

後線口服抗黴菌藥：Posaconazole介紹

楊浥辰 黃美智

一. 前言

隨著醫療技術日新月異，各種侵入性醫療導管的使用，更積極的化學治療，或免疫抑制治療、器官移植、造血幹細胞移植等更是時有所聞，伺機性真菌感染罹病

率亦隨之攀升且伴隨相當高的死亡率。如何更有效對抗真菌和降低死亡率，現今有了新的利器：Posaconazole。

二. 衛生福利部核准適應症

1. 對 amphotericin B 或 itraconazole 或 voriconazole 治療無效或不能忍受之成人侵入性麴菌病(invasive aspergillosis)的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少7天，感染惡化或未改善。)
2. 適用於13歲以上高危險病人，用於

預防侵入性黴菌感染，包括造血幹細胞移植接受者因為植體宿主反應，而接受高劑量免疫抑制劑治療，及acute myelogenous leukemia(AML)或高危險 myelodysplastic syndrome (MDS)病人接受誘導化學治療，而引起長期嗜中性白血球減少症。

三. 藥品作用機轉

機轉與其他azole類藥物相同：Posaconazole 是羊毛脂醇14 α -脫甲基酶(lanosterol 14 α -demethylase)的強效抑制劑

而這種酵素(lanosterol 14 α -demethylase)是催化麥角脂醇(ergosterol)生合成的重要步驟。

四. 用法與建議劑量

治療無效之侵入性黴菌感染、不能耐受之侵入性黴菌感染患者：用藥第一天，起始劑量為300mg一天兩次，之後一天一次300mg。依照病人原發疾病嚴重程度、臨床表現及從免疫抑制和嗜中性白血球恢復的情況，來決定治療期間。

預防侵入性黴菌感染：用藥第一天，起始劑量為300mg一天兩次，之後一天一次300mg。可與食物併服。依照病人的嗜

中性白血球減少症或免疫抑制情況，評估需要恢復的時間來決定治療期間。對於急性骨髓性白血病(Acute myelogenous leukemia)或骨髓造血功能不良症候群(Myelodysplastic syndromes)病人，使用預防感染的時間，應在預估開始出現嗜中性白血球減少(neutropenia)的數天前即開始使用，待嗜中性球回升至500 cell/mm³以上時，再持續使用七天。

五. 特殊族群

1. 用於腎功能不全患者：因為Posaconazole不是主要由腎臟排除，故不建議因腎功能不全調整劑量。
2. 用於肝功能不全患者：因為在肝功能不全患者的資料有限，目前無法建議劑量的調整。但在少數被監測的肝功能不全受試者，半衰期會隨肝功能減退而延長。
3. 用於小兒科患者：緩釋劑型建議用於13歲以上的青少年。
4. 懷孕分級：FDA未分級，動物試驗顯示有致畸胎性，懷孕期間不可使用，除非對孕婦的治療效益大於對胎兒的危險。
5. Posaconazole會分泌到哺乳中的母鼠乳汁裡，但尚未研究是否會分泌在人類乳汁中，為避免潛在風險，哺乳期間不可使用Posaconazole治療，除非對哺乳婦的治療效益明確大於對嬰兒的危害。

六. 食物交互作用

1. Lexicomp：搭配高油脂食物的受試者，其Posaconazole的曲線下總面積(AUC)，比空腹的受試者增加了51%，隨餐併服是可行的。
2. Posaconazole仿單:可和食物併服，亦可不和食物併服。

七. 藥物交互作用

Posaconazole是一種CYP3A4抑制劑，所以投與Posaconazole時，經由此酵素路徑代謝的藥品，藥品血漿濃度可能會增加。

1. Posaconazole可能增加麥角生物鹼的血漿濃度而導致麥角中毒，因此禁止與麥角生物鹼併用(Risk X)。
2. Posaconazole與某些經由CYP3A4系統代謝的藥品如terfenadine、astemizole、cisapride、pimozide或quinidine，同時給藥時可能使這些藥品的血漿濃度升高，造成QT延長與發生罕見的多型性心室心搏過速(torsade de pointes)，應避免併用(Risk X)。
3. Posaconazole與主要經由CYP3A4代謝的HMG-CoA還原酶抑制劑(例如simvastatin、lovastatin及atorvastatin)同時給藥，會使這些藥物血漿濃度升高，可能引起橫紋肌溶解症(rhabdomyolysis)，因此禁止併用(Risk X)。
4. Posaconazole會延長Midazolam的半衰期，由於有延長鎮靜的風險，當Posaconazole與任何經由CYP3A4代謝的benzodiazepine類藥物併用時，建議考慮調整benzodiazepine劑量(Risk D)。

