

ที่ สธ ๑๐๐๔.๐๓/ว ๑๑ สธ ๔



สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
กระทรวงสาธารณสุข
ถนนติวานนท์ จังหวัดนนทบุรี ๑๑๐๐๐

๒๗ สิงหาคม ๒๕๖๔

เรื่อง รับฟังความคิดเห็นเกี่ยวกับข้อความคำเตือนตามกฎหมายของยาจำพวกมาโครไลด์ (macrolides)
เรียน คณบดี/ประธานราชวิทยาลัย/นายกสมาคม/ผู้รับอนุญาต/ผู้เกี่ยวข้อง
สิ่งที่ส่งมาด้วย แบบสอบถามความคิดเห็น

ตามที่ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสาร
กำกับยาและข้อความคำเตือน ฉบับรวม ประกาศ ณ วันที่ ๑๖ กุมภาพันธ์ ๒๕๖๓ ได้กำหนดให้ยาจำพวกมาโครไลด์
(macrolides) เป็นยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยา รายละเอียดดังความแจ้งแล้วนั้น

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาโดยคำแนะนำของคณะอนุกรรมการศึกษาและเฝ้าระวัง
อันตรายจากการใช้ยาสำหรับมนุษย์ เห็นควรปรับปรุงข้อความคำเตือนของยาจำพวกมาโครไลด์ (macrolides)
รายละเอียดตามสิ่งที่ส่งมาด้วย

จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณาให้ความเห็นเกี่ยวกับข้อความคำเตือนของยากลุ่มดังกล่าว
หากมีข้อโต้แย้งหรือความเห็นอื่นใด ขอให้โปรดแจ้งไปยังกองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานคณะกรรมการ
อาหารและยา ภายในวันที่ ๒๐ กันยายน พ.ศ. ๒๕๖๔ ด้วย จะเป็นพระคุณ

ขอแสดงความนับถือ

(นายสุรโชค ต่างวิวัฒน์)
รองเลขาธิการ ปฏิบัติราชการแทน
เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

กองยุทธศาสตร์และแผนงาน
โทร. ๐-๒๕๕๐-๗๒๕๓
โทรสาร. ๐-๒๕๕๑-๘๔๕๗
e-mail : adr@fda.moph.go.th

แบบสอบถามความคิดเห็น

ข้อความคำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาที่ต้องแจ้งคำเตือนการใช้ยา
ไว้ในฉลากและที่เอกสารกำกับยาและข้อความคำเตือน
ของยาจำพวกมาโครไลด์ (macrolides)

หน่วยงานที่ตอบแบบสอบถาม.....

ยาจำพวกมาโครไลด์ (macrolides) สำหรับใช้ภายนอก

ข้อความเดิมตามประกาศ กระทรวงสาธารณสุข	ข้อความที่เสนอใหม่โดยคณะกรรมการศึกษาและเฝ้าระวังอันตรายจาก การใช้ยาสำหรับมนุษย์
คำเตือน ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยานี้	ใช้ข้อความตามเดิม
<p>ความเห็นพร้อมเหตุผล</p> <p>ความเห็นต่อการใช้ข้อความคำเตือนตามเดิม</p> <p><input type="radio"/> เห็นด้วยกับการใช้ข้อความตามเดิม <input type="radio"/> ไม่เห็นด้วยกับการใช้ข้อความตามเดิม</p> <p>เหตุผล.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	

ยาจำพวกมาโครไลด์ (macrolides) สำหรับใช้ภายใน

ข้อความเดิมตามประกาศ กระทรวงสาธารณสุข	ข้อความที่เสนอใหม่โดยคณะกรรมการศึกษาและเฝ้าระวังอันตรายจาก การใช้ยาสำหรับมนุษย์
คำเตือน 1. ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยานี้ 2. ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายต่อตับได้	<p>คำเตือนบนฉลาก:</p> <ol style="list-style-type: none"> ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยานี้ ห้ามใช้ในผู้ที่เป็นโรคตับ ห้ามใช้ยานี้ร่วมกับยาที่มีเออร์โกทามีนเป็นส่วนประกอบ สตรีมีครรภ์ระยะตั้งครรภ์การใช้ยานี้ (clarithromycin เปลี่ยนเป็น “สตรีมีครรภ์หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้”) หากใช้ยานี้แล้วมีไข้สูง ปวดเมื่อย ผื่นแดง ตุ่มน้ำพอง ให้หยุดยาและรีบปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกรทันที หากใช้ยานี้แล้วหัวใจเต้นผิดปกติ ให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์ <p>(คำเตือนในเอกสารกำกับยาดูหน้า 2)</p>

