



## 新藥介紹

### 癲癇藥物治療新選擇

#### - Lacosamide

徐耘修 藥師

審稿：黃欣怡、連柏鈞 藥師

癲癇是一種腦部不正常放電所造成的疾病，確立癲癇診斷後，即開始進行藥物治療。本期藥訊介紹的藥物 lacosamide，本院原有口服劑型 Vimpat® 100 mg/tab，近期新進 Vimpat® 針劑 200 mg /20 mL/vial。

抗癲癇藥物目的為抑制腦部興奮性放電，作用機轉主要分為抑制興奮性神經傳導物質 glutamate、促進抑制性神經傳導物質 GABA (Gama-aminobutyric acid) 等 (表一)。Lacosamide 作用機轉未完全得知，根據體外電生理研究顯示，lacosamide 可選擇性作用在鈉離子通道，抑制神經元去極化，穩定易受刺激神經細胞膜及抑制神經元重複放電。此外，過去研究指出 lacosamide 也會和 CRMP-2 (collapsin response mediator protein 2) 結合，雖然確切機轉和影響尚未得知，但對阻礙癲癇發作應有相關性。

Lacosamide 適用於 16 歲以上病患，單一藥物治療局部癲癇發作 (partial seizure)；或輔助治療 (add-on therapy) 複雜性局部癲癇發作 (complex partial seizure) 和單純或複雜性局部發作之合併有次發性全身發作 (simple or complex partial seizure with secondary generalization)。

2018 年一篇統合分析，探討癲癇患者使用 lacosamide 作為輔助治療的效果，收錄四篇隨機對照試驗，共 1,199 位患者，相較於安慰劑，使用 lacosamide 顯著提高 50% 緩解率 (RR for 50% responder rate=1.89, 95% CI=1.51-2.36,  $P<0.00001$ ) 和控制癲癇並達到無發作狀態 (RR for seizure freedom=4.97, 95% CI=1.78-13.91,  $P=0.002$ )。

使用 lacosamide 針劑，作為單一治療時，建議起始劑量為 100 mg 一天兩次，一週後提高為 150 mg 一天兩次；作為輔助治療時，建議起始劑量為 50 mg 一天兩次，一週後提高為 100 mg 一天兩次。根據病患治療反應及耐受性，維持劑量可每週增加 50 mg 一天兩次，直到最大劑量 200 mg 一天兩次。若要轉換成 lacosamide 單一治療時，給予維持劑量至少 3 天後，可在 6 週內逐步停用其它併用之抗癲癇藥物，並持續監測病患反應及癲癇控制效果。若從針劑轉換口服使用，每日劑量和頻率需一致。

此藥在輸注完畢後即達最高濃度，體內經酵素 CYP2C19、2C9 和 3A4 代謝成 O-desmethyl 無活性產物。藥物主要由腎臟排泄，原型藥物排除半衰期約 13 小時，故每天需使用兩次，3 天後可達穩定藥物血中濃度。

重度腎功能不全之病患 ( $CrCl \leq 30$  ml/min)，建議每日最大劑量為 300 mg；lacosamide 會經血液透析排除，可考慮在透析後補 50% 之劑量。輕至中度之肝功能不全病患，建議每日最大劑量為 300 mg，重度肝功能不全病患則尚未研究評估，故不建議使用。老年患者不需減量，但需謹慎監測。雖沒有足夠數據顯示對胎兒有不良影響，懷孕期間

仍不建議使用，除非明顯好處大於壞處才建議使用。此外，因藥物會分泌到乳汁中，使用時應考慮藥物對母親的重要性來決定是否哺乳。

常見副作用包含頭暈 (15%)、頭痛 (10%)、噁心 (8%)、複視 (5%)，頭暈可能增加跌倒及產生意外傷害，應告知病患其危險性，中樞神經系統及腸胃道相關不良反應常會隨著時間下降。另外可能造成 PR 間期延長，不良反應包括房室傳導阻滯、昏厥、心搏過緩，但發生率都極低 (<1%)。

併用會讓 PR 間期延長的藥物，如 carbamazepine、lamotrigine、第一類抗心律不整藥物時，應小心謹慎。

Lacosamide 為新機轉抗癲癇藥物，可作為局部癲癇單一治療，亦可作為合併有全身性發作時的輔助治療，使用上無特別嚴重之副作用，除靜脈輸注給藥外也有口服劑型，著實提供癲癇治療一個新的選擇。

表一 常見抗癲癇藥物機轉

藥名	鈉離子通道	鈣離子通道	鉀離子通道	促進抑制性	抑制興奮性	結合 SV2A
BZDs				+++		
Carbamazepine	+++	+				
Ethosuximide		+++				
Gabapentin		++		++		
Lacosamide	+++					
Lamotrigine	+++	+				
Levetiracetam		+	+	+	+	+++
Phenobarbital		+		+++	+	
Phenytoin	+++	+				
Pregabalin		++		++		
Tiagabine				+++		
Topiramate	++	++		++	++	
Valproate	+	+		++	+	
Vigabatrin				+++		
Zonisamide	++	++				

註：BZDs, benzodiazepine; SV2A, synaptic vesicle protein 2A.

