

國泰藥訊

發行人：李發焜

總編輯：黃婉翠 主編：許芳瑞

中華民國八十一年七月一日創刊

本期要目

1. 行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (108年7-9月)

- Elvitegravir 及 Cobicistat 成分藥品安全資訊風險溝通表
- 直接口服抗凝血劑成分藥品安全資訊風險溝通表
- Fingolimod 成分藥品安全資訊風險溝通表
- Maviret[®]、Zepatier[®]及 Vosevi[®]藥品安全資訊風險溝通表

2. 國泰綜合醫院藥品異動 (108年7-9月)

3. 本院新藥介紹

- Daratumumab (Darzalex[®])
- Rufinamide (Inovelon[®])

行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (108 年 07-09 月)

公告日期	標題
20190716	Elvitegravir 及 Cobicistat 成分藥品安全資訊風險溝通表
20190731	直接口服抗凝血劑成分藥品安全資訊風險溝通表
20190821	Fingolimod 成分藥品安全資訊風險溝通表
20190927	Maviret [®] 、Zepatier [®] 及 Vosevi [®] 藥品安全資訊風險溝通表

Elvitegravir 及 Cobicistat 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、瑞士醫藥管理局發布有關含elvitegravir及cobicistat成分藥品用於第二、第三孕期期間，可能因 elvitegravir 暴露量較低而增加治療失敗及人類免疫缺乏病毒 (HIV) 母子垂直感染之風險之安全性資訊。

二、醫療人員應注意事項

1. 處方該成分藥品予具有生育能力的婦女時，應告知服藥期間應採取有效避孕措施。
2. 含 elvitegravir 及 cobicistat 成分藥品不應用於懷孕婦女，若病人於治療期間發現懷孕，應採取其他替代療法。
3. 應告知病人懷孕期間使用該成分藥品可能之風險，並提醒病人若發現懷孕應立即回診。

直接口服抗凝血劑成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、瑞士醫藥管理局(Swissmedic)發布 DOACs 類藥品不建議用於抗磷脂質症候群(antiphospholipid syndrome, APLS)之病人，因其可能會增加發生復發性血栓之風險之安全性資訊。

二、醫療人員應注意事項

1. 一項研究結果指出，在具血栓病史之 APLS 病人中，相較於 warfarin，使用含 rivaroxaban 成分藥品可能會增加發生復發性血栓之風險。而其他 DOACs 類藥品(apixaban、edoxaban 與 dabigatran)也可能具有相似風險。
2. 對於目前使用含 DOACs 類成分藥品預防血栓栓塞之 APLS 病人(特別是高風險病人)，應評估繼續使用此類藥品是否適當，並建議考慮改使用 vitamin K 拮抗劑。

Fingolimod 成分藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、歐盟EMA發布安全資訊，治療多發性硬化症之藥品Gilenya[®] (fingolimod) 會對胎兒造成傷害且可能會導致先天性缺陷。因此建議懷孕婦女與具生育能力但未使用有效避孕措施的婦女不得使用Gilenya[®]。

二、醫療人員應注意事項

1. 須告知育齡婦女 fingolimod 可能具有對胎兒造成傷害的風險。
2. 開始使用 fingolimod 治療育齡婦女前應確認其妊娠試驗結果為陰性。
3. 須告知育齡婦女於使用 fingolimod 期間與停藥後 2 個月內必須採取有效的避孕措施。
4. 須於育齡婦女計畫生育前 2 個月停用 fingolimod。
5. 若病人於使用 fingolimod 期間懷孕，建議立即停藥並告知病人 fingolimod 可能有傷害胎兒的風險。應密切監測其妊娠狀況及進行相關檢查（如：超音波檢查）。

Maviret[®]、Zepatier[®] 及 Vosevi[®] 藥品安全資訊風險溝通表

摘要： 一、美國FDA發布使用Maviret[®]、Zepatier[®]或Vosevi[®]治療中度至重度肝功能損害的慢性C型肝炎病人，可能會導致肝功能或肝功能衰竭惡化之警訊。

二、醫療人員應注意事項

1. 含elbasvir及grazoprevir複方成分藥品(Zepatier[®])禁用於中度或重度肝功能不全(Child-Pugh B或C)的患者；含glecaprevir及pibrentasvir複方成分藥品(Maviret[®])不建議用於中度肝功能不全的患者(Child-Pugh B)，且禁用於重度肝功能不全的患者(Child-Pugh C)。
2. 醫師於開立處方前應評估病人肝功能情形，並建議於用藥期間密切監測病人肝功能，若病人出現肝功能代償不全之徵兆與症狀，例如：肝臟酵素數值上升、黃疸、腹水、肝性腦病變與靜脈曲張出血(variceal hemorrhage)，應慎重考慮停藥。
3. 務必提醒病人若出現疲倦、虛弱、食欲不振、噁心嘔吐、皮膚或眼部黃疸、淺色糞便等嚴重肝功能異常症狀務必盡速就醫。

國泰綜合醫院藥品異動 (108 年 7-9 月)

一、新進品項(依時間序)

