

ยานำรู้

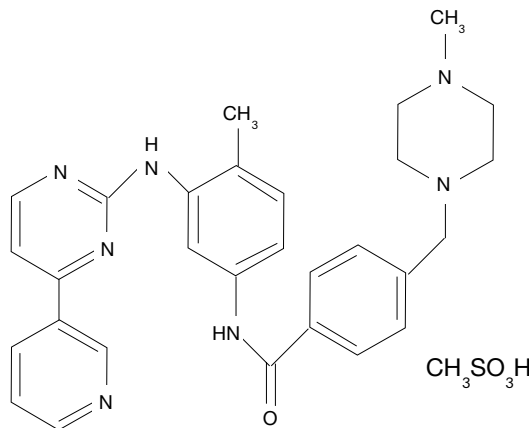
Imatinib

ปวีณา พรรณมณีลักษณ์ ภ.ม.*

ชื่อสามัญ

Imatinib mesilate

สูตรโครงสร้าง



4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]-phenyl]benzamide methanesulfonate¹

มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง (Chronic myeloid leukemia : CML) เกิดจากความผิดปกติที่เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดชนิดต่าง ๆ โดยเฉพาะเม็ดเลือดขาวชนิด myeloid พบได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ แต่ส่วนมากพบในผู้ใหญ่อายุเฉลี่ย 45-55 ปี โดยพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง²⁻⁵ อาการที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์มักเป็นอาการที่ไม่เฉพาะเจาะจง เช่น อ่อนเพลีย ไม่มีแรง น้ำหนักลด อึดอัดแน่นท้อง คลำ

ก้อนใต้ที่ชายโครงซ้าย บางรายอาจไม่มีอาการ แต่ตรวจพบเม็ดเลือดขาวสูงมักเกิน 100,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร⁶⁻⁷ ยาที่นิยมใช้รักษา CML ในสมัยแรก ๆ คือ busulfan แต่ยา มีผลลดการทำงานของไขกระดูกเป็นเวลานาน แม้หยุดยาแล้วก็ตาม ต่อมา มีการใช้ยา hydroxyurea แทนเนื่องจากมีผลข้างเคียงน้อยกว่า นอกจากนี้พบการใช้ interferon ร่วมกับการให้ยา cytarabine สำหรับการรักษาให้หายขาดสามารถทำได้

* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

โดยการปลูกถ่ายไขกระดูก⁸⁻⁹ ปัจจุบันมีการใช้ยา imatinib ซึ่งเป็น tyrosine kinase inhibitor เป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วย CML ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัย¹⁰ นอกจากนี้ The National Institute for Clinical Excellence (NICE) พ.ศ. 2546 แนะนำให้ใช้ยานี้เป็นตัวแรกในผู้ป่วย CML ทุกระยะ นอกจากนี้สามารถใช้ได้ผลดีในผู้ป่วยที่เคยได้รับ interferon ร่วมกับ cytarabine มาก่อน¹¹

ประเภทของยา

Protein – tyrosine kinase inhibitor

กลไกการออกฤทธิ์

ยามีผลยับยั้งเฉพาะเจาะจงต่อเอนไซม์ Bcr–Abl tyrosine ซึ่งพบในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด CML ที่มี Philadelphia chromosome โดยยามีฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์และสามารถทำให้เกิดการตายขึ้นเองของเซลล์ นอกจากนี้สามารถยับยั้ง receptor ของ tyrosine kinase สำหรับสาร platelet derived growth factor (PDGF), stem cell factor (SCF) และ c-Kit และยับยั้งการออกฤทธิ์ของ PDGF และ SCF ที่มีต่อเซลล์ ดังรูปที่ 2

