

# 國泰藥訊

發行人：李發焜      總編輯：高啟蘭      主編：陳新言

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 (111年7-9月)

- Aminoglycoside 類藥品之臨床效益及風險再評估結果相關事宜
- 含 cyproterone 成份藥品之臨床效益及風險再評估結果相關事宜

### 2. 國泰綜合醫院藥品異動 (111年7-9月)

### 3. 本院新藥介紹

- Brivaracetam (Briviact®)
- Insulin degludec / Insulin aspart (Ryzodeg®)

## 行政院衛福部食品藥物管理署藥品相關公告資訊 (111 年 07-09 月)

公告日期	標題
20220822	公告 aminoglycoside 類藥品之臨床效益及風險再評估結果相關事宜
20220915	公告含 cyproterone 成份藥品之臨床效益及風險再評估結果相關事宜

## 公告 aminoglycoside 類藥品之臨床效益及風險再評估結果相關事宜

摘要：一、因具粒線體基因突變之病人使用 aminoglycoside 類藥品可能導致耳毒性風險增加，為保障民眾用藥安全，本部依據藥事法第 48 條彙整國內外臨床文獻資料進行整體性評估，決定修訂旨揭藥品之中文仿單如下：

- (一) Aminoglycoside 類全身性投予劑型（口服及注射）藥品仿單應於「警語及注意事項」及「副作用/不良反應」等段落加刊「具粒線體基因突變病人與耳毒性風險」及「耳毒性」之相關安全性資訊。
- (二) Aminoglycoside 類耳部給藥劑型藥品仿單應於「禁忌症」段落修訂為「對本產品所含成份過敏之病人」及「鼓膜穿孔之病人」，並於「警語及注意事項」及「副作用/不良反應」等段落加刊「具粒線體基因突變病人與耳毒性風險」及「耳毒性」之相關安全性資訊。

## 公告含 cyproterone 成份藥品之臨床效益及風險再評估結果相關事宜

摘要：一、慮及使用含 cyproterone 成份藥品可能具有引起罕見腫瘤性腦膜瘤風險，且隨劑量累積而加重其風險，本部為保障民眾用藥安全，依據藥事法第 48 條彙整國內外臨床文獻資料進行整體性評估，決定依其劑量不同修訂旨揭成份藥品之中文仿單如下〔高劑量 (50mg)，低劑量 (2mg)〕：

(一)含 cyproterone 成份高劑量 (50mg) 藥品中文仿單應修訂如下：

1、「適應症」：

(1)女性：嚴重的男性化徵狀、青春痘、多毛症。僅適用無其他治療選項或以其他治療方式無效時方能使用。

(2)男性：1.嚴重性慾過強。僅適用無其他治療選項或以其他治療方式無效時方能使用。

2.抗雄性素治療前列腺腫瘤。

2、於「用法用量」段落加刊「使用本藥品前應由醫師評估其臨床效益及風險，並由醫師依個別病人狀況決定適用劑量。當臨床症狀獲得改善以後，應使用最低有效劑量維持效果」。

3、於「禁忌」處加刊「現罹患腦膜瘤或有腦膜瘤病史之病人」，並於「警語及注意事項」及「藥理特性」段落加刊腦膜瘤相關安全性資訊。

(二)含 cyproterone 成份低劑量 (2mg) 藥品中文仿單應於「禁忌」處加刊「現罹患腦膜瘤或有腦膜瘤病史之病人」，並於「警語及注意事項」及「藥理特性」段落加刊腦膜瘤相關安全性資訊。

## 國泰綜合醫院藥品異動 (111 年 7-9 月)

## 一、新進品項(依時間序)

項次	學名	商品名	適應症
1	Tepotinib 225 mg	Tepmetko <sup>®</sup> F.C. tab	藥委會決議緊急引進之新品項。適應症：適用於治療帶有導致間質上皮轉化因子外顯子 14 跳讀式突變(MET exon 14 skipping mutation)的轉移性之非小細胞肺癌(NSCLC)成人病人。 注意事項：使用期間應監測肝功能及肺炎徵兆，是否出現新的或惡化的肺部症狀。
2	Ertugliflozin 5 mg / Sitagliptin 100 mg	Steglujan <sup>®</sup> FC tab	49 次藥委新進品項。第二型糖尿病成人病人的血糖控制：使用 metformin 合併 ertugliflozin 或 sitagliptin 未能達到適當血糖控制者；或已使用 ertugliflozin 及 sitagliptin 合併治療者。
3	Ixabepilone 15 mg	Ixemptra <sup>®</sup> inj.	49 次藥委新進品項。適用於治療對 anthracycline 和 taxane 治療有抗藥性，或對 taxane 有抗藥性又不能接受進一步 anthracycline 治療的轉移性或局部晚期乳癌患者，與 capecitabine 合併治療。
4	Triptorelin 11.25 mg (Triptorelin pamoate)	Diphereline <sup>®</sup> PR inj.	49 次藥委新進品項。1.攝護腺癌以及子宮內膜異位症之輔助治療。2.與放射療法併用且於放射療法結束後繼續投予，用於治療高風險局部性或局部晚期攝護腺癌患者。3.治療中樞性性早熟 (意指女童 8 歲以前及男童 10 歲以前)。
5	Propranolol oral solution 10 mg/5 mL	Pushingon <sup>®</sup> oral solution	藥委會決議緊急引進之新品項。衛福部專案藥品，純自費品項。用於治療血管瘤、靜脈瘤。 注意事項：家長應觀察嬰兒的使用狀況，追蹤是否有血壓偏低或是心跳徐緩的狀況。
6	Guselkumab 100 mg/ 1 mL	Tremfya <sup>®</sup> inj.	49 次藥委新進品項。1.斑塊性乾癬、2.掌蹠膿皰症、3.乾癬性關節炎、4.膿疱性乾癬。
7	Psyllium Husk 6 g/pk	Kocel <sup>®</sup> powder	49 次藥委新進品項。原使用專案委製，現有藥證。適應症：軟便
8	Calcium 1000 mg / Cholecalciferol 880 IU	Calcium Vitamin D3 STELLA <sup>®</sup> effervescent tab	49 次藥委新進品項。預防鈣質缺乏症如佝僂病、牙齒損壞及骨質疏鬆病
9	Topiramate 50 mg	Trokendi <sup>®</sup> XR cap	49 次藥委新進品項。1.用於成人及六歲以上兒童局部癲癇、併有 LENNOX-GASTAUT 症候群之癲癇或原發性全身性強直陣攣癲癇的輔助治療 2.用