項次	學名	商品名	適應症
1	Naltrexone Hydrochloride 50mg	Naltrexone [®] F.C. tab	專案，無藥證。酒精成癮、鴉片類藥物成癮戒斷之輔助治療，可與精神支持療法併用。
2	Acamprosate Calcium 333mg	Alcohol [®] Delayed-Release tab	專案，無藥證。酒精成癮戒斷之輔助治療，可與精神支持療法併用。
3	Amorolfine HCL	Amocoat [®] Nail Lacquer	皮真菌、酵母菌及黴菌引起之甲癬。
4	Brodalumab 210mg	Lumicef [®] S.C. inj	治療適合接受全身性治療的中至重度斑塊性乾癬成人病人，治療適合接受全身性治療的膿疱性乾癬之成人病人。
5	Ibrutinib 140mg	Imbruvica [®] cap	被套細胞淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤、17p 缺失性之慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤、Waldenström 氏巨球蛋白血症、邊緣區淋巴瘤、慢性移植體抗宿主疾病。
6	Famotidine tab 20mg	Famotidine [®] tab 20mg	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、上部消化管出血(消化性潰瘍、急性 stress 潰瘍、出血性胃炎而引起的)、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群。

二、取消品項(依時間序)

項次	學名	商品名	說明
1	Brimonidine 3mg/g	Mirvaso [®] gel	第 46 次藥委會決議取消。
2	Tocilizumab 200mg/10ml	Actemra [®] 200mg/10ml	第 45 次藥委會決議取消。

三、換廠、換規格、換劑型品項(依時間序)

項次	學名	商品名	說明
1	Pembrolizumab 50mg	Keytruda inj	原 50mg 注射粉劑原廠停產。
2	Methylprednisolone 40mg	Methylprednisolone 40mg	原廠(Solu-medrol Sterile Powder 40mg，凍晶注射劑)因製造產能不足，導致缺貨。
3	Dextromethorphan 60mg	Delcopan 60mg	藥委會及藥審會決議。
4	Propofol 200mg/20ml	Fresofol 1% MCT/LCT	藥委會及藥審會決議。

項次	學名	商品名	說明
5	Pentoxifylline 400mg	Forflow S.R. tab	藥委會及藥審會決議。
6	Pyridoxine 50mg tab	Pyridoxine 50mg	藥委會及藥審會決議。
7	Ipratropium/Salbutamol	Besmate Inhalation Soln	藥委會及藥審會決議。
8	Acetaminophen 500mg	Fucole paran tab	藥委會及藥審會決議。
9	Aminophylline 100mg	Aminophylline 100mg	藥委會及藥審會決議。
10	Calcium carbonate 500mg	Calcium carbonate tab	藥委會及藥審會決議。
11	Dexamethasone oral paste	Dexa orabase 5g	藥委會及藥審會決議。
12	Granisetron 3mg/3ml	Grantron 3mg/3ml inj	藥委會及藥審會決議。
13	Romicon-A	Romicon-A	藥委會及藥審會決議。
14	Vit. K1 10mg/1ml	Phytonadione inj. 10mg	藥委會及藥審會決議。
15	Epinephrine soln	Epirenin soln	藥委會及藥審會決議。
16	Ambroxol 30mg	Musco tab	藥委會及藥審會決議。
17	Montelukast 5mg	Singulair chewable tab	藥委會及藥審會決議。
18	Trichlormethiazide 2mg	Tricozide 2mg	藥委會及藥審會決議。
19	Carvedilol 6.25mg	Syntrend 6.25mg	藥委會及藥審會決議。
20	Atropine 1mg/ml inj	Atropine 1mg/ml inj	藥委會及藥審會決議。
21	Clozapine 100mg	Zapine 100mg	藥委會及藥審會決議。
22	Paclitaxel 30mg/5ml	Phyxol 30mg/5ml inj	藥委會及藥審會決議。
23	Mannitol 20% 500ML	Maniton 500ML inj	藥委會及藥審會決議。
24	Epirubicin 10mg	Pharmorubicin 10mg	原廠凍晶劑型因生產線供貨不穩導致缺貨。
25	Epirubicin 50mg	Pharmorubicin 50mg	原廠凍晶劑型因生產線供貨不穩導致缺貨。

新藥介紹：Daratumumab (Darzalex[®])

國泰綜合醫院 藥劑科 蘇琪勝藥師

一、前言

多發性骨髓瘤 (multiple myeloma) 為一種漿細胞(plasma cells) 於骨髓中不正常蓄積導致的惡性腫瘤，並導致破骨細胞的活化和成骨細胞的作用下降，從而造成骨骼破壞和疼痛性骨折。儘管病人在治療和預後方面取得了巨大進展；例如，適合移植的年輕患者，其整體存活率中位數(median overall survival [OS]) 可達 10 年，但多發性骨髓瘤仍然是無法治癒且具反覆發性的疾病¹。

多發性骨髓瘤起始治療，除了控制症狀外，針對能進行自體幹細胞移植的病人選擇的治療方式，須確保病人能收集幹細胞並進行移植。目前，合併使用蛋白酶體抑制劑 (proteasome inhibitors)、類固醇(steroids)及免疫調節劑 (immunomodulatory drugs)，對於適合與不適合自體幹細胞移植的患者都可做為第一線用藥；而合併使用表面抗原 CD38 的單株抗體 (anti-CD-38 mAb)、steroids 及 immunomodulatory drugs，或合併使用 steroids 及 immunomodulatory drugs 也可做為不適合自體幹細胞移植患者的第一線用藥^{2,6}。

多發性骨髓瘤復發的病人則可選擇如下：

1. 未曾使用過的 proteasome inhibitors、未曾使用過的 immunomodulatory drugs 及 steroids；
2. anti-CD-38 單株抗體、steroids 及未曾使用過的 immunomodulatory drugs；
3. anti-CD-38 單株抗體、steroids 及未使用過的 proteasome inhibitors；
4. anti-SLAMF7 單株抗體、steroids 及未曾使用過的 immunomodulatory drugs^{2,6}。