表二 院內抗癲癇針劑比較

	Lacosamide ( Vimpat® )	Levetiracetam ( Keppra® )	Phenobarbital	Diazepam ( Dupin® )	Valproate ( Depakine® )
含量	200 mg/20 ml/vial	500 mg/5 ml/vial	100 mg/1 ml/vial	10 mg/2 ml/vial	400 mg/vial
主要機轉	鈉離子通道 抑制去極化	結合 SV2A	促進抑制性 ( GABAA receptor )	促進抑制性 ( GABAA receptor )	抑制 GABA transaminase
懷孕	C	C	D	D	X
哺乳	不建議	不建議	不建議	禁用	不建議
副作用	頭暈、頭痛、噁心、 複視	頭暈、嗜睡	頭暈、嗜睡、噁心、 嘔吐	肌肉無力、嗜睡、 呼吸抑制	月經週期改變、 腹瀉、掉髮

監測	心電圖 (PR 間期延長、心跳緩慢)	精神狀況	精神狀況、定期血液檢查	呼吸速率、血壓、心跳、精神狀況	肝功能
稀釋及施打條件	NS、LR、D5W IV>30-60 min	NS、LR、 D5W >100 ml IV>15 min	D5W、D10W、 LR、NS 兒童 ≤30 mg/min 成人 ≤60 mg/min	不可混合稀釋及 靜脈輸注、需緩慢肌肉或靜脈注射	D5W、D10W、 NS >50 ml IV ≤20 mg/min over 60 min

註：SV2A, synaptic vesicle protein 2A; GABA, Gama-aminobutyric acid; NS, normal saline; LR, lactated ringer's solution; D5W, 5% dextrose; D10W, 10% dextrose.

## 參考資料

1. Vimpat® 藥品仿單
2. Hongju Liu, Xiaoli Xu. Influence of adjunctive lacosamide in patients with seizures: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Neuroscience* 2018;128(7):670-676.
3. Carlos Casas-Fernández, Martínez-Bermejo A, Rufo-Campos M, et al. Efficacy and tolerability of lacosamide in the concomitant treatment of 130 patients under 16 years of age with refractory epilepsy. *Drugs RD* 2012;12(4):187-197.
4. Huang Chin-Wei W, Brown Suzan, Pillay Neelan, et al. Electroencephalographic and electrocardiographic effect of intravenous lacosamide in refractory focal epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2018;35(5):365-369.
5. Wilson SM, Khanna R. Specific binding of lacosamide to collapsin response mediator protein 2 (CRMP2) and direct impairment of its canonical function: implications for the therapeutic potential of lacosamide. *Molecular Neurobiology* 2015;51(2):599-609.
6. Steven C Schachter, Paul Garcia, John F Dashe. Antiseizure drugs: mechanism of action, pharmacology, and side effects. UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on Mar 30, 2020).

## 藥物警訊

= 臨床藥學科整理 =

### Ivabradine 可能發生嚴重心律異常之風險

全國藥物不良反應通報系統發布，使用 ivabradine 於急性失償性心衰竭病人後，可能發生嚴重心律異常之風險。Ivabradine 僅能用於治療紐約心臟協會 (NYHA) 分級第 II 到 IV 級、收縮性功能不全、竇性心律且每分鐘心跳速率  $\geq 75$  的慢性穩定性心衰竭病人，可與標準療法併用 (應含最大可耐受劑量之  $\beta$ -阻斷劑)，或用於對  $\beta$ -阻斷劑為禁忌症者，但是對於 ivabradine 引起的心跳減緩可能加重 QT 區間延長的程度，造成嚴重的心律不整，尤其是多型性心室心律不整 (torsades de pointes)，因此有 QT 區間延長病史，或正在使用可能導致 QT 區間延長藥物之病人，應避免使用 ivabradine。所以醫師應避免使用 ivabradine 於有 QT 區間延長病史，或正在使用其他可能導致 QT 區間延長之藥物的病人；若必須併用，應密切監測病人心跳速率、心電圖及血壓，且應告知病人心跳緩慢或心律異常相關症狀與徵兆 (如低血壓、眩暈、疲倦等)，並提醒病人服藥期間若出現任何不適的症狀應儘速回診就醫。此外，病人應注意，若患有其他心臟相關疾病 (如心肌梗塞、心律異常、使用心律調節器等)，或近期曾發生急性心衰竭惡化，應於就醫時主動告知醫師，並告知目前是否正在服用其他任何藥品，以避免誤用含 ivabradine 成分藥品於急性失償性心衰竭後發生心律異常之嚴重不良反應。