項次	學名	商品名	適應症
			於成人及六歲以上兒童局部癲癇 (PARTIAL ONSET SEIZURE) 之單一藥物治療 3.用於 12 歲以上患者之預防性偏頭痛。
10	(免費) HPV 9-valent Vaccine	(免費) Gardasil® inj.	據衛福部國民健康署 111 年 7 月 26 日「111 年 HPV 疫苗研討暨接種經驗交流會議」會議紀錄辦理，公費 HPV 疫苗接種作業，補助疫苗調整為九價疫苗，新增公費人類乳突病毒九價疫苗。服務對象：110 學年度入學國一女學生(111 年 9 月後就讀國中二年級女生)。總院限兒科及婦產科開立。
11	Tixagevimab 150 mg/ Cilgavimab 150 mg(疾 管署公費)	Evusheld® 300 mg (疾 管署公費)	疾管署新增公費 COVID-19 抗病毒藥劑，適用條件：1.成人或青少年(12 歲以上且體重至少 40 公斤)，且 2.六個月內無感染 SAR CoV -2，且 3.一週內與 SARS-CoV-2 感染者無已知的接觸史，且 4.符合下列條件任一者：曾在一年內接受實體器官移植、血液幹細胞移植或 CAR-T 治療，具有有效重大傷病卡之嚴重先天性免疫不全病患。適應症：預防新型冠狀病毒疾病之暴露前預防性投藥。依臨床需求，建議使用劑量為 300mg 或 600mg，分兩次依序肌肉注射。領用方式由個案主治醫師將用藥效益與風險充分告知個案，並取得其同意後(個案用藥同意書)，填寫「藥物申請暨領用檢核表」，領用後為個案注射。未開封前須冷藏 2-8℃，本藥不含防腐劑，稀釋後應立即給藥。
12	Influenza virus vaccine	Flucelvax® Quad	藥委會決議緊急引進之新品項，為自費之四價流感疫苗。適用於成人及 6 個月(含)以上幼兒之主動免疫接種，預防此疫苗所涵蓋之兩種 A 型及兩種 B 型流感病毒所引起的流感相關疾病。年齡 6 個月以上且小於 9 歲，先前未曾接種過流感疫苗的兒童，第一劑注射至少 4 週後，應接受第二劑注射。
13	Trastuzumab deruxtecan 100mg	Enhertu® 100mg inj.	藥委會決議緊急引進之新品項。適用於治療轉移後曾接受過兩種以上抗 HER2 療程、具有無法切除或轉移性 HER2 陽性乳癌的成人病人，為純自費品項。建議劑量：5.4 mg/kg，每 3 週以靜脈輸注給藥(21 天週期)，直到疾病惡化或發生無法耐受的毒性為止。可能的副作用：間質性肺病(ILD)/肺炎(Pneumonitis)、左心室射出分率(LVEF)降低、

項次	學名	商品名	適應症
			嗜中性白血球減少症。注意事項：監測症狀如咳嗽、呼吸困難、發燒及其他新發生或惡化的呼吸道症狀，以及定期評估 LVEF。

## 二、取消品項(依時間序)

項次	學名	商品名	說明
1	Povidone-Iodine 0.45%	Betadine <sup>®</sup> throat spray	49 次藥委取消品項
2	Ertugliflozin 5 mg	Steglatro <sup>®</sup> tab	49 次藥委取消品項
3	Leuprorelin acetate 3.75 mg	Leuplin <sup>®</sup> Depot 1M inj.	49 次藥委取消品項
4	Ustekinumab 45 mg /0.5 mL	Stelara <sup>®</sup> inj.	49 次藥委取消品項
5	Topiramate 200 mg	Trokendi <sup>®</sup> XR cap	49 次藥委取消品項
6	Dimemorfan 10mg	Eufan <sup>®</sup> F.C. tab	廠商因原料短缺預計缺貨至年底，目前院內庫存不足，暫時關檔，造成不便，敬請見諒。
7	Dutasteride 0.5 mg / tamsulosin 0.4 mg	Duodart <sup>®</sup> cap	廠商缺貨，目前院內庫存不足，暫時關檔，造成不便，敬請見諒。
8	Buprenorphine 0.2mg	Temgesic <sup>®</sup> sublingual tab	廠商缺貨，目前院內庫存不足，暫時關檔，造成不便，敬請見諒。
9	Dulaglutide 1.5 mg / 0.5 mL	Trulicity <sup>®</sup> inj.	廠商缺貨，目前院內庫存不足，暫時關檔，造成不便，敬請見諒。
10	Ketotifen 0.25 mg/mL	Zaditen <sup>®</sup> oph soln	廠商缺貨，目前院內庫存不足，暫時關檔，造成不便，敬請見諒。
11	Iwell <sup>®</sup>	Iwell <sup>®</sup> tab	廠商缺貨，目前院內庫存不足，暫時關檔，造成不便，敬請見諒。 現已恢復供貨。

## 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	Valaciclovir 500mg	Valtrex <sup>®</sup> tab.	廠商缺貨，藥委決議以同成份含量、同規格產品 Valaciclovir 500mg (Valtex tab) 取代。
2	Pneumococcal vaccine	Pneumovax <sup>®</sup> 23 inj.	藥品變更包裝，由小瓶裝(vial)變更為針筒裝注射劑，藥品健保碼及許可證皆未變更。
3	Propofol 200mg/20mL	Fresofol <sup>®</sup> 1% MCT/LCT amp	製造廠供貨不穩。藥委決議以廠商自國外專案進口同成份規格，但包裝不同的 Propofol 200mg/20mL (Fresofol <sup>®</sup> 1% MCT/LCT) 暫代。