本篇新藥介紹，則是針對 anti-CD-38 單株抗體_daratumumab 的藥物特性、使用注意事項及臨床研究做一簡短的說明。

二、成份

本藥品為無色至淡黃色且不含防腐劑的靜脈輸注用溶液，本院包裝規格為 400 毫克/20 毫升單劑小瓶裝，商品名為 DARZALEX[®]，中文藥名為兆科注射劑。

三、治療用途

衛福部核准本藥品的適應症有下列三項：

1. 與 bortezomib、melphalan 及 prednisone 併用，治療不適合接受自體幹細胞移植的新診斷多發性骨髓瘤成人病人。
2. 與 lenalidomide 加 dexamethasone 或與 bortezomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種療法治療的多發性骨髓瘤成人病人。
3. 做為單一治療用藥，治療先前曾接受治療(包括一種蛋白酶體抑制劑與一種免疫調節劑)且在最後一種療法之治療下出現疾病惡化現象的復發性或難治性多發性骨髓瘤成人病人²。

四、作用機轉

Daratumumab 是一種會與 CD38 結合的 IgG1κ 人類單株抗體(mAb)，並且會直接透過 Fc 所媒介的交叉連結作用誘發細胞凋亡，以及透過補體依賴性細胞毒性作用 (complement-dependent cytotoxicity, CDC)、抗體依賴性細胞所媒介的細胞毒性作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 及抗體依賴性細胞的吞噬作用 (Antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP)，產生免疫媒介性腫瘤細胞溶解作用，從而抑制表現 CD38 之腫瘤細胞的生長。

而 CD38 是一種表現於造血細胞(包括多發性骨髓瘤及其他細胞類型和組織)表面的穿膜糖蛋白(48KDa)，且具有多種功能，如接受

體媒介性黏附作用、傳訊、以及調節環化酶與水解酶的活性³。

五、藥物動力學

Daratumumab 一般的半衰期為單一療法 18 ± 9 天³，而合併療法為 22-23 天⁴。在較高的劑量下，CD38 可能會達到飽和狀態，之後，目標結合性廓清作用的影響便會降至最低，而 daratumumab 的廓清率也會趨近於內生性 IgG1 的線性廓清率。廓清率也會隨多次給藥而降低，這可能和腫瘤負荷降低有關³。

六、劑量及用法

1. 新診斷多發性骨髓瘤

Daratumumab 與 bortezomib、melphalan 及 prednisone ([VMP], 6 週週期療法) 併用於治療不適合接受自體幹細胞移植之病人，建議劑量為 16 毫克/公斤實際體重，於第 1 至 6 週每週一次 (共 6 劑)，第 7 週開始至 54 週每 3 週一次 (共 16 劑)，自第 55 週開始每 4 週一次，直到疾病惡化。

2. 復發性/ 難治性多發性骨髓瘤

Daratumumab 單一療法及與 lenalidomide 及低劑量 dexamethasone 併用的合併療法 (4 週週期療法)，建議劑量為 16 毫克/公斤實際體重，於第 1 至 8 週每週一次 (共 8 劑)，第 9 週開始至 24 週每 2 週一次 (共 8 劑)，自第 25 週開始每 4 週一次，直到疾病惡化。

與 bortezomib 及 dexamethasone 併用的合併療法 (3 週週期療法)，建議劑量為 16 毫克/公斤實際體重，於第 1 至 9 週每週一次 (共 9 劑)，第 10 週開始至 24 週每 3 週一次 (共 5 劑)，自第 25 週開始每 4 週一次，直到疾病惡化。

3. 給藥方法

為降低輸注反應的風險，在每次輸注前應投予皮質類固醇、解熱劑和抗組織胺劑，並於輸注後給予口服皮質類固醇。

第一次輸注時，將藥物稀釋至 1000 毫升生理食鹽水，以每小時 50 毫升經由靜脈輸注給藥，在未發生輸注反應的前提下，以每小時提升 50 毫升輸注速率至最高每小時 200 毫升。

第二次輸注時，將藥物稀釋至 500 毫升生理食鹽水，以同樣的輸注速率與提升速率給藥。如果第一次使用最初三小時有產生輸注反應，則第二次輸注應依照第一次輸注方法使用。

第三次(含)以後輸注時，將藥物稀釋至 500 毫升生理食鹽水，在前次每小時超過 100 毫升的速率未發生輸注反應的前提下，以每小時 100 毫升的輸注速率給藥，並以每小時提升 50 毫升輸注速率至最高每小時 200 毫升，否則應以第二次輸注方法給藥。

如發生輸注反應，應立即中斷輸注並控制症狀，待症狀消退後可開始重新輸注。如為 1-2 級反應，從低於產生反應的一半速率開始輸注，並在未發生輸注反應的狀況下以臨床上適當的增幅與間隔的方式提升至每小時 200 毫升³；如為 3 級反應，症狀消退後可考慮重新開始輸注，但最高速率為產生反應的一半速率；如為 4 級反應則應永久停止使用。

七、懷孕與授乳

目前並無用於孕婦方面的資料，在懷孕婦女使用的安全性上尚無定論。但引發胚胎—胎兒毒性風險無法排除。建議女性及男性在使用 daratumumab 期間應採取避孕措施，且於停止治療後 3 個月內持續避孕⁵。