* วัตถุประสงค์ของข้อความคำเตือน

ในฉลาก (อยู่บนกล่อง) : สำหรับให้ประชาชน/ผู้ใช้ยา ข้อความมีลักษณะสั้น กระชับ เข้าใจง่าย
เอกสารกำกับยา : สำหรับบุคลากรทางการแพทย์

ข้อความเดิมตามประกาศ กระทรวงสาธารณสุข	ข้อความที่เสนอใหม่โดยคณะกรรมการการศึกษาและเฝ้าระวังอันตรายจาก การใช้ยาสำหรับมนุษย์
	<p>คำเตือนในเอกสารกำกับยา</p> <ol style="list-style-type: none"> ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยานี้ ห้ามใช้ในผู้ที่ เป็นโรคตับ ห้ามใช้ยานี้ร่วมกับยาที่มีเออร์โกทตามีนเป็นส่วนประกอบ เพราะอาจทำให้ พิการหรือเสียชีวิตได้ สตรีมีครรภ์ระมัดระวังการใช้ยานี้ (clarithromycin เปลี่ยนเป็น “สตรีมี ครรภ์หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้”) หากใช้ยานี้แล้วมีผื่นแดง ตุ่มหนอง ตุ่มน้ำพอง ต่อมน์น้ำเหลืองโต หรือมีไข้สูงที่ ไม่ใช่อาการที่มีอยู่เดิม ให้หยุดยาและรีบปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกรทันทีเพราะ อาจเป็นผื่นแพ้ยาที่รุนแรงได้ (Severe cutaneous adverse drug reactions; SCARs) ยานี้ อาจทำให้เกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจ QT ยาวขึ้นได้ จึงควรระมัดระวังการใช้ยา นี้ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะดังกล่าว เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยโรคหัวใจ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการหัวใจเต้นผิดปกติ ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ผู้ป่วยที่มีระดับโปตัสเซียมในเลือดต่ำกว่าปกติ เป็นต้น ระมัดระวังการใช้ยานี้ร่วมกับยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase inhibitor เช่น simvastatin เป็นต้น เนื่องจากพบความเสี่ยงของ การเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ (myopathy) หรือภาวะกล้ามเนื้อสลาย (rhabdomyolysis) มากขึ้น ระมัดระวังการใช้ยานี้ร่วมกับยาที่เมตาบอลิซึมผ่าน CYP3A4 เช่น ยา รักษาโรคหัวใจ เช่น digoxin, HIV protease inhibitors เช่น indinavir ritonavir เนื่องจากระดับยาเหล่านี้ในเลือดอาจสูงขึ้น แล้วอาจเกิดอันตรายได้
<p>ความเห็นพร้อมเหตุผล</p> <ol style="list-style-type: none"> ความเห็นต่อการเพิ่มข้อความคำเตือน <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> เห็นด้วยกับการเพิ่มข้อความคำเตือน <input type="radio"/> ไม่เห็นด้วยกับการเพิ่มข้อความคำเตือน <p>เหตุผล.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> 	
<ol style="list-style-type: none"> ความเหมาะสมของข้อความที่เสนอ (ทุกข้อ) <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> เหมาะสม <input type="radio"/> ไม่เหมาะสม <p>เหตุผลพร้อมข้อเสนอแนะ.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> 	