項次	學名	商品名	說明
4	Rocuronium 50mg/5mL	Esmeron® inj	因廠商缺貨，藥委決議以同成份同含量同規格產品 Rocuronium 50mg/5mL(Rocuronium Kabi inj)取代。現已恢復供貨。
5	BSS sterile irrigating solution 500 c.c.	BSS® sterile irrigating solution btl	BSS 500cc 因廠商缺貨，藥委決議以同廠類似成份組成品項 BSS sterile irrigating solution 500 c.c.暫代。
6	(袋裝)BSS sterile irrigating solution 500 c.c.	(袋裝)BSS® sterile irrigating solution bag	BSS 500cc 袋裝因廠商缺貨，藥委決議以同廠類似成份組成品項(袋裝)BSS sterile irrigating solution 500 c.c.暫代。
7	Benzydamine HCL 3mg/mL	Comfflam® Forte Anti-inflammatory Throat spray®	廠商缺貨，目前院內庫存不足，暫時關檔，造成不便，敬請見諒。現已恢復供貨，藥品外包裝變更。
8	Pentoxifylline 400mg	Forflow® S.R. tab	製造廠因產線滿載，生產不及暫時缺貨。藥委會決議以同成份、同含量產品 Pentoxifylline 400 mg (Pentop S.R. tab)替代。現已恢復供貨。
9	Duofilm soln(複方) 15mL	Duofilm® btl	藥品外包裝變更。
10	Clonazepam 2mg	Rivotril® tab	因廠商缺貨，藥委決議以同成份同含量同規格產品 Clonazepam 2mg(Rivopam tablets 2mg)取代。現已恢復供貨。
11	Phosphate mixture 200mL	Phosphate oral solution	Phosphate mixture(Phosphate oral solution 200mL)因廠商缺貨，藥委決議以同廠商同成份同含量不同規格之 Phosphate mixture (Phosphate oral solution 20ml)暫代。開方請注意：此品項為單支 20ml 包裝。
12	Amoxicillin / Clavulanate 1g	Curam® tab	Amoxicillin/Clavulanate 1g(Curam 1g)因廠商缺貨，藥委決議以同廠商同成份、不同規格之 Amoxicillin/ Clavulanate 625 mg(Curam 625mg dispersible tablets)暫代。現已恢復供貨，取消 Amoxicillin / Clavulanate 625 mg (Curam 625mg tab)。
13	Abemaciclib 150 mg	Verzenio® FC tab	因廠商調整售價，自費價調降。
14	Zolpidem 10mg	Stilnox® tab	鋁箔包裝變更，一片為 14 顆。
15	Carbomer 10g	Vidisic® gel	外盒包裝變更
16	Amphotericin B 50mg	Fungizone® iv inj	Amphotericin B 50mg(Fungizone 50mg iv inj)因廠商缺貨，藥委決議以同廠商同成份、不同規格之

項次	學名	商品名	說明
			Amphotericin B liposome for inj. 50mg(AmBisome for inj.)暫代。開方請注意：此品項為微脂粒(liposome)劑型。
17	Spherical absorptive carbon 500mg	Kremezin <sup>®</sup> tab	Spherical absorptive carbon (Kremezin)因廠商停產，藥委決議以同廠商同成份不同含量、規格之 Spherical absorptive carbon(Kremezin tab 500mg)取代。由顆粒劑改為錠劑，單顆 500mg，每包四顆共 2G。
18	Proparacaine 5mg/mL	Proparacaine <sup>®</sup> oph Soln	Proparacaine 5mg/mL(Alcaine)因廠商缺貨，藥委會決議以同成份、同含量產品 Proparacaine 5mg/mL (Proparacaine oph Soln)替代。
19	Mycophenolate 250mg	Immufine <sup>®</sup> cap	Mycophenolate 250mg(CellCept 250mg)因廠商缺貨，藥委決議以同成份同含量同規格產品 Mycophenolate 250mg(Immufine cap 250mg)暫代。
20	C.B.ointment 5g 複方	C.B.ointment <sup>®</sup>	外包裝變更
21	Naproxen 250mg	Naprosin <sup>®</sup> tab	Naproxen(Naprosin)因客訴發現黑點異物，經分析其成份與原料賦形劑成份相似，不影響有效性及安定性。但為避免外觀造成疑慮，廠商以加強全面選別方式生產，造成供貨時程延宕。藥委決議以同成份同含量同規格產品 Naproxen(Naproxen)取代。現 Naprosin 已恢復供貨。

# 新藥介紹：Brivaracetam (Briviact®)

國泰綜合醫院藥劑科 鄭郁潔/吳哲群藥師

## 一、前言

癲癇(epilepsy)是腦部異常放電所產生的不自主運動，會導致不正常的動作、感覺、行為或意識的改變，可能會失神、全身僵硬或口吐白沫。根據世界衛生組織(World Health Organization, WHO)的估計，全世界約有五千萬人受此疾病所苦<sup>1</sup>。隨著科技的進步，癲癇的診斷與辨別也跟著改變，依國際抗癲癇聯盟(International League Against Epilepsy, ILAE)2017年新公布的分類，主要將癲癇發作分為三大類：全身型(generalized)、局部型(focal)和未知型(unknown)，再以意識受影響與否，以及動作症狀與否及種類，來進一步細分<sup>2</sup>。

大多數局部型癲癇是因大腦結構異常所導致，而誘發因素有很多，像是遺傳、中樞神經感染病、血管畸形、腦部外傷、發育問題等，造成顳葉或額葉功能異常而引起相關症狀發作。本院新進的 brivaracetam (Briviact®)為臺灣衛生福利部食品藥物管理署(TFDA)於2019年核准治療4歲以上局部癲癇發作病人，而近期2021年美國FDA更新適應症為治療1個月或以上病人的局部性癲癇發作<sup>3</sup>，以下將做進一步的藥物介紹。

