



▶▶新藥介紹

預防巨細胞病毒感染新藥

- Letermovir

許涵妮 藥師

審稿：何振珮、丁鈺龍 藥師

巨細胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染是異體造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 患者發生嚴重併發症甚至死亡的重要影響因子之一。因此移植初期，定期監測病毒活化現象且達治療標準者則投予藥物治療。而藥物治療以抗病毒劑為主，且預防性投藥優於感染後治療。

本院新進藥品 letermovir (Prevymis, tablet: 240 mg, vial: 240 mg)，屬於抗病毒劑，透過抑制病毒末端酶 (terminase) 複合物以阻止病毒複製。目前衛生福利部核准適應症為「適用於接受異體造血幹細胞移植的成人 CMV 血清陽性受贈者，藉以預防 CMV 感染及相關病症」。

2017 年一篇雙盲、隨機、第三期臨床試驗，共納入 570 位 allo-HSCT 患者，以 2:1 比例隨機分配至實驗組 (letermovir 480 mg/day，以口服或靜脈注射方式投與藥物或如併用 cyclosporine 劑量調整為 240 mg/day) (n = 376) 或安慰劑組 (n = 194)，使用至移植後第 14 週。主要療效終點指標為移植後第 24 週，發生具臨床意義之 CMV 感染比例，也就是預防療程失敗比例。結果顯示，570 位病患中除去 5 位無接受療程者，在最終接受試驗 565 位病患中，排除隨機分配後檢測到 CMV DNA 患者 (n =

70)，使用 letermovir 預防療程組別 (n = 325) 相對於安慰劑組 (n = 170) 呈顯著差異 (37.5% vs. 60.6%，p < 0.001)。

本藥建議劑量為成人每日一次 480 mg 口服或靜脈輸注給藥，並應於移植術後第 0 至 28 天間開始使用，持續至術後第 100 天。如併用 cyclosporine 調降劑量為每日 240 mg。注射劑型僅用於無法口服的患者，轉換劑型時不需調整劑量；腎功能受損病人，如肌肝酸清除率 (clearance of creatinine, ccr) > 10 ml/min 不需調整劑量，ccr < 10 ml/min 病患目前無足夠資料；用於輕或中度肝功能受損病患不需調整劑量，但重度肝功能受損病患則不建議使用；關於懷孕、哺乳、兒童之特殊族群無足夠資料，不能確認使用可能帶來的風險；老年人不須因年齡而調整劑量。

使用 pimozide 或麥角鹼治療的病患禁用本藥，兩者皆可能因本藥抑制 CYP3A 使藥物濃度升高，前者導致 QT 間期延長、torsades de pointes，後者導致麥角中毒。併用 cyclosporine 患者，禁止再併用 pitavastatin 或 simvastatin，可能引起肌肉病變或橫紋肌溶解症。常見不良反應為噁心 (27%)、腹瀉 (26%)、嘔吐 (19%)、周邊水腫、咳嗽、頭痛 (各 14%)、疲倦 (13%)、腹痛 (12%)。

Letermovir 的優點為每日只需服用一次、腎功能不良、輕至中度肝功能不良患者皆不需調整劑量。因此期望此藥能成為 allo-HSCT 患者預防 CMV 感染治療的新選擇。

表一 院內成人 allo-HSCT 預防 CMV 感染藥物

學名	Letermovir		Ganciclovir	Valganciclovir
商品名	Prevymis		Cymevene	Valcyte
含量	240 mg/tab	240 mg/vial	500 mg/vial	450 mg/tab
適應症	適用於接受異體造血幹細胞移植 (HSCT) 的成人 CMV 血清陽性受贈者[R+]，藉以預防巨細胞病毒 (CMV) 感染及相關疾病		治療免疫功能缺乏之巨細胞病毒感染症	1.用於治療愛滋病患者罹患巨細胞病毒視網膜炎 (CMV retinitis) 2.可用於預防接受固體器官移植病患中，具有發生巨細胞病毒疾病之高危險性族群 (捐贈者血清巨細胞病毒陽性/受贈者血清巨細胞病毒陰性 [(D+/R-)])
給藥途徑	PO	IV	IV	PO
成人劑量	480 mg QD 併用 cyclosporine : 240 mg QD		5 mg/kg/dose Q12H for 7-14 days, then 5 mg/kg/dose QD until day 100 post-transplant	pre-emptive therapy : 900 mg Q12H for 7 to 14 days, then 900 mg QD for 1 to 2 weeks or until the indicator test is negative
腎功能調整	clcr > 10 ml/min 不需調整劑量 clcr < 10 ml/min 無足夠證據資料		Induction : clcr 50-69 ml/min : 2.5 mg/kg Q12H clcr 25-49 ml/min : 2.5 mg/kg QD clcr 10-24 ml/min : 1.25 mg/kg QD clcr < 10 ml/min : 1.25 mg/kg 3 times/week after H/D Maintenance : clcr 50-69 ml/min : 2.5 mg/kg QD clcr 25-49 ml/min : 1.25 mg/kg QD clcr 10-24 ml/min : 0.625 mg/kg QD clcr < 10 ml/min : 0.625 mg/kg 3 times/week after H/D	clcr 40-59 ml/min : 450 mg QD clcr 25-39 ml/min : 450 mg QOD clcr 10-24 ml/min : 450 mg twice weekly clcr < 10 ml/min : Not recommended by manufacturer; may consider valganciclovir solution 100 mg 3 times weekly
肝功能調整	輕或中度不需調整劑量，重度則不建議使用		安全性與療效尚未建立	
注意事項	須整粒吞服，不可剝半或磨粉	須稀釋後，透過 0.2 – 0.22 微米管線內過濾給藥，靜脈輸注 < 1 小時。	以注射用水溶解後室溫可放 12 小時，輸注濃度不建議 > 10 mg/ml	與食物併服，不可剝半或碾碎
副作用	噁心、腹瀉、嘔吐等		噁心、腹瀉、發燒、貧血、嗜中性白血球減少	頭痛、噁心、腹瀉、疲倦、發燒、白血球減少、口腔念珠菌、貧血、失眠

