid 類藥品者通報腎上腺功能不全之案例。
 - ii. 其可能以非特異性的症狀表現，包括：噁心、嘔吐、厭食、疲倦、虛弱、眩暈及低血壓。
 - iii. 若懷疑為腎上腺功能不全時，應儘速進行檢查，確診後應使用皮質類固醇治療，並嘗試停用 opioid 類藥品讓腎上腺功能恢復。若可停用 opioid 類藥品，亦應進行腎上腺功能之後續評估，以判斷皮質類固醇治療是否可終止。
 - iv. 懷疑為腎上腺功能不全時，亦可嘗試使用其他不同成分之 opioid 類藥品，因有些案例改用其他不同成分之 opioid 類藥品後，則不再出現腎上腺功能不全。
 - v. 現有資訊尚不足以辨別，是否有特定的 opioid 類藥品有較高發生腎上腺功能不全的風險。
4. 雄性激素缺乏：
- i. 長期使用 opioid 類藥品可能影響下視丘-腦下垂體-生殖腺軸（hypothalamic-pituitary-gonadal axis），導致雄性激素缺乏，而可能表現出性慾低下、陽萎、勃起功能障礙、無月經或不孕等症狀。
 - ii. 若病患出現上述雄性激素缺乏的症狀時，應進行實驗室檢查評估。
 - iii. 目前的研究並未充分控制各種可能影響性腺激素分泌的因素（如：醫療、生理、生活方式及心理壓力等），故尚無法確認性腺功能減退症候群與 opioid 類藥品間的因果關係。

◎ **病人應注意事項：**

1. Opioid 類藥品為強效的麻醉性止痛藥，當其他藥品及治療方式無法有效緩解疼痛時，它可以幫助控制疼痛。然而，opioid 類藥品即使在正確使用的情況下仍有發生嚴重不良反應之風險，亦可能被誤用或濫用而導致

成癮、用藥過量或死亡。故臨床上使用該類藥品，須由醫師審慎評估其治療效益及風險，且倘出現任何不適症狀，應立即就醫。

2. Opioid 類藥品與某些藥品（包括：抗憂鬱藥及治療偏頭痛的藥品）會產生藥物交互作用，而增加腦中化學物質血清素（serotonin）的作用，可能導致嚴重的中樞神經系統反應，稱為血清素症候群。若出現血清素症候群相關症狀，如：躁動、幻覺、心跳加快、發燒、大量出汗、發抖或抖動、肌肉抽搐或僵硬、協調困難、噁心、嘔吐或腹瀉等，應立即就醫。
 3. 服用 opioid 類藥品可能導致一種罕見但嚴重的狀況-腎上腺功能不全，即腎上腺無法分泌足夠的類固醇激素（皮質醇），特別是在有壓力的情況下。若出現腎上腺功能不全的相關症狀，如：噁心、嘔吐、食慾不振、疲倦、虛弱、眩暈或低血壓等，亦應就醫治療。
 4. 長期使用 opioid 類藥品可能與性激素濃度減少相關，若出現性激素濃度減少相關症狀，如：性慾低下、陽萎、勃起功能障礙、無月經或不孕等，應告知醫療人員。
 5. 若您正在服用 opioid 類止痛藥品，但不確定其他併服的藥品是否與其會產生藥物交互作用，應諮詢醫療人員。就醫時，亦應告知醫療人員所有正在服用的藥品（包含所有處方及非處方藥）。如仍有任何疑問，請諮詢醫療人員。
- ◎ 醫療人員或病人懷疑因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心並副知所屬廠商，藥物不良反應通報專線02-2396-0100，網站：<https://adr.fda.gov.tw>；衛生福利部食品藥物管理署獲知藥品安全訊息時，均會蒐集彙整相關資料進行評估，並對於新增之藥品風險採取對應之風險管控措施。

表一：作用於血清素系統的藥品

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)			
paroxetine	fluvoxamine	fluoxetine	sertraline
citalopram	escitalopram		
Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs)			
venlafaxine	desvenlafaxine	duloxetine	milnacipran
Tricyclic Antidepressants (TCAs)			
amitriptyline	desipramine	clomipramine	imipramine
nortriptyline	protriptyline	doxepin	trimipramine
Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)			
isocarboxazid	phenelzine	selegiline	tranylcypromine
其他精神疾病藥品			
amoxapine	maprotiline	nefazodone	trazodone
bupirone	vilazodone	mirtazapine	lithium
偏頭痛藥			
almotriptan	frovatriptan	naratriptan	rizatriptan
sumatriptan	zolmitriptan		
止吐藥			
ondansetron	granisetron	dolasetron	palonosetron
其他血清素藥品			
dextromethorphan	linezolid	cyclobenzaprine	methylene blue
St. John's wort	tryptophan		