## 二、成份

本藥品為口服劑型，外觀為灰綠色卵形膜衣錠，一面刻有「u100」字樣。每錠含有 brivaracetam 100 mg，商品名為 Briviact®，中文藥名為必治癲膜衣錠。

## 三、治療用途

衛生福利部食品藥物管理署核准 brivaracetam 的適應症為：治療4歲以上局部癲癇發作病人。

## 四、作用機轉

Brivaracetam 產生其抗痙攣活性的確切機制目前不明，但 brivaracetam 對 SV2A(突觸囊泡蛋白 2A, synaptic vesicle glycoprotein 2A)表現出高度且具選擇性的親合力。SV2A 是在神經元及內分泌細胞的穿膜糖蛋白，主要調節突觸囊泡的胞吐作用與神經傳導物質的釋放，藥品結合在 SV2A 後會降低神經傳導物質的傳遞，可能因此產生抗痙攣效果。

## 五、藥物動力學

口服劑型的 brivaracetam 穿透性高，幾乎可完全吸收，其吸收速率從 10 至 600 mg 間均表現出與劑量成比例的藥動學特性。空腹下服用錠劑的 Tmax 為 1 小時。併用高脂餐下吸收較為緩慢，但吸收程度維持幾乎不變(AUC 下降 5%)<sup>3,4</sup>。

Brivaracetam 可迅速且平均分佈於大部分組織中。其與血漿蛋白的結合性低( $\leq 20\%$ )。擬似分佈體積(Vd)為 0.5 L/kg<sup>3,4</sup>。

Brivaracetam 之代謝透過水解醯胺部分形成對應的羧酸代謝產物，其次透過羥化丙基支鏈形成不具活性的代謝物。羥化路徑主要以 CYP2C19 為媒介，故 CYP2C19 代謝能力差者和使用 CYP2C19 抑制劑的病人可能需



要調降劑量<sup>3,4</sup>。

Brivaracetam 主要透過代謝及排泄到尿液中清除。超過 95 % 的劑量(包括代謝產物)在攝入後 72 小時內排泄於尿液中，糞便排泄小於 1 %。排除半衰期( $t_{1/2}$ )約為 9 小時<sup>3,4</sup>。

## 六、劑量及用法

Brivaracetam 可於空腹或進食後服用，初始治療時，不需逐步調高劑量，應根據個別病人的耐受性與臨床反應來調整劑量，一般成人(16 歲或以上)的建議劑量，初始劑量：每天 2 次，每次 50mg；維持劑量：每天 2 次，每次 25-100 mg。其中 4 歲至未滿 16 歲之兒童病人的劑量是依體重建議 (表一)。

特殊族群劑量調整方面，腎功能不全的病人，不需調整劑量，但未有末期腎病接受透析的病人相關臨床資料，不建議在此族群中使用。而肝功能不全者因曝藥量增加(Child-Pugh 等級 A、B 及 C 分別增加 50%、57%及 59%)，所有等級的肝功能不全病人均建議依體重調整劑量 (表二)<sup>3,4</sup>。

## 七、懷孕與授乳

目前並沒相關人體試驗的充足資料，僅動物研究顯示有發育毒性，故應考慮其使用的治療效益和潛在風險<sup>3,4</sup>。

在哺乳大鼠的試驗，brivaracetam 或其代謝物會分泌到乳汁中，但目前無資料顯示 brivaracetam 或其代謝物是否會分泌至人類乳汁中，應同時考量哺餵母乳和母體治療的益處和潛在風險<sup>3,4</sup>。

## 八、臨床治療地位

抗癲癇藥品有許多不同的機轉，在治療上需依照治療的發作種類、藥品特性以及病

人的情況，例如：年齡、生活型態、肝腎功能，和藥物交互作用、代謝途徑與副作用等來選擇。Brivaracetam 為新一代的抗癲癇藥品，相較於傳統抗癲癇藥品(如：phenytoin、carbamazepine、valproic acid 和 phenobarbital)，有較少副作用及藥物交互作用。

和同為治療局部癲癇發作的類似藥品 levetiracetam 比較，brivaracetam 對 SV2A 的專一性更高，且結合力高出 10-20 倍<sup>5</sup>。對於腎功能不全患者，brivaracetam 不需調整劑量而 levetiracetam 需要；但肝功能不全者 brivaracetam 則需調整，levetiracetam 於輕度及中度不全者不用調整劑量，唯對嚴重肝臟功能障礙的病人，在決定投與劑量前，應先評估其腎臟功能<sup>6,7</sup>，因此可根據病人狀況來選擇。

## 九、臨床研究

在一項為期 12 週隨機、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗中，收納 16 至 80 歲局部癲癇病人，共 768 位受試者以 1:1:1 隨機分配為三組：brivaracetam 每日 100 mg (n=252)、brivaracetam 每日 200 mg (n=249)和安慰劑 (n=259)。結果顯示每日使用 brivaracetam 100、200 mg 相對於安慰劑，皆可顯著降低 28 天內局部癲癇發作頻率的百分比( $P<0.001$ )，降低百分比分別為 22.8% (95% CI 13.3-31.2) 及 23.2% (95% CI 13.8-31.6)。局部發作頻率相較於基期減少 $\geq 50\%$ 的病人比率( $\geq 50\%$  responder rate)方面，brivaracetam 100、200 mg 分別為 38.9% (OR: 2.39, 95% CI 1.6-3.6)、37.8% (OR: 2.19, 95% CI 1.5-3.3)，相對於安慰劑(21.6%)皆有統計上的差異( $P<0.001$ )<sup>8</sup>。

在一篇統合分析(meta-analysis)的文獻間接比較 brivaracetam (BRV) 和 levetiracetam (LEV) 用於頑固型局部癲癇(refractory focal

seizures) , 將組別分為劑量高(LEV : 3000 mg, BRV : 250、150 mg)、中(LEV : 2000 mg, BRV : 100 mg)和低(LEV : 1000、500 mg, BRV : 50、25、20、5 mg)三組, 探討癲癇的發作頻率是否降低 50%以上、治療期間控制癲癇不發作的比率、因不良事件導致的停藥比率和嚴重不良事件發生率。整體而言, 癲癇發作的發作頻率是否降低 50%以上(RR=1.34, 95 %CI 0.98-1.85)和治療期間控制癲癇不發作的比率(RR=1.01, [ 95 %CI 0.41-2.49])兩者藥品在三組和整體比較並無統計上的意義; 副作用而言, 高劑量組別中 BRV 較容易發生眩暈(RR = 0.38, [ 95 %CI 0.18-0.83 ]), 但整組(RR = 0.85, [ 95 %CI 0.56-1.31 ])和其他副作用則無統計上意義<sup>9</sup>。