尚未有關於 daratumumab 是否分泌於乳汁或對餵哺母乳之嬰兒的影響證據，但不能排除哺乳期間嬰兒的風險，應權衡母親、嬰兒的潛在風險與益處再做取捨⁵。

八、臨床治療地位

根據 2019 年 9 月美國食品藥物管理局 (FDA, Food and Drug Administration) 最新核准適應症資料，Daratumumab 目前已從先

前的二線以上治療提升為可第一線治療使用，無論是針對適合或不適合自體幹細胞移植的多發性骨髓瘤病人皆可合併使用^{5,7}。

九、臨床研究

一項開放、隨機分派、活性對照的第 3 期臨床試驗 CASSIOPEIA (NCT02541383)，比較了 daratumumab 16 mg/kg 合併 thalidomide 及 dexamethasone (DVTd)，與 bortezomib、thalidomide 及 dexamethasone (VTd)，用於新診斷適合自體幹細胞移植的多發性骨髓瘤患者的誘導 (induction) 及鞏固 (consolidation) 治療。

此研究共收納 1085 位受試者，試驗終點包含無惡化存活期 (PFS, progression-free survival)，自體幹細胞移植後 100 天的嚴格完全緩解率 (sCR, stringent complete response) 和完全緩解率 (CR)。研究結果顯示，與 VTd 組相比，DVTd 組的 PFS 有所改善。追蹤時間中位數為 18.8 個月，兩組的中位 PFS 均未達到追蹤時間中位數。與單獨使用 VTd 相比，使用 DVTd 治療可將疾病惡化或死亡風險降低 53% (HR=0.47; 95% CI: 0.33-0.67; p<0.0001)。自體幹細胞移植後第 100 天的 sCR 率，DVTd 組為 28.9%，VTd 組為 20.3%⁸。

十、藥物安全性

Daratumumab 常見的副作用包括：周邊水腫 (17-41%)、腹瀉 (單一治療 16%；合併療法 32-57%)、噁心 (24-32%)、腰酸 (23-34%)、痙攣 (26-29%)、頭暈 (21%)、失眠 (23%)、周邊神經病變 (24-47%)、支氣管炎 (29%)、咳嗽 (16-43%)、上呼吸道感染 (單一療法 20%；合併療法 44-65%)、疲勞 (35-50%)、發燒 (16-26%)⁵。

其他注意事項，主要與藥物干擾檢驗相關：

1. 干擾間接抗球蛋白試驗 (間接 Coombs 試驗)

Daratumumab 會與 RBCs 上的 CD38 結合，因此會干擾相容性試驗，包括抗體篩檢與交

叉配血試驗。干擾間接抗球蛋白試驗的緩解方法：包括使用 dithiothreitol (DTT) 處理試劑 RBCs，以中斷 daratumumab 的結合作用，或是其他經過當地驗證的方法。由於 Kell 血型系統對 DTT 處理也很敏感，因此，在使用經 DTT 處理的 RBCs 排除或確認異體抗體之後，應提供 Kell 陰性血液。此外，或許可考慮進行表現型檢測或基因型檢測。

2. 干擾血清蛋白電泳試驗與免疫固定試驗

Daratumumab 在用以監測疾病單株免疫球蛋白的血清蛋白電泳 (SPE) 分析及免疫固定 (IFE) 分析中都可檢出。這會導致帶有 IgG κ 類型之患者的 SPE 與 IFE 分析結果呈現偽陽性，從而影響依據國際骨髓瘤工作小組 (IMWG) 標準進行初步完全療效反應評估的結果。

對達到持續性極佳部分療效的病人，當懷疑造成干擾時，則考慮使用 daratumumab 專一性的 IFE 測定法，使 daratumumab 從血清中任何剩餘的內源性 M 蛋白分開⁴。因本品干擾檢驗問題，其中包括治療效果的評估，病人在使用 daratumumab 時，應取得適當緩解干擾的器材或方法以確保藥物治療效果評估的正確性。

十一、結語

美國國家癌症資訊網 (The National Comprehensive Cancer Network, NCCN)，已將 daratumumab 包含在不適合幹細胞移植 MM 病人的第一線用藥選擇之一²。但健保目前尚未給付。而美國 FDA 更於 2019 年九月將 daratumumab 適應症延伸至適合幹細胞移植病人的起始合併治療的第一線用藥⁷。期待未來健保也能開放本項藥物在該族群病人的使用。

十二、參考文獻

1. Avet-Loiseau H. Introduction to a review series on advances in multiple myeloma. *Blood*. 2019;133(7):621.
2. National Comprehensive Cancer Network. Bone Cancer (Version 2.2020). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf. (cited: 08/14/2019)
3. 廠商資料：兆科[®] 注射劑 20 毫克/ 毫升 Darzalex[®] Concentrate for Solution for Infusion 20 mg/ml(USPI May 2018_v1802)
4. 廠商資料：兆科[®] 注射劑 20 毫克/ 毫升 Darzalex[®] Concentrate for Solution for Infusion 20 mg/ml(USPI Jun 2018_v1803)
5. Daratumumab. In: Micromedex[®] (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 03/03/2020).
6. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:17046. doi:10.1038/nrdp.2017.
7. Food and Drug Administration (2019). FDA approves daratumumab for transplant-eligible multiple myeloma. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-daratumumab-transplant-eligible-multiple-myeloma>. (cited: 08/14/2019)
8. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 394 (10192) (2019), 29-38