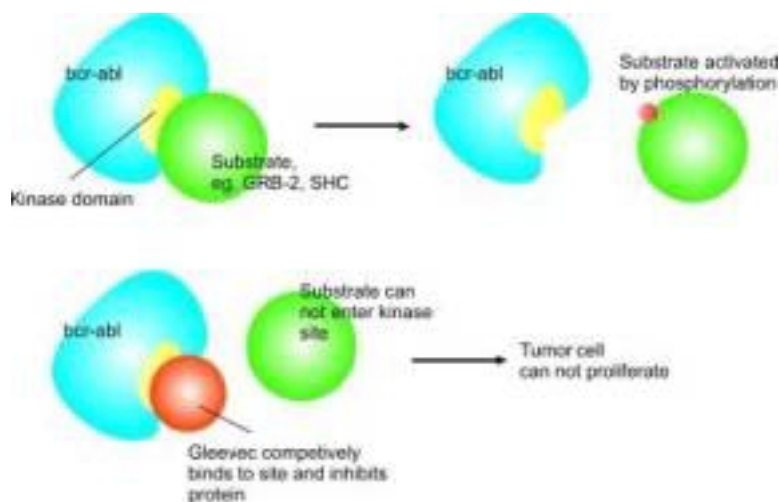
เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม ค่าเฉลี่ยของ bioavailability สำหรับยาชนิดแคปซูล คือร้อยละ 98 ค่า coefficient of variation ของปริมาณยา imatinib ทั้งหมดในเลือด (AUC) คือร้อยละ 40–60 หลังรับประทาน เมื่อให้ยาพร้อมกับอาหารที่มีไขมันสูงพบว่าอัตราการดูดซึมของ imatinib จะลดลงเล็กน้อย (C_{max} ลดลงร้อยละ 11 ค่า t_{max} ยาวขึ้น 1.5 ชม.) และมีการลดลงของ AUC เล็กน้อย (ร้อยละ 7.4) เมื่อเปรียบเทียบกับขณะท้องว่าง

การกระจายของยา ที่ระดับความเข้มข้นของยา imatinib ที่ใช้ทางคลินิก ในการทดลองในหลอดทดลองพบการจับกับโปรตีนในเลือดประมาณร้อยละ 95 โดยส่วนใหญ่จะจับกับอัลบูมินและแอลฟา-แอสติด-กลัยโคโปรตีน โดยที่จับกับไลโปโปรตีนเพียงเล็กน้อย

เมแทบอลิซึม สารเมแทบอลิท์หลักของของยานี้ในมนุษย์คือ สารอนุพันธ์ของ N-demethylated piperazine ซึ่งมีคุณสมบัติคล้ายคลึงกับสารต้นกำเนิด เมื่อทดสอบในหลอดทดลอง ระดับ AUC ของเมแทบอลิท์ตัวนี้พบเพียงร้อยละ 16 ของ AUC ของ imatinib การจับกับโปรตีนในเลือดของสารเมแทบอลิท์ N-demethylate คล้ายคลึงกับสารตั้งต้น

การขับยา ภายหลังจากรับประทานยาพบร้อยละ



รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของยา Imatinib¹²

ละ 81 ของยาจะถูกขับภายใน 7 วัน โดยถูกขับออกทางอุจจาระร้อยละ 68 และขับทางปัสสาวะร้อยละ 13 ยาถูกขับออกออกในรูปแบบที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงร้อยละ 25 (ทางปัสสาวะร้อยละ 5 และทางอุจจาระร้อยละ 20) ส่วนที่เหลือถูกขับออกในรูปแบบของเมแทบอไลต์