## 十、藥物安全性

Brivaracetam 常見的副作用包括: 嗜睡和鎮靜(16%)、暈眩(12%)、疲倦(9%)及噁心與嘔吐症狀(5%)、小腦協調和平衡障礙(3%)、易怒(3%)、食慾減退(1.5%)等。

嚴重之副作用包括: 支氣管痙攣及血管性水腫, 若發生以上情形, 應立即停藥<sup>3,4</sup>。

## 十一、院內同類藥比較

本院同為治療局部癲癇發作的 racetam 類藥品為 levetiracetam (Keppra<sup>®</sup>), 詳細比較列於表三。

## 十二、結語

Brivaracetam 為新一代的抗癲癇藥品, 可用於 4 歲以上局部癲癇發作病人, 其作用機轉可能是對 SV2A 表現出高度且具選擇性的親合力, 因此產生抗痙攣效果, 在多篇研究中

顯示其療效及安全性, 雖本院已有類似藥品, 但對於癲癇病人須考量的因素非常多, 例如: 藥物交互作用、肝腎功能、副作用、藥品服用順從等, 在臨床上可提供病人另一種治療新選擇。

## 十三、參考文獻

1. World Health Organization: Newsroom: Fact sheets: Detail: Epilepsy. Available at:<https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/epilepsy> (cited: 02/09/2022)
2. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-521.
3. Brivaracetam. In: DRUGDEX<sup>®</sup> System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 04/28/2022)
4. 廠商資料: 必治癲膜衣錠(Briviact<sup>®</sup>), Brivaracetam 100 mg. UCB Pharma S.A, Belgium, 2021.
5. Gillard M, Fuks B, Leclercq K, et al. Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain: relationship to anti-convulsant properties. *Eur J Pharmacol*. 2011 Aug 16;664(1-3):36-44.
6. 廠商資料: 優閒膜衣錠(Keppra<sup>®</sup>), Levetiracetam 500 mg. UCB Pharma S.A, Belgium, 2021.
7. Levetiracetam. In: DRUGDEX<sup>®</sup> System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 04/28/2022)

8. Klein P, Schiemann J, Sperling MR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2015 Dec; 56(12):1890-1898.
9. Zhang L, Li S, Li H, et al. Levetiracetam vs. brivaracetam for adults with refractory focal seizures: A meta-analysis and indirect comparison. *Seizure*. 2016 Jul;39:28-33.

表一：兒童 4 至 16 歲病人的 Brivaracetam 建議劑量

體重	初始劑量	維持劑量
≥50 kg	每天 2 次,每次 25-50 mg	每天 2 次,每次 25-100 mg
20 - 50 kg	每天 2 次,每次 0.5-1 mg/kg	每天 2 次,每次 0.5-2 mg/kg
11 - 20 kg	每天 2 次,每次 0.5-1.25 mg/kg	每天 2 次,每次 0.5-2.5 mg/kg

表二：肝功能不全 Brivaracetam 劑量調整(所有 Child-Pugh 等級)

年齡與體重	初始劑量	最大維持劑量
成人和兒童≥50 kg	每天 2 次,每次 25mg	每天 2 次,每次 75 mg
20 - 50 kg	每天 2 次,每次 0.5 mg/kg	每天 2 次,每次 1.5 mg/kg
11 - 20 kg	每天 2 次,每次 0.5 mg/kg	每天 2 次,每次 2 mg/kg

表三：院內類似藥品比較<sup>2,3,6,7</sup>

學名	Brivaracetam 100 mg	Levetiracetam 500 mg
商品名	Briviact <sup>®</sup> 必治癲膜衣錠	Keppra <sup>®</sup> 優閒膜衣錠
適應症 (衛福部)	<ul style="list-style-type: none"> <li>適用於 4 歲以上局部癲癇發作病人的治療</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>16 歲以上病患之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)之單獨治療</li> <li>4 歲以上孩童或成人病患之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)</li> <li>12 歲以上青少年與成人病患之肌抽躍性癲癇發作</li> <li>16 歲以上青少年與成人患有體質性泛發性癲癇的原發性泛發性強直陣攣發作之輔助治療</li> </ul>
用法	<ul style="list-style-type: none"> <li>成人建議：               <ol style="list-style-type: none"> <li>1.起始劑量: 50 mg BID</li> <li>2.最高維持劑量: 100 mg BID</li> </ol> </li> <li>小兒建議：               <ol style="list-style-type: none"> <li>1.體重&gt;50 kg：同成人建議</li> <li>2.體重 20-50 kg：                   <ol style="list-style-type: none"> <li>(1)起始劑量: 0.5-1 mg/kg BID</li> <li>(2)最高維持劑量:2 mg/kg BID</li> </ol> </li> <li>3.體重 11-20 kg：                   <ol style="list-style-type: none"> <li>(1)起始劑量: 0.5-1.25 mg/kg BID</li> <li>(2)最高維持劑量: 2.5 mg/kg BID</li> </ol> </li> </ol> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>成人建議：               <ol style="list-style-type: none"> <li>1.起始劑量: 500 mg BID</li> <li>2.最高維持劑量: 1500 mg BID</li> </ol> </li> <li>小兒建議：(4-11 歲)及體重 50 kg 以下的青少年(12-17 歲)               <ol style="list-style-type: none"> <li>1.起始劑量: 10 mg/kg BID</li> <li>2.最高維持劑量: 30 mg/kg BID</li> </ol> </li> </ul>
蛋白質 結合率	≤20 %	<10%
半衰期	9 小時	6-8 小時
Onset	1 小時	1 小時
腎功能 劑量調整	不需調整劑量，但目前沒有 ESRD 透析病人的相關臨床資料，不建議在此病人族群中使用。	成人腎功能障礙的劑量調整表： <ul style="list-style-type: none"> <li>• CrCl 50-80 ml/min：500-1500 mg BID</li> <li>• CrCl 30-50 ml/min：250-750 mg BID</li> <li>• CrCl &lt;30 ml/min：250-500 mg BID</li> <li>• ESRD：500-1000 QD</li> </ul>
肝功能 劑量調整	起始劑量 25 mg BID，而建議的最大劑量為 75 mg BID	不需調整劑量，對嚴重肝臟功能障礙病人，在決定投與劑量前，應先評估其腎臟功能。
副作用 (>1%)	噁心、嘔吐、便秘、嗜睡、鎮靜、暈眩、疲倦、協調和平衡障礙、易怒、食慾減退	噁心、嘔吐、腹瀉、嗜睡/倦怠、腹痛、眩暈、頭痛、平衡失調、抑鬱、易怒