5. HIV蛋白酶抑制劑是經由CYP3A4受質代謝的藥品，與Posaconazole併用時會增加這些抗反轉錄病毒藥物的血中濃度。應頻繁監控經由相關的不良反應及毒性(Risk C)。

6. Posaconazole會增加sirolimus在血漿中的濃度，應避免併用。(Risk X)。

下表列出Lexicomp中藥物交互作用為risk X和risk D的藥品。交互作用為risk X的藥品不建議和Posaconazole併用。

交互作用等級	藥品品項
Risk X (Avoid combination)	Acalabrutinib、Ado-TrastuzumabEmtansine、Alfuzosin、Aprepitant、Astemizole、Asunaprevir、Atorvastatin、Avanafil、Axitinib、Barnidipine、Blonanserin、Bosutinib、Bromocriptine、Budesonide、Ceritinib、Cisapride、Cobimetinib、Conivaptan、Crizotinib、Dabrafenib、Dapoxetine、Dihydroergotamine、Dofetilide、Domperidone、Dronedarone、Efavirenz、Eletriptan、Eplerenone、ErgoloidMesylates、Ergonovine、Ergotamine、Ergotamine、Everolimus、Flibanserin、Fluticasone (Nasal)、Halofantrine、Irinotecan Products、Isavuconazonium Sulfate、Ivabradine、Lapatinib、Lercanidipine、Lomitapide、Lovastatin、Lumacaftor、Lurasidone、Macitentan、Methadone、Methylergonovine、Mizolastine、Naloxegol、Neratinib、Nilotinib、Nimodipine、Nisoldipine、Olaparib、Palbociclib、Pimozide、Pimozide、Quinidine、Radotinib、Ranolazine、Red Yeast Rice、Regorafenib、Rupatadine、Salmeterol、Sildenafil、Simeprevir、Simvastatin、Sirolimus、Sonidegib、Suvorexant、Tamsulosin、Terfenadine、Ticagrelor、Tolvaptan、Toremifene、Trabectedin、Triazolam、Udenafil、Ulipristal、Vemurafenib、Vincristine、Vinflunine、Vorapaxar、
Risk D (Consider therapy modification)	Abemaciclib、Alitretinoin、Almotriptan、Alprazolam、Vinca Alkaloids、Aripiprazole、Bedaquiline、Brexipiprazole、Brigatinib、Budesonide、Buspirone、Cabazitaxel、Cabozantinib、Cariprazine、Cilostazol、Calcium Channel Blockers、Colchicine、Copanlisib、Cyclosporine、Daclatasvir、Dasatinib、Deflazacort、Delamanid、Didanosine、Docetaxel、Doxorubicin、Eliglustat、Erlotinib、Eszopiclone、Etizolam、Etravirine、Fentanyl、Fesoterodine、Fluticasone、Fosphenytoin、Guanfacine、Histamine H2 Receptor Antagonists、Hydroxyzine、Ibrutinib、Iloperidone、Ivacaftor、Ixabepilone、Levomilnacipran、Manidipine、Maraviroc、Methylprednisolone、Midostaurin、Mifepristone、Mirodenafil、Oxycodone、Panobinostat、Pazopanib、Phenytoin、Pimavanserin、Ponatinib、Proton Pump Inhibitors、QTc-Prolonging Agents、Quetiapine、Reboxetine、Ribociclib、Rifamycin、Ruxolitinib、Saxagliptin、Sildenafil、Solifenacin、Sufentanil、Sunitinib、Tacrolimus、Tadalafil、Temsirolimus、Tofacitinib、Tolterodine、Valbenazine、Vardenafil、Venetoclax、Vilazodone、Zopiclone、Zuclopenthixol

表一、與Posaconazole交互作用為Risk X和Risk D的藥品

八. 藥物不良反應

1. 常見副作用：腹瀉(10-42%)，噁心(9-38%)，嘔吐(7-29%)，頭痛(8-28%)，發燒(21-45%)等。
2. 嚴重副作用：心電圖異常(torsade de pointes)($<5\%$)，高膽紅素血症($\leq 10\%$)，肝臟酵素增加($<5\%$)，肝衰竭($<5\%$)等。
有嚴重腹瀉和嘔吐的患者，應密切監測breakthrough fungal infections的發生。

九. 警語與注意事項

1. 應整粒吞服，勿剝半、壓碎或咀嚼。
Posaconazole有錠劑及懸浮液劑劑型，由於兩者配方上的差異，錠劑和懸浮劑在治療上無法進行替換。
2. 過敏：迄今尚無有關Posaconazole與其他azole類抗黴菌劑交叉過敏的資料。對於對其他azole類過敏的患者，應小心使用。
3. 免疫抑制劑的交互作用: Posaconazole與cyclosporine、tacrolimus或sirolimus併用時，會增加這些免疫抑制劑全血中濃度。應時常監測全血中的濃度，並據此來調整劑量。
4. 肝毒性：在臨床試驗中，有少數肝臟反應的病例(如:ALT、AST、鹼性磷酸酶、總膽紅素輕度至中度升高，或臨床肝炎)發生。停止治療後，這些檢驗值便恢復正常，很少需要停藥。極少數有嚴重疾病(如:惡性血液病)患者，使用Posaconazole治療期間，發生較嚴重的肝臟反應致死的病例被報告出。在嚴重肝功能不全者，在開始治療及治療期間應監測肝功能。若治療期間，肝功能指數出現異常的病患必須監測是否有肝損害惡化的情況發生。如果臨床徵兆及症候顯示發生可能Posaconazole造成之肝病，則應考慮停止Posaconazole治療。
5. QT 延長：有些azoles類會使心電圖QTc間期延長。Posaconazole不可與已知會延長QTc間期之經由CYP3A4代謝的藥品併用。
6. Benzodiazepines藥物：與任何經由CYP3A4 代謝的BZD類藥物(如：midazolam、triazolam、alprazolam)併用，由於延長鎮靜與可能的呼吸抑制風險，只在臨床上有需要，才能考慮。建議應調整BZD的劑量。

十. 結論

Posaconazole 是繼 itraconazole 與 voriconazole 之後的azole類廣效黴菌藥物，可治療侵入性黴菌感染與供預防黴菌感染之用，是現役最強的抗黴菌感染藥物。在

有效監測肝功能和有交互作用的藥物的血中濃度下，讓黴菌感染在臨床後線治療用藥或預防投藥上多了一項新選擇。

十一. 參考文獻

1. Posanol® 仿單。
2. Lexicomp, Posaconazole。
3. UpToDate, Posaconazole。