ข้อความเดิมตามประกาศ กระทรวงสาธารณสุข	ข้อความที่เสนอใหม่โดยคณะกรรมการการศึกษาและเฝ้าระวังอันตรายจาก การใช้ยาสำหรับมนุษย์
<p>เหตุผลในการปรับปรุง</p> <p><u>เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการแพ้ยา (hypersensitivity reactions)</u></p> <p>การศึกษาเรื่อง Macrolide Allergic Reactions ซึ่งรวบรวมการศึกษาทางคลินิกที่มีรูปแบบงานวิจัยแบบ randomized controlled trial รายงานผู้ป่วย และการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรม พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการแพ้ยา ประเภท serious allergic reactions, anaphylaxis และ anaphylactoid reactions ของยาในกลุ่ม Macrolides พบภาวะ hypersensitivity ประมาณร้อยละ 0.4–3 มีรายงานผู้ป่วยเสียชีวิตจากภาวะ systemic allergic reaction จำนวน 4 ราย รวมถึงพบรายงานผู้ป่วย (case reports) จำนวน 5 รายเกิดภาวะ contact dermatitis จากการใช้ erythromycin ชนิดใช้ภายนอก และรายงานการเกิด contact dermatitis สัมพันธ์กับการใช้ยา ophthalmic formulation of azithromycin Ref: Shaeer KM, Chahine EB, Varghese Gupta S, Cho JC. Macrolide Allergic Reactions. Pharmacy (Basel). 2019;7(3). Epub 2019/09/22.</p> <p><u>เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อดับ</u></p> <p>ข้อมูลการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่า ผู้ที่ใช้ยาในกลุ่ม Macrolides มีโอกาสเสี่ยงในการเกิด drug-induced liver injury (relative risk 2.85, 1.81 - 4.47) และข้อมูลการศึกษาแบบ in vitro ระบุถึงกลไกการเกิดพิษต่อดับของยาในกลุ่ม Macrolide ได้แก่ clarithromycin ยับยั้งที่ mitochondrial electron transport chain, erythromycin ยับยั้งที่ bile acid transporter และ azithromycin ยังไม่ทราบกลไกการเกิดพิษ อีกทั้งข้อมูลจาก LiverTox และ Hepatic safety of antibiotic used in primary care ระบุว่า การเกิดพิษต่อดับสัมพันธ์กับการใช้ยาในกลุ่ม Macrolides พบการเพิ่มขึ้นของค่า aminotransferase levels 1 – 5% ในผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม Macrolides และพบการรายงานผู้ป่วย (case report) เกิดภาวะตับอักเสบจากการใช้ยาในกลุ่ม Macrolides</p> <p>Ref: 1. Ferrer P, Amelio J, Ballarin E, Sabate M, Vidal X, Rottenkolber M, et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Macrolides- and Amoxicillin/Clavulanate-induced Acute Liver Injury. Basic & clinical pharmacology & toxicology. 2016;119(1):3-9. Epub 2015/12/29.</p> <p>2. Woodhead JL, Yang K, Oldach D, MacLauchlin C, Fernandes P, Watkins PB, et al. Analyzing the Mechanisms Behind Macrolide Antibiotic-Induced Liver Injury Using Quantitative Systems Toxicology Modeling. Pharmaceutical research. 2019;36(3):48. Epub 2019/02/09.</p> <p>3. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Macrolide Antibiotics. [Updated 2017 Aug 10]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548398/</p> <p>4. Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2011;66(7):1431-46. Epub 2011/05/19.</p> <p><u>เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในสตรีมีครรภ์</u></p> <p>1. ข้อมูลจากการศึกษารูปแบบ cohort study ระบุว่าไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิด major malformations ในผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์ไตรมาสแรกที่ใช้ยาในกลุ่ม Macrolides (odd ratio 1.08, 0.84 -1.38) และผลการเปรียบเทียบความเสี่ยงในการเกิด birth defect ในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยาในกลุ่ม Macrolides กับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา โดยไม่พบความเสี่ยงในการเกิด birth defect เพิ่มขึ้นในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยา (relative risk 1.05, 0.95 -1.17) รวมถึงผลการศึกษาในทารกที่มีความผิดปกติ ได้แก่ congenital heart defect และ pylori stenosis ของ Slone Epidemiology Center Birth Defects Study ไม่พบโอกาสเสี่ยงในการเกิด congenital heart defect ที่เพิ่มขึ้นของทารกในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ไตรมาสแรกที่ได้รับยา erythromycin หรือที่ได้รับยา non-erythromycin macrolides (ได้แก่ azithromycin และ clarithromycin) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา (odd ratio 1.3, 0.6 -2.6 และ 0.7, 0.4 - 1.3)</p> <p>Ref: 1. Bahat Dinur A, Koren G, Matok I, Wiznitzer A, Uziel E, Gorodischer R, et al. Fetal safety of macrolides. Antimicrobial</p>	

**ข้อความเดิมตามประกาศ
กระทรวงสาธารณสุข**

**ข้อความที่เสนอใหม่โดยคณะกรรมการศึกษาและเฝ้าระวังอันตรายจาก
การใช้ยาสำหรับมนุษย์**

agents and chemotherapy. 2013;57(7):3307-11. Epub 2013/05/08.