SGLT2 抑制劑類藥品安全資訊風險溝通表

藥品成分	SGLT2 抑制劑類藥品 (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin)
藥品名稱及許可證字號	衛生福利部核准含 SGLT2 抑制劑類藥品製劑許可證共 4 張。網址： http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(fbnsiy45gjn1ufmichcptc3s))/H0001.aspx
適應症	第二型糖尿病。
藥理作用機轉	抑制近端腎小管的鈉-葡萄糖共同轉運蛋白 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2)，減少腎臟對已過濾之葡萄糖的再吸收作用，從而減低腎臟對葡萄糖再吸收的閾值，藉此增加葡萄糖經由尿液的排泄量。
訊息緣由	2015/12/4 美國 FDA 發布 SGLT2 抑制劑類藥品可能引起酮酸中毒 (ketoacidosis) 及嚴重泌尿道感染之安全性資訊。網址： http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm475553.htm
藥品安全有關資訊分析及描述	<ol style="list-style-type: none"> 1. 美國 FDA 於 2015 年 5 月曾發布 SGLT2 抑制劑類藥品可能引起酮酸中毒之安全性資訊，同時持續評估此安全議題。 2. 美國 FDA 從不良事件通報資料庫共發現 73 例通報使用 SGLT2 抑制劑之第一型或第二型糖尿病患者出現酮酸中毒 (ketoacidosis) 情形，所有不良反應案例皆需住院或至急診接受治療，且因不良反應發生時之血糖值低於典型糖尿病酮酸血症 (diabetic ketoacidosis, DKA) 之預期數值，故多起案例並未及時被發現而導致延遲治療。 3. 美國 FDA 亦同時發現 19 例使用 SGLT2 抑制劑患者因泌尿道感染導致血液 (尿路敗血症) 及腎臟感染 (腎盂腎炎) 之危及生命案例。所有不良反應患者皆需住院治療，有些患者甚至需入住加護病房或接受血液透析以治療腎臟衰竭問題。 4. 美國 FDA 已更新所有含 SGLT2 抑制劑類藥品仿單以包含上述風險，同時要求許可證持有廠商針對酮酸中毒議題進行為期 5 年之上市後研究，以收集更多訊息。
TFDA 風險溝通說明	<p>◎ 食品藥物管理署後續措施：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我國目前尚未核准 canagliflozin 成分之藥品許可證，已核准 dapagliflozin 及 empagliflozin 成分之藥品許可證各 2 張，該等藥品中文仿單將加刊載酮酸中毒及尿道感染之相關警語，說明如下： <ol style="list-style-type: none"> i. Forxiga® (dapagliflozin)：原廠為臺灣阿斯特捷利康股份有限公司，已將相關資料送至本署辦理中文仿單變更，目前尚在本署審核中。 ii. Jardiance® (empagliflozin)：臺灣百靈佳殷格翰股份有限公司) 亦表示將於備齊送審文件後儘快送至本署辦理更新。