# 新藥介紹：Insulin degludec / Insulin aspart (Ryzodeg<sup>®</sup>)

國泰綜合醫院藥劑科 林祐葶/朱美蓓藥師

## 一、前言

根據衛生福利部 2021 年國人死因統計結果，糖尿病為死亡率排行第 5 名死因。糖尿病與高血糖不但增加死亡風險，相關的併發症如：心臟病、中風、腎病變及眼病變引起的失明、以及周邊神經病變等，也會影響生活品質<sup>1</sup>。

第 2 型糖尿病的治療包括飲食控制、運動、藥物和衛教。藥物治療主要有口服抗糖尿病藥、注射胰島素以及類升糖素肽-1 受體促效劑(Glucagon-like peptide-1 receptor agonist; GLP-1 RAs)。根據中華民國糖尿病學會 2022 第 2 型糖尿病臨床照護指引，血糖高於 300mg/dL 或是糖化血色素(HbA1c)高於 10%，同時合併有症狀，例如：體重減輕、全身倦怠等，可先考慮使用胰島素來迅速矯正高血糖與臨床症狀。其中長效和速效胰島素結合的複合劑型胰島素可提供有效的基礎和餐後血糖控制，不但可減少低血糖的發生率，亦可減少注射次數，因此成為糖尿病治療的新趨勢<sup>3</sup>。本文將介紹本院新引進之複合劑型胰島素：insulin degludec / insulin aspart (Ryzodeg<sup>®</sup>)。

## 二、成份

本藥品為 70% insulin degludec 和 30% insulin aspart 組成之複方胰島素。商品名為 Ryzodeg<sup>®</sup>，中文藥名為諾胰得諾特筆，一支注射筆 3mL，每 1mL 溶液含 100 units insulin degludec / insulin aspart<sup>2</sup>。

## 三、治療用途

衛生福利部食品藥物管理署核准的適應症為「適用於一歲以上罹患糖尿病病人，以改善血糖控制」<sup>2</sup>。

## 四、作用機轉

胰島素的主要活性為調節葡萄糖代謝。胰島素及其類似物會刺激周邊葡萄糖吸收(尤其是骨骼肌及脂肪)及抑制肝臟葡萄糖生成而降低血糖。胰島素也會抑制脂肪水解和蛋白質水解，並促進蛋白質合成。

Ryzodeg<sup>®</sup>持久的時間作用特性，主要是由於 insulin degludec 從注射到皮下組織後會形成多六聚體團，皮下組織吸收進入全身循環的時間有延遲，較少一部分是由於 insulin degludec 會與循環白蛋白結合。Insulin aspart 單體會迅速釋放進入循環中<sup>2</sup>。

## 五、藥物動力學

皮下注射後，Insulin aspart 的吸收在 72 分鐘後達到最高血中濃度，最大濃度按劑量比例增加，暴露量則略微高於劑量比例增加。Insulin degludec 在投與劑量後 3 至 4 天達到穩定血中濃度，最大濃度和暴露量均按照劑量比例增加。

在人體血漿中，Insulin degludec 對血清白蛋白的親合力達到 > 99% 的血漿蛋白質結合率。Insulin aspart 對血漿蛋白質的結合率 <

10%。

皮下投藥後的半衰期主要是透過從皮下組織吸收的速率判定。穩定狀態下基礎成份 (insulin degludec) 的半衰期約為 25 小時，與劑量無關。Insulin degludec 的分解與人類胰島素的分解類似；形成的所有代謝產物均無活性<sup>2</sup>。

## 六、劑量及用法

成人病人，每天 1 次或 2 次於任何正餐時皮下注射 Ryzodeg®；兒童及青少年病人，每天 1 次於任何正餐時。

不曾接受胰島素治療的病人：第 2 型糖尿病病人建議劑量為每日 10 單位。第 1 型糖尿病病人建議劑量為每日胰島素總劑量的 1/3 至 1/2，其餘的總劑量於每日三餐分次投予短效型或速效型胰島素。

用於已接受預混 (premix) 或自混 (self-mix) 胰島素每天 1 次或 2 次之第 1 型或第 2 型糖尿病病人：(1) 成人病人，使用與預混或自混胰島素相同的劑量單位數和注射時程開始治療。兒童病人 (一歲以上)：以混合型胰島素每日總劑量 80% 的劑量開始治療。

錯過劑量時：若忘記注射，應於當天下一次正餐時注射，並於之後恢復給藥時程。不應注射額外的劑量<sup>2</sup>。

## 七、懷孕與授乳

在動物生殖毒性試驗結果顯示，將懷孕的大鼠於臟器生成期皮下注射 insulin degludec/ insulin aspart，暴露劑量為人體暴露劑量 8 倍劑量下，觀察到內臟及骨骼異常，但目前並無 Ryzodeg® 或 insulin degludec 用於懷孕女性中的資料說明藥物相關的重大先天缺陷或流產風險。Insulin aspart 則有隨機分配、對照實驗顯示於懷孕二期使用 insulin aspart