2. Andersson NW, Olsen RH, Andersen JT. Association between use of macrolides in pregnancy and risk of major birth defects: nationwide, register based cohort study. BMJ. 2021;372:n107. Epub 2021/02/12.

3. Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernandez-Diaz S. Safety of macrolides during pregnancy. American journal of obstetrics and gynecology. 2013;208(3):221 e1-8. Epub 2012/12/21.

2. ข้อมูลจาก Pharmacotherapy ปี 2015 ระบุว่าระดับความเสี่ยงของการเกิด teratogenity ในระหว่างตั้งครรภ์ (pregnancy category) ของยาในกลุ่ม Macrolides ได้แก่ ยา azithromycin และ erythromycin อยู่ในกลุ่ม U.S.FDA pregnancy category B และยา clarithromycin อยู่ในกลุ่ม U.S.FDA pregnancy category C (หมายเหตุ ทั่วไปให้ใช้ azithromycin และพิจารณาใช้ erythromycin และ clarithromycin เมื่อพบประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง)

Ref: Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. Pharmacotherapy. 2015;35(11):1052-62. Epub 2015/11/26.

3. เอกสารกำกับยาของออสเตรเลียระบุ TGA pregnancy category ได้แก่ erythromycin pregnancy category A, roxithromycin และ azithromycin pregnancy category B1 และ clarithromycin pregnancy category B3 เอกสารกำกับยา clarithromycin ของประเทศสหรัฐอเมริกาและอังกฤษ ระบุว่าข้อมูลการทดลองจากสัตว์ไม่แนะนำให้ใช้ยา clarithromycin ในหญิงตั้งครรภ์ ยกเว้นพบประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบผิวหนัง

จากการศึกษาการทบทวนเกี่ยวกับรายงานผู้ป่วยที่เกิด Stevens-Johnson syndrome (SJS) และ toxic epidermal necrolysis (TEN) จากการใช้ยาในกลุ่ม Macrolides พบว่ามีรายงานการเกิด SJS/TEN จำนวน 27 รายงาน เกิดจากการใช้ยา azithromycin 11 ราย clarithromycin 7 ราย erythromycin 5 ราย และ roxithromycin และ telithromycin อย่างละ 2 ราย เป็นรายงานการเกิด SJS 16 ราย TEN 10 ราย และ SJS ร่วมกับ TEN 1 ราย โดยมีระยะเวลาการเกิดอาการ (time to onset) 1 – 14 วัน (ค่า median 3 วัน) ซึ่งพบว่ามีผลลัพธ์เสียชีวิต 1 ราย และการศึกษารายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการแพ้ยาประเภท severe skin reactions ของยาในกลุ่ม Macrolides ได้แก่ ภาวะ acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP), SJS, TEN และ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome (DRESS syndrome) ซึ่งร้ายแรงถึงชีวิต ยาในกลุ่ม Macrolides มีโอกาสเกิดการแพ้ข้ามตัวยาได้ ซึ่งมีข้อแนะนำว่า ควรมีการทดสอบการแพ้หรือการทำ desensitization ก่อนการให้ยาจะสามารถลดความเสี่ยงการเกิดแพ้ยาที่รุนแรงได้

Ref: 1. Pejic AV. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with the use of macrolide antibiotics: a review of published cases. International journal of dermatology. 2021;60(1):12-24. Epub 2020/08/19.

2. Shaeer KM, Chahine EB, Varghese Gupta S, Cho JC. Macrolide Allergic Reactions. Pharmacy (Basel). 2019;7(3). Epub 2019/09/22.