◎ 醫療人員應注意事項：

1. 美國 FDA 已新增酮酸中毒及嚴重泌尿道感染（包括尿路敗血症及腎盂腎炎）之警語於所有含 SGLT2 抑制劑類藥品仿單，此二種不良反應皆可能導致病患需住院治療。
2. 酮酸中毒：
 - i. SGLT2 抑制劑並未被核准用於治療第一型糖尿病。
 - ii. 處方 SGLT2 抑制劑前應考量病患是否具有容易引起酮酸中毒之病史，包括任何原因導致胰臟分泌之胰島素不足、熱量限制及酗酒。
 - iii. 若病人出現嚴重代謝性酸中毒之症候及症狀（包括噁心、嘔吐、腹痛、全身倦怠及呼吸急促），不論當時血糖值高或低，皆應評估酮酸中毒的可能性，因 SGLT2 抑制劑相關之酮酸中毒不良反應甚至可能出現在血糖值小於 250 mg/dL 時。許多通報案例（尤其是第一型糖尿病患者）都因血糖值（小於 250 mg/dL）低於典型糖尿病酮酸血症之預期值，而未及時被發現導致延遲治療。
 - iv. 當懷疑為酮酸中毒時，應停用 SGLT2 抑制劑並評估病患狀況採取適當的治療，包括給予胰島素、水分及碳水化合物之補充。
 - v. 從一些通報案例發現容易引發酮酸中毒的因素包含：減少胰島素劑量、急性發熱性疾病、因疾病或手術而減少熱量攝取、胰臟疾病而有胰島素分泌不足之虞（如第一型糖尿病及胰臟炎或胰臟手術病史）和酗酒。
 - vi. 可考慮監控 SGLT2 抑制劑使用者之酮酸中毒相關風險因素或數值，或在病人處於已知易引發酮酸中毒之臨床狀況下（如由於急性疾病或手術造成之長時間禁食）暫時停藥。
3. 尿路敗血症及腎盂腎炎：
 - i. 評估病患是否出現泌尿道感染之症候及症狀並及時給予治療。
 - ii. 告知病患泌尿道感染相關之症候及症狀及提醒若出現前述症狀應立即就醫。

◎ 病人應注意事項：

1. 酮酸中毒：
 - i. 第一型糖尿病患者使用 SGLT2 抑制劑之安全性及有效性

尚未被確立，且目前 SGLT2 抑制劑並未被核准用於治療第一型糖尿病。

- ii. 服用 SGLT2 抑制劑的患者可能在血糖值小於 250 mg/dL 時即出現酮酸中毒的不良反應。
- iii. 若您有下列情形，應於開始服用 SGLT2 抑制劑前告知您的醫療人員：
 - a. 將接受手術。
 - b. 因疾病、手術、節食或任何其它因素減少進食。
 - c. 併有或曾有胰臟的問題，包括胰臟炎或是進行胰臟手術。
 - d. 時常或是短時間內大量飲酒。
- iv. 密切注意任何酮酸中毒相關症狀，如噁心、嘔吐、腹痛、不尋常的疲倦及呼吸困難。若出現上述症狀，應停藥並立即就醫。如果可行的話，可先使用酮體試紙檢查尿液中酮體含量。

2. 嚴重泌尿道感染：

- i. 若曾有排尿問題或是膀胱、腎臟及泌尿道感染病史，應於開始服用 SGLT2 抑制劑前告知您的醫療人員。
- ii. 若出現泌尿道感染相關症候及症狀，如排尿時出現灼熱感、頻尿、尿急、下腹部或骨盆處疼痛或尿中帶血，應立即告知您的醫療人員。有時亦可能出現發燒、背部疼痛、噁心或嘔吐等症狀。

3. 詳閱 SGLT2 抑制劑仿單中之患者用藥資訊，其內容有解釋使用藥物相關的益處與風險。若仍有任何疑問則請諮詢您的醫療人員。

◎ 醫療人員或病人懷疑因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心並副知所屬廠商，藥物不良反應通報專線02-2396-0100，網站：<https://adr.fda.gov.tw>；衛生福利部食品藥物管理署獲知藥品安全訊息時，均會蒐集彙整相關資料進行評估，並對於新增之藥品風險採取對應之風險管控措施。

衛生福利部核准含 SGLT2 inhibitors 類藥品藥物許可證

	許可證字號	有效日期	中文品名	英文品名	成分	申請商
1	衛部藥輸字第 026475 號	109/01/08	福適佳膜衣錠 5 毫克	Forxiga Film-coated Tablets 5mg	dapagliflozin	臺灣阿斯特捷利康 股份有限公司
2	衛部藥輸字第 026476 號	109/01/08	福適佳膜衣錠 10 毫克	Forxiga Film-coated Tablets 10mg	dapagliflozin	臺灣阿斯特捷利康 股份有限公司
3	衛部藥輸字第 026405 號	108/10/23	恩排糖膜衣錠 25 毫克	Jardiance 25mg Film-Coated Tablets	empagliflozin	臺灣百靈佳殷格翰 股份有限公司
4	衛部藥輸字第 026406 號	108/10/23	恩排糖膜衣錠 10 毫克	Jardiance 10mg Film-Coated Tablets	empagliflozin	臺灣百靈佳殷格翰 股份有限公司