Abbreviation: H/D = hemodialysis

參考資料

1. Prevymis[®] 仿單
2. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. N Engl J Med. 2017;377(25):2433-2444.
3. Marty FM, Ljungman PT, Chemaly RF, et al. Outcomes of patients with detectable CMV DNA at randomization in the phase III trial of letermovir for the prevention of CMV infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. Am J Transplant. 2020;20(6):1703-1711.
4. John R Wingard, MD. Prevention of viral infections in hematopoietic cell transplant recipients. UpToDate. Waltham, MA. UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>(Accessed on July 09, 2021.)

Pirfenidone 成分藥品可能發生藥物性肝損傷風險

加拿大衛生部 (Health Canada) 發布含 pirfenidone 成分藥品可能發生藥物性肝損傷 (drug-induced liver injury, DILI) 的風險。加拿大衛生部近期接獲用於治療特發性肺纖維化病人之含 pirfenidone 成分藥品發生嚴重肝臟不良事件 (含死亡個案) 的通報案例。多數被通報的肝臟不良事件發生於開始治療的 6 個月內。由於這些案例並沒有發現其它可能病因或干擾因子，故被視為與 DILI 相關臨床個案，惟缺乏合理藥效學機轉，發生 DILI 可能起因於對 pirfenidone 產生特異體質反應 (idiosyncratic reaction)。因此，不建議使用含 pirfenidone 成分藥品於嚴重肝功能損傷或末期肝臟疾病病人；應審慎用於先前已有輕至中度肝功能損傷 (Child-Pugh Class A 和 B) 的病人，並應密切監測其肝功能。其次，應告知病人使用含 pirfenidone 成分藥品風險與若用藥期間出現可能為肝損傷相關徵候或症狀 (例如：疲累、皮膚或眼睛變黃、深色尿液、腹痛、噁心、嘔吐、食慾降低等症狀) 時，應停藥並立即尋求醫療協助。此外，由於 pirfenidone 成分藥品可能導致肝臟問題或其它異常血液檢查結果，所以應告知病人，若曾經或現在有肝臟相關病史，就醫時應主動告知醫療人員審慎評估使用該成分藥品的風險效益。

本院品項：Pirespa® 200 mg/tab (Pirfenidone)

※ 資料來源：財團法人藥害救濟基金會

※ 提醒醫療人員，若有任何藥物不良反應，請由醫囑、護囑系統通報，或撥打 13297、13097 通報。

▶▶ 健保給付規定修正

9.12.Irinotecan (90/10/1、107/8/1、110/5/1、110/7/1、110/8/1)

9.12.1.Irinotecan (如 Campto injection) : (需符合藥品許可證登載之適應症) (90/10/1、93/8/1、110/5/1、110/7/1、110/8/1)

自一百一十年八月一日生效

1. 限轉移性大腸直腸癌之第一線治療藥物：

(1) 與 5-FU 及 folinic acid 合併，使用於未曾接受過化學治療之患者。

(2) 單獨使用於曾接受 5-FU 療程治療無效之患者。

2. 與 5-fluorouracil、leucovorin 及 oxaliplatin 併用 (FOLFIRINOX)，做為轉移性胰臟癌之第一線治療 (限用 Irino、Irinotel、Campto、Irinotecan Injection Concentrate、Irican、Innocan)。

(110/5/1、110/7/1、110/8/1)

本院品項：Irino® 100 mg/5 mL/vial (Irinotecan)