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

1. หน่วยงาน U.S. FDA แจ้งเตือนการใช้ยา clarithromycin ในผู้ป่วยโรคหัวใจเนื่องจากพบความเสี่ยงในการเกิดปัญหาด้านโรคหัวใจที่มากขึ้นรวมถึงการเสียชีวิต โดยได้เพิ่มคำเตือนลงบนฉลากของยา clarithromycin เกี่ยวกับการเพิ่มโอกาสการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคหัวใจ และให้คำแนะนำแพทย์ในพิจารณาการใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่นในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว

2. ข้อมูลจากการศึกษารูปแบบ meta-analysis และการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมพบว่ายาในกลุ่ม Macrolides อาจทำให้เกิดความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น ภาวะ Prolonged QT interval, cardiac arrhythmia, torsade de pointes, ventricular arrhythmias โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น สูงอายุ มีประวัติเป็นโรคหัวใจ มีระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ มีภาวะหัวใจเต้นช้า รวมถึงการศึกษาเรื่อง The role of Macrolide Antibiotics in increasing cardiovascular risk ระบุว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม Macrolides มีโอกาสเสี่ยงในการเกิด sudden cardiac death หรือ

ข้อความเดิมตามประกาศ กระทรวงสาธารณสุข	ข้อความที่เสนอใหม่โดยคณะกรรมการการศึกษาและเฝ้าระวังอันตรายจาก การใช้ยาสำหรับมนุษย์
	<p>ventricular tachyarrhythmias สูงขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา (relative risk 2.42, 1.61 - 3.63) นอกจากนี้ การศึกษาแบบ randomized controlled trial multicenter ขนาดใหญ่ (CLARICOR Study) พบว่ารายงานการเสียชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา clarithromycin เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (hazard ratio 1.10, 1.00 - 1.21) และยา clarithromycin เพิ่มอัตราการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจ (cardiovascular mortality) ในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือด (stable coronary heart disease) ที่ไม่ได้รับยากลุ่ม statin (hazard ratio 1.16, 1.04 -1.31) รวมถึงพบว่าในช่วง 3 ปีแรก ยา clarithromycin เพิ่มอัตราการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจ (hazard ratio 1.42, 1.09 -1.84)</p> <p>Ref: 1. Cheng YJ, Nie XY, Chen XM, Lin XX, Tang K, Zeng WT, et al. The role of macrolide antibiotics in increasing cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol. 2015;66(20):2173-84.</p> <p>2. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, Rotshild V, Muszkat M, Matok I. Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of the cardiovascular safety of macrolides. ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER. 2018;62(6).</p> <p>3. Guo D, Cai Y, Chai D, Liang B, Bai N, Wang R. The cardiotoxicity of macrolides: A systematic review. Pharmazie. 2010;65(9):631-40.</p> <p>4. Winkel P, Hilden J, Hansen JF, Kastrup J, Kolmos HJ, Kjoller E, et al. Clarithromycin for stable coronary heart disease increases all-cause and cardiovascular mortality and cerebrovascular morbidity over 10years in the CLARICOR randomised, blinded clinical trial. International journal of cardiology. 2015;182:459-65.</p> <p><u>เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการเกิดปฏิกิริยาต่อกันของยา</u></p> <p>ข้อมูลการศึกษาระบุว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการเกิดปฏิกิริยาต่อกันของยากลุ่ม Macrolide กับยาอื่นๆ อาจเกิดได้จากการที่ยากลุ่ม Macrolides มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเมตาบอลิซึมผ่านระบบ cytochrome 3A4 (CYP 3A4 inhibitor) และข้อมูลการศึกษาพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการเกิดปฏิกิริยาต่อกันของกลุ่ม Macrolide กับยาอื่นๆ เช่น การเกิดภาวะ ergot toxicity เมื่อใช้ยากลุ่มกับยา ergotamine การเกิดภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) จากการใช้ร่วมกับยากลุ่ม HMG CoA reductase inhibitors</p> <p>Ref: 1. von Rosensteil NA, Adam D. Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. Drug safety. 1995;13(2):105-22. Epub 1995/08/01.</p> <p>2. Ngo M, Tadi P. Ergotamine/Caffeine. [Updated 2021 Jan 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555953/</p> <p>3. Abu Mellal A, Hussain N, Said AS. The clinical significance of statins-macrolides interaction: comprehensive review of in vivo studies, case reports, and population studies. Therapeutics and clinical risk management. 2019;15:921-36. Epub 2019/08/16</p> <p>4. Michalets EL, Williams CR. Drug interactions with cisapride: clinical implications. Clinical pharmacokinetics. 2000;39(1):49-75. Epub 2000/08/05.</p>

❀❀❀ ขอบพระคุณ ❀❀❀