與重大先天缺陷或孕婦/胎兒不良結果無關。懷孕期間控制不良的糖尿病對於孕婦及胎兒是有風險的，因此懷孕婦女須經醫師審慎評估風險與效益後才可使用。

目前沒有關於 Ryzodeg® 或 insulin degludec 會分泌到人類乳汁中，對被哺乳的嬰兒或對於泌乳影響的資料。Insulin aspart 會分泌至人類乳汁中，不過尚無足夠資料了解對於泌乳的影響。應考量本藥對母體的重要性、哺乳的優點或母親既有疾病對被哺乳嬰兒可能產生之副作用後，決定是否停止哺乳或停用本藥<sup>2</sup>。

## 八、臨床治療地位

根據中華民國糖尿病學會 2022 年第 2 型糖尿病臨床照護指引，許多第 2 型糖尿病病人都有使用胰島素的時機，若合併肝、腎功能不良、高血糖急症、感染症、懷孕、或高血糖控制不佳時，此時建議接受胰島素的治療，以使上升的血糖，儘速恢復到控制目標。

當合併口服抗糖尿病藥與基礎胰島素治療，HbA1c 仍未達標時，就要考慮加上速效或短效的餐前胰島素治療，或加上類升糖素-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)，或轉換成二次餐前的預混胰島素。

預混型的胰島素在臨床使用上較為方便，但還是要考慮個人飲食形態、低血糖與對體重的影響。因為預混型胰島素其速效 (或短效) 與中效的胰島素混合比例是固定的，因此當病人飲食習慣改變時，就要注意是否要調整胰島素的劑型 (例如由 3:7 的預混型胰島素改為 5:5 的預混型胰島素，或是不使用預混型胰島素，改為 basal-bolus 注射方式等)，或調整胰島素的劑量<sup>3</sup>。

## 九、臨床研究

一個針對已接受預混或自混胰島素治療但血糖控制不良的第 2 型糖尿病人進行的隨機分配、為期 26 週的第三期臨床試驗結果顯示，insulin degludec / insulin aspart (IDegAsp) 糖化血色素變化療效不劣於 Biphasic insulin aspart 30 (BIAsp 30)，而降低空腹血糖的效果優於 BIAsp 30。另外，相較於 BIAsp 組別，IDegAsp 組別嚴重低血糖事件風險下降 50% (0.09 vs. 0.25/人年, RR=0.50,  $p$ =not significant)；所有低血糖事件發生風險顯著降低 32% (9.72 vs. 13.96/人年, RR=0.68,  $p$ =0.0049)；夜間低血糖事件發生風險則顯著降低 73% (0.74 vs. 2.53 /人年, RR=0.27,  $p$ <0.0001)<sup>4</sup>。

另一項針對已使用基礎-餐時療法(basal-bolus)或其他胰島素仍然控制不佳的第 1 型糖尿病人進行的隨機分配、為期 26 週的臨床試驗結果顯示，insulin degludec / insulin aspart (IDegAsp)糖化血色素變化療效不劣於 insulin detemir。第 26 週時，IDegAsp 組與 insulin detemir 組間糖化血色素較基期的降幅差值為 -0.05%，95%信賴區間為(-0.18% ; 0.08%)且達到預設的非劣性邊界(0.4%)<sup>10</sup>。

除了上述列舉的重要臨床研究證據，多項臨床試驗也證實，針對第二型糖尿病病人，IDegAsp 效果不劣於單用基礎胰島素、長效加短效胰島素或另一預混型藥品 BIAsp30，也可下降低血糖發生風險。其他相關試驗結果彙整列於表一<sup>5-9</sup>。

## 十、藥物安全性

Insulin degludec / Insulin aspart 的不良反應包括：低血糖、低血鉀症、鼻咽炎、上呼吸道感染、頭痛、脂肪代謝障礙、注射部位反應、體重增加、周邊水腫。嚴重副作用包括：過敏與過敏反應<sup>2</sup>。

## 十一、院內同類藥比較

本院目前已有相似的混合胰島素：NovoMix®30(30% Insulin aspart + 70% insulin aspart protamine)。此藥的引進提供用藥更多選擇。藥物比較詳見表二。

## 十二、結語

Ryzodeg®對於降低 HbA1c 的作用不劣於或優於單用基礎胰島素、長效加上短效胰島素、或 Biphasic insulin aspart 30，且低血糖及夜間低血糖發生風險較低。與院內相似藥品 NovoMix®30 比較，Ryzodeg®為澄清透明注射液，使用前可不須搖晃混合，沒有注射比例不一的問題；可用於一歲以上糖尿病病人，適用族群較廣。

綜上所述，Ryzodeg®為糖尿病治療帶來更多的選擇，針對服藥順從性差或血糖控制較差的病人，或可嘗試以 Ryzodeg®替代治療，以提供更好的療效。

## 十三、參考文獻

1. 衛生福利部.統計專區之死因統計.110 年死因統計結果分析民國 111 年 7 月 27 日，取自：<https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-4927-113.html>
2. 廠商資料：諾胰得諾特筆(Ryzodeg®), Insulin degludec 70% / Insulin aspart 30% 注射劑. Novo Nordisk A/S, Denmark, 2020.
3. 著作者：社團法人中華民國糖尿病學會 (2022)。書名：2022 第 2 型糖尿病臨床照護指引。出版地：台北市。出版者：社團法人中華民國糖尿病學會(2022)。
4. Gregory R. Fulcher, Jens Sandahl Christiansen, Ganapathi Bantwal, Miroslawa