ประสิทธิภาพในการรักษา

O' Brien และคณะ ทำการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยา imatinib กับการใช้ interferon alfa ร่วมกับ cytarabine ขนาดต่ำ ในผู้ป่วย CML ระยะเรื้อรังที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยโดยผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มออกเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ได้รับยา imatinib ขนาด 400 มก./วัน และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย interferon alfa 5 ล้านยูนิต/ม²/วัน ฉีดเข้าใต้ผิวหนังร่วมกับ cytarabine 20 มก./ม/วัน ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เป็นเวลา 10 วัน/เดือน โดยผู้ป่วยสามารถเปลี่ยนกลุ่มการรักษาได้หากการรักษานั้นไม่ได้ผลหรือทนต่อยาไม่ได้ จากผลการศึกษาที่ 18 เดือนพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา imatinib มีการตอบสนองทาง cytogenic ร้อยละ 87.1 (95%CI, 84.1–90.0) สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ interferon alfa ร่วมกับ cytarabine ซึ่งมีการตอบสนองร้อยละ 34.7 (95%CI, 29.3–40.0) อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$) การตอบสนองทาง cytogenic อย่างสมบูรณ์พบร้อยละ 76.2 (95%CI, 72.5–79.9) และร้อยละ 14.5 (95%CI, 10.5–18.5) ตามลำดับ ($P < 0.001$) ระยะเวลาปราศจากการลุกลามของโรคไปเป็น accelerated-phase หรือ blast-crisis ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ imatinib มีค่าร้อยละ 96.7 ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา 2 ตัวร่วมกัน (ร้อยละ 91.5) อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$) นอกจากนี้ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา imatinib สามารถทนต่อยาได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา interferon alfa ร่วมกับ cytarabine มีผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาร่วมเพียงร้อยละ 7 เท่านั้นที่สามารถรับยาต่อได้¹³

ข้อบ่งใช้

ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด CML ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัย และผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารและ

ลำไส้ชั้นลุกลามที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้ หรือมีการลุกลามของโรคแล้ว (gastrointestinal stromal tumor; GIST)¹⁴

ขนาดและวิธีใช้

ขนาดยาที่แนะนำสำหรับการรักษา CML ระยะเรื้อรังคือ 400 มก. วันละ 1 ครั้ง อาจเพิ่มขนาดยาได้ถึงวันละ 600 มก. สำหรับผู้ป่วย CML ระยะ accelerated-phase หรือ blast-crisis ขนาดยาเท่ากับ 600 มก. วันละ 1 ครั้ง และอาจเพิ่มขนาดยาได้เป็น 800 มก. ต่อวัน โดยแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยเด็กให้ยาขนาด 260 มก. และ 340 มก./ม²/วัน ในผู้ป่วยดื้อยาหรือกลับเป็นซ้ำและเพิ่งได้รับการวินิจฉัย ตามลำดับ อาจเพิ่มขนาดได้ถึง 600 มก./วัน

ขนาดยาแนะนำสำหรับการรักษา GIST คือ 400–600 มก./วัน

การปรับขนาดยาในผู้ป่วยการทำงานของตับบกพร่องน้อยถึงปานกลางสามารถใช้ยาในขนาดปกติคือ 400 มก./วัน ผู้ป่วยการทำงานของตับบกพร่องมากใช้ขนาด 300 มก./วัน

การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่เกี่ยวกับระบบโลหิตวิทยา หากค่า bilirubin สูงขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติหรือเอนไซม์ transaminases ในตับมากกว่า 5 เท่าของค่าปกติ ควรหยุดยาจนกว่า bilirubin จะลดลงจนน้อยกว่า 1.5 เท่าของค่าปกติ และ transaminases น้อยกว่า 2.5 เท่าของค่าปกติ อาจใช้ยาต่อไปโดยลดขนาดลงจากวันละ 400 มก. เป็น 300 มก. หรือวันละ 600 มก. เป็น 400 มก. หรือวันละ 800 มก. เป็น 600 มก. และในเด็กลดขนาดลงจาก 260 เป็น 200 มก./ม²/วัน หรือขนาด 340 เป็น 260 มก./ม²/วัน

การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวกับระบบโลหิตวิทยา

– ผู้ป่วย CML chronic phase และ GIST ที่มีขนาดยาเริ่มต้น 400 มก./วัน หรือขนาด 260–340 มก./ม²/วัน หากจำนวนนิวโทรฟิลส์สมบูรณ์ (absolute

neutrophil count : ANC) มีค่าน้อยกว่า 1×10^9 เซลล์/ลิตร และ/หรือ เกล็ดเลือดน้อยกว่า 50×10^9 เซลล์/ลิตร ควรหยุดยาจนกว่าจำนวน ANC มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5×10^9 เซลล์/ลิตร และเกล็ดเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 75×10^9 เซลล์/ลิตร จึงเริ่มยาในขนาด 400 มก./วัน อีกครั้ง หากผู้ป่วยเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำหรือเกล็ดเลือดน้อยเกินซ้ำ ควรหยุดยาและรอจนกว่าเม็ดเลือดจะกลับสู่ระดับปกติ แล้วจึงเริ่มยาใหม่อีกครั้งในขนาดที่ลดลงจาก 400 มก. เป็น 300 มก./วัน จาก 600 มก. เป็น 400 มก./วัน จาก 260 มก. เป็น 200 มก./วัน และจาก 340 มก. เป็น 260 มก./วัน