新藥介紹：Rufinamide (Inovelon[®])

國泰綜合醫院 藥劑科 黃欣宜藥師

一、前言

雷葛氏症候群(Lennox-Gastaut Syndrome, LGS)，是一種發作頻繁、難治療且預後極差的癲癇型態，好發於兒童族群，通常發作年齡是在八歲之前，三到五歲是高峰期^{1,2}，於癲癇兒童中占 1 至 4%^{2,3}。雷葛氏症候群的典型特徵主要有三種：1. 頻繁的癲癇，混合多種發作形式，包含非典型失神發作(atypical absence seizures)、強直陣攣性發作(tonic-clonic seizures)、失張性發作(atonic seizures)或強直性發作(tonic seizures)等；2. 腦波圖(electroencephalogram, EEG)異常，清醒腦波圖顯示瀰漫性慢速棘慢波(diffuse slow spike and wave, 2~2.5-Hz)及睡眠腦波圖顯示陣發性快速活動(paroxysmal fast activity, ≥ 10 Hz)；以及3. 伴有認知障礙，伴隨智能遲緩與行為異常，像是智能發展遲緩，並出現過動、攻擊性或破壞性等行為^{1,2,4}。

此症候群的多重癲癇發作型態，頻繁的發作且控制不佳，常需要併用多種藥物，沒有單一的抗癲癇藥品對於雷葛氏症候群有高度療效。根據英國國家健康與照護卓越研究院(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 2012 年提出之癲癇診斷與治療指引，建議雷葛氏症候群首選藥物為 sodium valproate，輔助藥物為 lamotrigine，若輔助治療之療效或耐受性不佳時，經與癲癇治療專家(tertiary epilepsy specialist)討論，可以考慮併用 rufinamide 或 topiramate⁴。

本文將針對本院新進的抗癲癇藥物 Rufinamide (Inovelon[®]) 進行介紹。

二、成份

本藥品為膜衣錠，每錠含 200 毫克的 rufinamide，商品名為 Inovelon[®]，中文藥名為克雷葛[®]膜衣錠。

三、治療用途

適用於 4 歲以上(含 4 歲)患者 Lennox-Gastaut 症候群相關癲癇發作之輔助治療。

四、作用機轉

Rufinamide 是 triazole 衍生物，確切的抗癲癇機轉未明。體外試驗顯示 rufinamide 調節鈉離子通道之活性，尤其是延長其不活化態，進而抑制鈉離子依賴的動作電位反覆發射^{3,5}。

五、藥物動力學^{3,5}

1. 吸收

給藥後 6 小時達到最高血漿濃度。rufinamide 的生體可用率約為 85%，而食物則會使 AUC 增加約 34%，最高血漿濃度增加 56%。

2. 分佈

Rufinamide 的蛋白結合率約為 27.7%，大部分是白蛋白，約佔此種結合的 80%；藥物的分布體積約為 50L。

3. 代謝

Rufinamide 幾乎完全經由肝臟代謝。主要代謝途徑為 carboxylamide 基水解為無藥理活性之酸衍生物 CGP 47292。Cytochrome P450 參與代謝非常少。不能完全排除少量 glutathione 結合物之形成。

4. 排除

Rufinamide 約有 84.7% 經由腎臟排除，健康受試者及癲癇患者之血漿排除半衰期約為

6-10 小時。以 12 小時為間隔每日給藥 2 次時，rufinamide 蓄積程度與以排除半衰期預測的程度相當，顯示 rufinamide 的藥物動力學不受時間影響(time-independent) (即無自我誘導代謝)。

六、劑量及用法^{3,5}

- 口服投予。劑量分成二等份，每日 2 次於早上和傍晚搭配水服用。因受食物影響，應隨餐服用。若患者吞嚥困難，可將錠片壓碎並放入半杯水中服用。
- 用於 4 歲以上(含 4 歲)且體重小於 30 公斤之孩童
 - 未接受 valproate 者：治療起始劑量為每日 200 mg。依據臨床反應和耐受性，可藉由每次增加 200 mg/day，以每二天為間隔增加至最大建議劑量 1,000 mg/day。
 - 有接受 valproate 者：治療起始劑量為每日 200 mg。依據臨床反應和耐受性，最少 2 天後劑量可每次增加 200mg/day 至最大建議劑量 600 mg/day。
- 用於體重 30 公斤以上(含 30 公斤)之成人、青少年或 4 歲以上(含 4 歲)之孩童：治療起始劑量為每日 400 mg。依據臨床反應和耐受性，可藉由每次增加 400 mg/day，以每二天為間隔增加至下表所列之最大建議劑量：

體重(kg)	30-50	50.1-70	≥70.1
最大建議劑量 (mg/day)	1800	2400	3200

4. 小兒族群

用於 4 歲以下(含 4 歲)孩童之安全性與療效尚未確立。

5. 老年人

老年人使用 rufinamide 之資料有限。由於 rufinamide 的藥物動力學於老年人並無改變，超過 65 歲患者使用毋須調整劑量。

6. 腎功能不全

腎功能較差($CrCl < 30$ mL/min)的情況下不需要調整劑量。

7. 肝功能不全

治療輕度至中度肝功能不全 (Child-Pugh 5-9 分) 患者時，應謹慎並小心調整劑量。不建議重度肝功能不全(Child-Pugh 10-15 分)患者使用。