- PolaszewskaMuszynska, et al. Comparison of Insulin Degludec/Insulin Aspart and Biphasic Insulin Aspart 30 in Uncontrolled, Insulin-Treated Type 2 Diabetes: A Phase 3a, Randomized, Treat-to-Target Trial. *Diabetes Care*.
5. Franek E, Haluzi'k M, Canecki Varz'ic' S, et al. Twice-daily insulin degludec/insulin aspart provides superior fasting plasma glucose control and a reduced rate of hypoglycaemia compared with biphasic insulin aspart 30 in insulin-naïve adults with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2016;33:497–505.
  6. Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, BOOST: Intensify Premix I Investigators, et al. Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-totarget trial. *Diabetes Care*. 2014;37:2084–90.
  7. Kaneko S, Chow F, Choi DS, BOOST: Intensify All Trial Investigators, et al. Insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal or pre-/self-mixed insulin: a 26-week, randomised, treat-to-target trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;107:139–47.
  8. Rodbard HW, Cariou B, Pieber TR, Endahl LA, Zacho J, Cooper JG. Treatment intensification with an insulin degludec (IDeg)/insulin aspart(IAsp) co-formulation twice daily compared with basal IDeg and prandial IAsp in type 2 diabetes: a randomized, controlled phase III trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:274–80.
  9. Kumar S, Jang HC, Guvener ND, Skjøth TV, Endahl L, Bode B. Efficacy and safety of once-daily insulin degludec/insulin aspart compared with once-daily insulin glargine in participants with type 2 diabetes: a randomized, treat-to-target study. *Diabet Med*.
  10. Bruce Bode, Allen King, et al. Insulin degludec/insulin aspart administered once daily at any meal, with insulin aspart at other meals versus a standard basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care*.

表一、臨床試驗相關結果

試驗	試驗族群	試驗期間/頻次	對照組	與對照組比較 HbA1c 之下降差異(%)	低血糖發生率差異 (% difference)	
					所有低血糖	夜間低血糖
BOOST START TWICE DAILY <sup>5</sup>	T2DM, insulin naïve	26 週, BID	BIAsp 30	0.02, non-inferior	54↓	75↓
BOOST INTENSIFY PREMIX <sup>6</sup>	T2DM, insulin treated	26 週, BID	BIAsp 30	-0.03, non-inferior	32↓	73↓
BOOST INTENSIFY ALL <sup>7</sup>	T2DM, insulin treated, 亞洲人	26 週, BID	BIAsp 30	0.05, non-inferior	0-	33↓
BOOST TWICE DAILY VS. BB <sup>8</sup>	T2DM, insulin treated	26 週, BID	IDeg + Asp	0.18, non- significant	19↓	20↓
BOOST INTENSIFY BASAL <sup>9</sup>	T2DM, insulin treated	26 週, QD	IGlar	-0.03, non-inferior	43↑	20↓

註：IDeg+Asp: Insulin degludec / Insulin aspart, BIAsp 30: Biphasic insulin aspart 30, IGlar: insulin glargine

QD: once daily, BID: twice daily, T2DM: type 2 diabetes mellitus

表二、院內類似藥物比較

品項	Ryzodeg <sup>®</sup> FlexTouch <sup>®</sup> 70/30 諾胰得 <sup>®</sup> 諾特筆 <sup>®</sup>	NovoMix <sup>®</sup> 30 FlexPen <sup>®</sup> 諾和密斯 <sup>®</sup> 30 諾易筆 <sup>®</sup>
成份	Insulin aspart 30%+Insulin degludec 70%	Insulin aspart 30% + Protamine 70%
途徑	皮下注射	
劑型規格	澄清無色注射液，預填式注射筆，300U/3mL/Pen	白色懸浮注射液，預填式注射筆，300U/3mL/Pen
作用機轉 特色	insulin degludec 注射到皮下組織後會形成多六聚體，形成 insulin degludec 團，從皮下組織吸收進入全身循環的時間有延遲，因此作用時間持久。Insulin aspart 單體會迅速釋放進入循環。	可溶相 insulin aspart 比雙相人類胰島素中可溶性胰島素成份更快經由皮下吸收，protamine crystallised insulin aspart 結晶相延長吸收的特性與人類 NPH 胰島素相似。
劑量/用法/ 頻率	<p><u>起始劑量</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>不曾接受胰島素治療的病人：第 2 型糖尿病人建議劑量為每日 10 單位。第 1 型糖尿病人建議劑量為每日胰島素總劑量的 1/3 至 1/2，其餘的總劑量於每日三餐分次投予短效型或速效型胰島素。</li> <li>用於已接受預混(premix)或自混(self-mix)胰島素每天 1 次或 2 次之第 1 型或第 2 型糖尿病人：(1) 成人病人，使用與預混或自混胰島素相同的劑量單位數和注射時程開始治療。兒童病人(一歲以上)：以混合型胰島素每日總劑量 80%的劑量開始治療。</li> </ul> <p><u>錯過劑量時</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>應於當天下一次正餐時注射，並於之後恢復給藥時程。不應注射額外的劑量。</li> </ul>	<p><u>起始劑量</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>不曾接受胰島素治療病人: 6 單位 BID 或 12 單位 QD</li> <li>由其他雙相胰島素轉換:以相同的劑量用法開始</li> </ul> <p><u>錯過劑量時</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>請勿額外投與或是增加劑量來補足錯過的注射。</li> </ul>
衛福部核准適應症	適用於一歲以上糖尿病病人，以改善血糖控制。	糖尿病
副作用	低血糖、過敏與過敏反應、低血鉀症、鼻咽炎、上呼吸道感染、頭痛	低血糖、過敏與過敏反應、注射部位不良反應、水腫、脂肪病變
懷孕分級	Fetal risk cannot be ruled out. (C)	Fetal risk is minimal. (B)
哺乳	Infant risk cannot be ruled out.	Infant risk cannot be ruled out.
腎功能/肝功能不全調整劑量	應密集監控血糖，並且根據個別需求調整劑量。	
老年人	應謹慎給予初始劑量、劑量遞增及維持劑量，以避免低血糖。	
兒童	控制血糖的安全性與有效性在一歲以上第 1 型及第 2 型糖尿病兒童病人已確立	可用於 10 歲以上兒童和青少年
保存方式	未開封:室溫下(低於 30°C)可保存 28 天， 冷藏則至有效期限 使用中:室溫與冷藏皆可保存 28 天	未開封:冷藏保存至有效期限 使用中:不可存放於冰箱。室溫下儲存可達 4 星期