– ผู้ป่วย CML accelerated-phase หรือ blast-crisis ที่มีขนาดยาเริ่มต้น 600 มก./วัน หาก ANC น้อยกว่า 0.5×10^9 เซลล์/ลิตร และ/หรือเกล็ดเลือดน้อยกว่า 10×10^9 เซลล์/ลิตร หากสาเหตุของเม็ดเลือดขาวต่ำว่าเกี่ยวข้องกับมะเร็งเม็ดเลือดขาวหรือไม่โดยทำ marrow aspirate หรือ biopsy หากเม็ดเลือดต่ำโดยไม่เกี่ยวข้องกับมะเร็งเม็ดเลือดขาว ลดขนาดยาลงเหลือ 400 มก./วัน หากเม็ดเลือดต่ำเกิดนาน 2 สัปดาห์ ลดขนาดยาเหลือ 300 มก./วัน หากเม็ดเลือดต่ำเกิดนาน 4 สัปดาห์ และไม่เกี่ยวข้องกับภาวะมะเร็งเม็ดเลือดขาว ให้หยุดยาจนกว่าจำนวน ANC มากกว่าหรือเท่ากับ 1×10^9 เซลล์/ลิตร และเกล็ดเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 20×10^9 เซลล์/ลิตร จากนั้นจึงเริ่มยาในขนาด 300 มก./วัน

ข้อควรระวังในการใช้ยา

พบภาวะคั่งน้ำ น้ำหนักเพิ่ม และบวมในผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูง และอายุมากกว่า 65 ปี ซึ่งทำให้เกิดอาการแทรกซ้อนต่าง ๆ เช่น pleural effusion, pericardial effusion, pulmonary edema และ ascites ควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ (หัวใจล้มเหลวหรือความดันโลหิตสูง) และโรคปอด

ระมัดระวังในผู้ป่วยไตบกพร่อง ตับบกพร่อง และระบบโลหิตวิทยาบกพร่อง ยาอาจมีผลระคายเคืองต่อกระเพาะอาหาร ทำให้เกิดเลือดออกผิดปกติ เกิดพิษ

ต่อตับ หรือภาวะโลหิตจาง นิวโทรฟิลต่ำ และเกล็ดเลือดน้อย ยังไม่มีข้อมูลเรื่องความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการรักษาในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี และข้อมูลเรื่องความปลอดภัยจากการใช้ยาในระยะยาวยังมีจำกัด¹⁴

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่มีประวัติภูมิไวเกินต่อยาหรือส่วนประกอบต่าง ๆ ของยานี้ และหญิงตั้งครรภ์¹⁴