七、藥物交互作用

已接受 rufinamide 治療之患者開始投予 valproate 時，rufinamide 的血漿濃度可能顯著增加達 70%，其中低體重的患者增加最為顯著。因此，針對體重小於 30 公斤之患者，開始 valproate 治療時，應由較低劑量開始，逐漸增加至臨床有效濃度；而原已使用 valproate 之患者，rufinamide 應使用較低的起始劑量⁵。

Rufinamide 與口服避孕藥併服可能會降低其避孕效果。研究顯示和 rufinamide 同時使用 14 天後，ethinyl estradiol 和 norethindrone 的血中濃度分別下降 22% 和 14%。有生育能力的婦女若使用賀爾蒙類避孕藥，建議增基另一種有效的避孕方法³。

與其他抗癲癇藥物 lamotrigine、topiramate 或 benzodiazepines 併服時，rufinamide 濃度則無顯著變化³。

八、懷孕與授乳³

懷孕用藥安全分級 C 級。對懷孕動物口服給予臨床相關劑量時，rufinamide 會造成發育毒性。目前於懷孕婦女尚無充分且良好對照之研究。惟有經評估潛在效益大於對胎兒的潛在風險時方可於懷孕期間使用 rufinamide。有生育能力的婦女在使用 rufinamide 期間須採取

適當的避孕措施。

Rufinamide 可能會分泌於人類乳汁中，可能對哺乳嬰兒造成嚴重不良反應，故應考量藥物對母親的重要性來決定是否停止授乳或停藥。

九、臨床治療地位

雷葛氏症候群的治療主要為併用多種抗癲癇藥物。目前美國 FDA 核准用在治療雷葛氏症候群的藥品為：lamotrigine、topiramate、felbamate、rufinamide、clonazepam 和 clobazam。根據 NICE 治療指引，當 sodium valproate 和 lamotrigine 治療無效或無法耐受時，rufinamide 和 topiramate 可作為輔助治療，但目前並無研究直接比較兩項藥品間療效。

2015 年美國食品藥物管理局 (FDA) 將 rufinamide 適應症延伸至用於 1 歲以上病人雷葛氏症候群的輔助治療，其療效部分主要是藉由隨機藥物動力學銜接性試驗的結果來推斷，該試驗顯示 rufinamide 的藥物動力學參數並不會顯著的受年齡影響。^{1,3,5}。2016 年一篇開放性臨床研究也顯示 rufinamide 用於 1-4 歲兒童有良好的耐受性和安全性⁶。

十、臨床研究

在上市前研究中顯示，rufinamide 能顯著下降癲癇發作頻率與嚴重程度：一項雙盲、安慰劑對照的隨機分派試驗，共收納 139 位雷葛氏症候群相關癲癇控制不良的 4-30 歲病人，在原有的抗癲癇藥外，加入 rufinamide 或安慰劑治療。結果顯示接受 rufinamide 治療的病人，28 天總癲癇發作頻率自基期之中位數改變量顯著大於安慰劑組，分別為 -32.7% 及 -11.7% ($p=0.0015$)；強直-失張性癲癇發作頻率亦有相似的結果，分別為 -42.5% 及 +1.4% ($p<0.0001$)。癲癇發作下降幅度達 50% 的比例在 rufinamide 組也顯著較高。而在癲癇發作嚴重程度評量部分，接受 rufinamide 治療病人改善的比率在統計上顯著高於安慰劑組，分別為 53.4% 及 30.6%。研究期間 rufinamide 組最常被報告的不良反應為嗜睡 (24.3% vs. 12.5%) 和

嘔吐 (21.6% vs. 6.3%)。¹

一篇日本的開放性研究，為一多中心、雙盲、安慰劑對照、隨機分派試驗後的延伸性試驗探討使用 rufinamide 的長期療效和安全性，共收納 54 位有雷葛氏症候群的病人，結果顯示在第 52 週時總癲癇發生率較基期下降 47.4%，強直-失張性癲癇發生率下降 36.1%。所有的不良反應都是輕或中度，除了在 3 位病人觀察到短暫的癲癇惡化情形⁷。

十一、藥物安全性

最常見副作用包括：QT interval 縮短 (46-65%)、頭痛 (16-27%)、頭暈 (2.7-19%)、疲勞 (9%-16%)、嗜睡 (11-24%)、噁心 (7-12%)、嘔吐 (成人：5%；孩童：17-24%)^{3,5}。

造成 QTc 波間減少為 rufinamide 常見的不良反應，此作用與濃度成比例關係，嚴重者可能會有猝死和心室性心律不整的風險。因此應避免使用於有先天性短 QT 症候群或有家族史之患者⁵。

其他副作用有：運動失調 (4-5.4%)、視力模糊 (6%)、複視 (4-9%)^{3,5}。

嚴重副作用包括：白血球減少 (3.7%)、藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀 (DRESS)、史蒂文生-強生症候群 (SJS)、癲癇重積狀態 (0.9-4.1%)、自殺行為^{3,5}。

Rufinamide 可能引起頭暈、嗜睡、運動失調和步態異常，進而增加此族群意外跌倒之發生率，因此患者和照顧者應謹慎，直到熟悉本藥之潛在影響。對駕駛或操作機器能力可能有輕微至重大的影響，視個人的敏感性而定，因此從事需要高度警覺性的活動時應謹慎³。在停藥方面，建議以漸進方式停藥以降低停藥引起癲癇發作之可能性。臨床試驗中，以每二天減少約 25% 劑量停藥³。