อาการไม่พึงประสงค์¹⁴

- ระบบหัวใจและหลอดเลือด : เจ็บหน้าอก (ร้อยละ 7–11)
- ระบบประสาทส่วนกลาง : กล้ามเนื้ออ่อนแรง (ร้อยละ 30–53) ไข้ (ร้อยละ 15–41) ปวดศีรษะ (ร้อยละ 27–39) นอนไม่หลับ (ร้อยละ 10–13)
- ระบบผิวหนัง : ผื่น (ร้อยละ 26–44) คัน (ร้อยละ 8–13) ผกซ้ำ (ร้อยละ 2–11) จุดเลือดออก (ร้อยละ 1–10)
- ระบบต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิซึม : ภาวะคั่งน้ำ (พบร้อยละ 3–22) โปแทสเซียมในเลือดต่ำ (ร้อยละ 5–13)
- ระบบทางเดินอาหาร : คลื่นไส้ (ร้อยละ 42–71) ท้องเสีย (ร้อยละ 30–60) อาเจียน (ร้อยละ 15–56) ปวดท้อง (ร้อยละ 23–37) น้ำหนักเพิ่ม (ร้อยละ 3–30) อาหารไม่ย่อย (ร้อยละ 11–24) ท้องอืด (ร้อยละ 16–23) เบื่ออาหาร (ร้อยละ 6–17) ท้องผูก (ร้อยละ 6–15) การรับรสผิดปกติ (ร้อยละ 1–14)
- ระบบโลหิต : เลือดออกผิดปกติ (ร้อยละ 18–52) นิวโทรฟิลต่ำ (ร้อยละ 2–48) เกล็ดเลือดน้อย (น้อยกว่าร้อยละ 1–31) เลือดจาง (น้อยกว่าร้อยละ 1–4)
- ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก : ตะคริว (ร้อยละ 27–55) ปวดกล้ามเนื้อ (ร้อยละ 11–46) ปวดข้อ (ร้อยละ 27) อ่อนแรง (ร้อยละ 5–12) ปวดหลัง (ร้อยละ 10–11)
- ตา : น้ำตาไหล (ร้อยละ 6–11)
- ระบบทางเดินหายใจ : ไอ (ร้อยละ 12–26) หายใจลำบาก (ร้อยละ 9–20) กล้องเสียงอักเสบ (ร้อยละ 8–19) เลือดกำเดาไหล (ร้อยละ 5–13) เจ็บคอ (ร้อยละ 8–11)

- ตับ : ท้องมานหรือน้ำในช่องท้อง (ร้อยละ 4-6) เอ็นไข้มีระดับเพิ่ม
- ระบบอื่น ๆ : โปหน้าบวม (ร้อยละ 53-76) เหนื่อออกกลางคืน (ร้อยละ 10-14) Flu-like syndrome (น้อยกว่าร้อยละ 1-10)

ปฏิกิริยาระหว่างยา

ยาที่ทำให้ระดับ imatinib ในเลือดเพิ่มขึ้น¹⁴

- imatinib อาจเพิ่มระดับหรือผลของ amphetamines, select beta blockers, fluoxetine, dextromethorphan, ritonavir, tricyclic antidepressants, benzodiazepines, calcium channel blockers, clarithromycin, cyclosporine, erythromycin, nevirapine, protease inhibitors
- เพิ่มความเสี่ยงต่อการปวดกล้ามเนื้อ เมื่อใช้ร่วมกับยา HMG-CoA reductase inhibitors (ยกเว้น pravastatin และ fluvastatin)

ยาที่ทำให้ระดับ imatinib ในเลือดลดลง¹⁴

- ระดับหรือผลของ imatinib อาจลดลงเมื่อใช้ร่วมกับยา aminoglutethimide, carbamazepine, nevirapine, Phenobarbital, phenytoin และยาอื่น ๆ ที่เป็น CYP3A4 inducers โดยขนาดยาอาจเพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 50 ร่วมกับการติดตามอย่างใกล้ชิดเมื่อมีการใช้ยาร่วมกับยาที่เป็น strong inducer
- imatinib ลดระดับหรือผลของ codeine, tramadol ละยาอื่น ๆ ที่เป็น CYP2D6 prodrug substrates
- imatinib ลดการดูดซึมของ digoxin

รูปแบบและวิธีการเก็บรักษา

รูปแบบยา : ยาเม็ดเคลือบขนาด 100 และ 400 มก.

การเก็บรักษา : เก็บที่อุณหภูมิ 15-30 องศาเซลเซียส

การให้คำแนะนำสำหรับผู้ป่วย

ควรรับประทานพร้อมหรืออาหารและน้ำ 1 แก้ว

ใหญ่ เพื่อลดการระคายเคืองกระเพาะอาหาร สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถกลืนยาเม็ดได้ อาจละลายยาในน้ำหรือน้ำแอปเปิ้ล 1 แก้ว โดยละลายจำนวนเม็ดยาต่อปริมาตรเครื่องดื่มที่เหมาะสม (ประมาณ 50 มล. ต่อยาเม็ด 100 มก. และ 200 มล. ต่อยาเม็ด 400 มก.) คนจนยาละลายหมดและดื่มทันที¹⁴

เอกสารอ้างอิง

1. Dailymed. Glivec[Online]. 2008. Available from : <http://www.dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=1876> [2008, Feb 4]
2. ธานีทร์ อินทรกำชัย, บรรณาธิการ. Chronic myeloid leukemia. แนวทางการรักษาโรคโลหิตวิทยาในประเทศไทย, pp. 187-92. กรุงเทพมหานคร: บิยอนด์เอ็นเทอร์ไพรซ์, 2543.
3. แสงสุรีย์ จูฑา. Chronic myeloid leukemia and chronic neutrophilic leukemia. ใน ถนอมศรี ศรีชัยกุล และ แสงสุรีย์ จูฑา (บรรณาธิการ), ตำราโลหิตวิทยา การวินิจฉัยและการรักษาโรคเลือดที่พบบ่อยในประเทศไทย, หน้า 406-15. กรุงเทพมหานคร: เฟื่องฟ้าพริ้นติ้ง, 2537.
4. อุดมศักดิ์ บุญสรเศรษฐ์. Chronic myeloid leukemia. ใน พลภัทร โรจน์นครินทร์ (บรรณาธิการ), ปัญหาที่พบบ่อยทางโลหิตวิทยา, หน้า 121-29. กรุงเทพมหานคร: บิยอนด์เอ็นเทอร์ไพรซ์, 2548.
5. Sangsaree, J. Leukaemia. In Sriplung, H. (eds), Cancer in Thailand vol. III., pp. 66-9. Bangkok : National cancer institute of Thailand, 2003.
6. Thaihemato. Chronic myeloid leukemia [Online]. 2007. Available from: <http://www.thaihemato.org/guideline/cml.htm> [2007, Dec 6]

7. อภิชัย ลีละสิริ, นฤพนธ์ วุฒิเดชกำจร, วิชัย ประยูรวิวัฒน์, วิเชียร มงคลศรีตระกูล, จันทราภา ศรีสวัสดิ์, ตันตณัย นำเบญจพล และคณะ. Chronic myelogenous leukemia (CML) ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 4 (2543):267-74.
8. รัชฎะ ลำกุล. มะเร็งเม็ดเลือดขาว. ใน วิชัย ประยูรวิวัฒน์ และ อ้อยทิพย์ ณ ถลาง (บรรณาธิการ), โลหิตวิทยาเบื้องต้น, หน้า 145-65. กรุงเทพมหานคร: รุ่งศิลป์การพิมพ์, 2547.
9. ธาณินทร์ อินทรกำชัย, บรรณาธิการ. Chronic myeloid leukemia. แนวทางการรักษาโรคโลหิตวิทยาในประเทศไทย, pp. 187-93. กรุงเทพมหานคร: บิยอนด์เอ็นเทอร์ไพรซ์, 2543.
10. Walz, C. Sattler, M. Novel targeted therapies to overcome imatinib mesylate resistance in chronic myeloid leukemia (CML). *Oncology/Hematology*. 57 (2006):145-64.
11. Cancer Research UK. Imatinib (Glivec) for chronic myeloid leukaemia (CML)[Online]. 2007. Available from: <http://www.cancerhelp.org.uk/help/default.asp?page=5024> [2007, Dec 6]
12. Chemistrydaily. Imatinib[Online].2008. Available from: <http://www.chemistrydaily.com/chemistry/Imatinib>. [2008, Feb 4]
13. O' Brien, SG., Guilhol, F., Larson, RA., Gathmann, I., Baccarani, M., and Cervantes, F., et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 13 (2003): 994-1004.
14. Lacy, C. F., Armstrong, L. L., Goldman, M. P., and Lance, L. L. Alphabetical listing of drug. *Drug information handbook*, pp. 881-4. Ohio : Lexi-Comp, 2007.