特殊族群：因本藥含有乳糖，若患有半乳糖不耐症、Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕見遺傳疾病之患者不可服用此藥³。

十一、院內同類藥比較

本院目前已有兩種藥物作用於鈉通道 lamotrigine、topiramate，詳細比較於表一。

十二、結語

Rufinamide 為 2016 年才取得台灣藥證的雷葛氏症候群輔助用藥，透過調節鈉離子通道進而延長其不活化狀態，降低神經元興奮，機轉和目前院內已有藥品不盡相同，提供另一種治療選擇。而 rufinamide 的長期安全性與用於其他類型癲癇的療效還需要更多文獻佐證。

十三、參考文獻

1. Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008; 70(21): 1950-1958.
2. Hancock EC, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013; (2): Cd003277.
3. 廠商資料：克雷葛®膜衣錠(Inovelon® Film-coated Tablets)
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Epilepsies: diagnosis and management*. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-35109515407813>. Published 2012. Accessed September 22, 2019
5. Rufinamide. In: *Micromedex®* (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 09/22/2019)
6. Arzimanoglou A, Ferreira JA, Satlin A, Mendes S, Williams B, Critchley D, et al. Safety and pharmacokinetic profile of rufinamide in pediatric patients aged less than 4 years with Lennox-Gastaut syndrome: an interim analysis from a multicenter, randomized, active-controlled, open-label study. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20(3):393–402.
7. Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Shirasaka Y, Takayama R, Takano H, Iyoda K. Long-term safety and seizure outcome in Japanese patients with Lennox-Gastaut syndrome receiving adjunctive rufinamide therapy: an open-label study following a randomized clinical trial. *Epilepsy Res* 2016;121:1–7.
8. 廠商資料：樂命達®膜衣錠(Lamictal® Tablets)
9. 廠商資料：妥泰®膜衣錠 (Topamax® Film-coated Tablets)

表一：同類藥物比較表^{3,8,9}

品項	Rufinamide	Lamotrigine	Topiramate								
商品名/ 含量	Inovelon 克雷葛 [®] 膜衣錠 200毫克	Lamictal 樂命達 [®] 膜衣錠 50毫克	Topamax 妥泰 [®] 膜衣錠 100毫克								
適應症	適用於4歲以上(含4歲)患者 Lennox-Gastaut 症候群相關癲癇發作之輔助治療。	1.癲癇(泛發性強直陣攣性發作及簡單性或複雜性局部發作)成人與12歲以上兒童之單獨用藥治療；成人與2歲以上兒童之輔助性治療；LENNOX-GASTAUT SYNDROME 徵候群之治療。 2.處於明顯鬱期之雙極性疾患情感症狀之治療，有明顯鬱期或鬱，躁期循環之雙極性疾患之情感症狀之預防。	用於成人及兩歲以上兒童局部癲癇或併有 LENNOX-GASTAUT 症候群之癲癇及原發性全身性強直陣攣癲癇的輔助治療，用於PARTIAL ONSET SEIZURE 病患之單一藥物治療、預防偏頭痛。								
用法/ 用量	<p>每日2次於早上和傍晚搭配水服用。用於4歲以上(含4歲)且體重小於30公斤之孩童</p> <p><u>未接受 valproate 者：</u> 治療起始劑量為每日200 mg。依據臨床反應和耐受性，可藉由每次增加200 mg/day，以每二天為間隔增加至最大建議劑量1,000 mg/day。</p> <p><u>有接受 valproate 者：</u> 治療起始劑量為每日200 mg。依據臨床反應和耐受性，最少2天後劑量可每次增加200mg/day 至最大建議劑量600 mg/day。</p> <p>用於體重30公斤以上(含30公斤)之成人、青少年或4歲以上(含4歲)之孩童： 治療起始劑量為每日400 mg。依據臨床反應和耐受性，可藉由每次增加400 mg/day，以每二天為間隔增加至下表所列之最大建議劑量：</p> <table border="1" data-bbox="263 1388 683 1547"> <thead> <tr> <th>體重 (kg)</th> <th>30-50</th> <th>50.1-70</th> <th>≥ 70.1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最大建議劑量 mg/day</td> <td>1800</td> <td>2400</td> <td>3200</td> </tr> </tbody> </table>	體重 (kg)	30-50	50.1-70	≥ 70.1	最大建議劑量 mg/day	1800	2400	3200	<p>單一劑量</p> <p><u>成人及12歲以上兒童：</u> 初劑量為每日服用25 mg，持續二週；接著每日服用50mg，持續二週。隨後每1-2週最多增加50-100 mg。一般維持劑量為100-200 mg/日，每日一次或分兩次服用。</p> <p><u>已使用 valproate±其他 AED：</u> <u>成人及12歲以上兒童：</u> 初劑量為每隔日服用25 mg，持續二週；接著每日服用25 mg，持續二週。隨後每1-2週最多增加25-50 mg。一般維持劑量為100-200 mg/日，每日一次或分兩次服用。</p> <p><u>2到12歲兒童：</u> 初劑量為0.15 mg/kg/日，每日一次，持續二週；接著0.3 mg/kg/日，每日一次，持續二週。隨後每1-2週最多增加0.3 mg/kg。一般維持劑量為1-5 mg/kg/日，單次或分兩次服用，最高劑量為200 mg/日。</p> <p>未使用 valproate，併用其他 AED 或其它會誘導 lamotrigine 醛糖酸化的藥物： <u>成人及12歲以上兒童：</u> 初劑量為50mg，每日一次，持續二週；接著每日100 mg，分兩次服用，持續二週。隨後每1-2週最多增加100 mg。一般維持劑量為每日200-400 mg，分兩次服用。</p> <p><u>2到12歲兒童：</u> 初劑量為0.6 mg/kg/日，分兩次服用，持續二週；接著1.2 mg/kg/日，分兩次服用，持續二週。隨後每1-2週最多增加1.2 mg/kg。一般維持劑量為每日5-15 mg/kg，分兩次服用，最高劑量為400 mg/日。</p> <p>未使用 valproate，併用其他不會抑制或誘導 lamotrigine 醛糖酸化的藥</p>	<p>單一治療</p> <p><u>成人：</u> 決定最適劑量須從連續一週，每晚給藥25- mg開始。隨後每週或每兩週以25或50 mg/day的速度增加劑量且分兩次服用。建議起始目標劑量為100 mg/day，每日建議劑量的上限為500 mg。某些頑抗型癲癇的病人所使用的治療劑量高達1000 mg/day。</p> <p><u>二歲以上兒童：</u> 每晚給藥0.5-1 mg/kg。隨後一或兩週，以0.5-1 mg/kg/day的速度增加劑量，分兩次服用。依病人的臨床效果來決定有效劑量。建議起始目標劑量為3-6 mg/kg/day，每日建議劑量的上限為500 mg。剛被診斷確定為局部小發作的兒童曾使用過高達500 mg/day的劑量。</p> <p>輔助治療</p> <p><u>成人：</u> 治療須從連續一週每晚給藥25-50 mg開始。隨後每週或每兩週以25-50(或至100)mg/day的速度增加劑量且分兩次服用。常用每日劑量為200-400 mg，分兩次服用。</p> <p><u>二歲以上兒童：</u> 每日建議總劑量約為5-9 mg/kg/day，分兩次服用。第一週每晚服用25 mg(或以1-3 mg/kg/day的區間)再逐漸增量。隨後一或兩週以1-3 mg/kg/day的速度增加劑量(分兩次服用)。依病人的臨床效果來決定有效劑量。</p>
體重 (kg)	30-50	50.1-70	≥ 70.1								
最大建議劑量 mg/day	1800	2400	3200								

		<p>物：</p> <p><u>成人及 12 歲以上兒童：</u> 初劑量為每日一次服用 25 mg，持續二週；接著每日一次服用 50 mg，持續二週。隨後每 1-2 週最多增加 50-100 mg，直到達到最佳反應。一般達到最佳反應的維持劑量為 100-200 mg/日，一次或分兩次服用。</p> <p><u>2 到 12 歲兒童：</u> 初劑量為 0.3 mg/kg/日，每日一次或分兩次服用，持續二週；接著 0.6 mg/kg/日，每日一次或分兩次服用，持續二週。隨後每 1-2 週最多增加 0.6 mg/kg，直到達到最佳反應。一般達到最佳反應的維持劑量為 1-10mg/kg/日，每日一次或分兩次服用，但最多不超過 200mg/日。為了確保治療劑量之維持，須監測兒童之體重，當體重有改變時須重新評估劑量。</p>	
腎功能不全患者	無須調整劑量。	<p>投藥予腎功能不全的病患須特別小心。</p> <p>對於腎衰竭末期病患，投藥須特別注意。</p> <p>初始劑量需根據病患之其他抗癲癇藥物，較低之維持劑量對有明顯腎功能損傷的病患可能仍是有效的。</p>	<p>中度和重度腎功能不全：建議投與一半的起始劑量和維持劑量。</p> <p>透析時，本藥會從血漿中被移除，建議在透析期間補充大約一半的每日劑量。補充劑量應該分次投與於開始和完成的透析過程。補充劑量可能會依照不同的透析儀器而有所不同。</p>
肝功能不全患者	<p>尚未有肝功能不全患者使用之試驗。治療輕度至中度肝功能不全患者時，應謹慎並小心調整劑量。不建議重度肝功能不全患者使用。</p>	<p>中度肝功能不全降低劑量約 50%。重度肝功能不全降低劑量約 75%。增加和維持劑量須根據病患的臨床反應調整。</p>	小心使用於肝功能不全病人族群。
孕婦用藥安全	惟有經評估潛在效益大於對胎兒的潛在風險時方可於懷孕期間使用。	惟有經評估潛在效益大於對胎兒的潛在風險時方可於懷孕期間使用。	<p>懷孕等級 D 級</p> <p>惟有經評估潛在效益大於對胎兒的潛在風險時方可於懷孕期間使用。</p>
不良反應	QT interval 縮短、頭痛、頭暈、疲倦、嗜睡、噁心、嘔吐	<p>皮疹、噁心、胃腸不適、頭痛、嗜睡、失眠、運動失調、複視、視力模糊、煩悶及易怒/具攻擊性</p>	<p>嗜睡、頭暈、疲倦、易怒/攻擊行為、體重減輕、思考遲鈍、感覺異常、複視、協調功能異常、噁心、眼球震顫、昏睡、厭食、發音困難、視覺模糊、食慾降低、記憶力減退及腹瀉</p>
健保價	NT 39.3/類	NT 12.1/類	NT 27.6/類
許可證字號	衛部藥輸字第 026777 號	衛署藥輸字第 020509 號	衛署藥輸字第 022508 號