本院品項：Coralan® 5 mg/tab (Ivabradine)

※ 資料來源：財團法人藥害救濟基金會

※ 提醒醫療人員，若有任何藥物不良反應，請由醫囑、護囑系統通報，或撥打 13297、13097 通報。

## ▶▶ 健保給付規定修正

5.1.3.2. Liraglutide ( 如 Victoza ) 、 dulaglutide ( 如 Trulicity ) 、 lixisenatide ( 如 Lyxumia ) ( 101/10/1 、 105/5/1 、 105/8/1 、 107/4/1 、 107/7/1 、 109/5/1 ) :

自一百零九年五月一日生效

- 1.限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及/或 sulfonylurea 類藥物，且併用下列藥品之一持續 6 個月之後，HbA1c 仍高於 8.5%以上之第二型糖尿病患者：( 109/5/1 )
  - (1)SGLT-2 抑制劑
  - (2)DPP-4 抑制劑
  - (3)SGLT-2 抑制劑合併 DPP-4 抑制劑複方藥品
  - (4)Insulin
- 2.當患者已接受前述口服降血糖藥物，及/或基礎胰島素治療仍未達理想血糖控制時，與口服降血糖藥物及/或基礎胰島素併用。
- 3.發生重大心血管事件，如心肌梗塞、接受冠狀動脈或其他動脈血管再通術 ( revascularization ) 、動脈硬化相關之缺血性腦中風等之病人，於接受過最大耐受劑量的 metformin 後，仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者，可考慮不須使用其他口服降血糖藥品而考慮使用 liraglutide 或 dulaglutide 。
- 4.本藥品不得與 DPP-4 抑制劑、SGLT-2 抑制劑併用。

本院品項：

1. Victoza® 6 mg/ml, 3 ml/vial ( Liraglutide )
2. Trulicity® 1.5 mg/0.5 ml/pen ( Dulaglutide )

9.49.Abiraterone ( 如 Zytiga ) ( 103/12/1 、 105/9/1 、 106/9/1 、 109/5/1 ) :

自一百零九年五月一日生效

- 1.與雄性素去除療法及 prednisone 或 prednisolone 併用，治療新診斷具高風險的荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌 ( mHSPC ) 的成年男性 ( ECOG 分數須 $\leq 1$  ) 。高風險需符合下列三項條件中至少兩項：( 109/5/1 )
  - (1)葛里森分數 ( Gleason score )  $\geq 8$  ；
  - (2)骨骼掃描出現四個 ( 含 ) 以上病灶且至少其中一處以上為非中軸骨及骨盆腔轉移；
  - (3)出現內臟轉移。
- 2.與 prednisone 或 prednisolone 併用，治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 ( mCRPC ) ，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀( ECOG 分數 0 或 1 ) ，未曾接受化學治療者：( 106/9/1 )
  - (1)若病患先前接受雄性素去除療法時，在小於 12 個月的時間內演化成去勢抗性前列腺癌 ( CRPC ) ，且葛里森分數 ( Gleason score )  $\geq 8$  時，不得於使用化學治療前使用 abiraterone 。( 106/9/1 )
  - (2)申請時需另檢附：
    - I.用藥紀錄 ( 證明未常規使用止痛藥物，屬無症狀或輕度症狀 ) 。
    - II.三個月內影像報告證明無臟器轉移。( 106/9/1 )
- 3.與 prednisone 或 prednisolone 併用，治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌 ( ECOG 分數須

≤2) 且已使用過 docetaxel 2 個療程以上治療無效者。

4. 須經事前審查核准後使用，每 3 個月需再次申請。

(1) 申請時需檢附病理報告、使用雄性素去除療法紀錄及系列 PSA 和睪固酮數據。( 106/9/1 )

(2) 再申請時若 PSA 值下降未超過治療前的 50% 以上，或下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50% 以上，則需停藥。( 106/9/1 )

(3) 用於治療新診斷具高風險的荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌 ( mHSPC ) 的成年男性，總療程以 24 個月為上限。( 109/5/1 )

(4) 去勢抗性前列腺癌 ( CRPC ) 病患若於化學治療前先使用過 abiraterone，當化學治療失敗後不得再申請使用 abiraterone。( 106/9/1 )

(5) 使用 abiraterone 治療之荷爾蒙敏感性轉移性前列腺癌 ( mHSPC ) 病患，若病情惡化為轉移性去勢抗性前列腺癌 ( CRPC )，不得再申請使用 abiraterone。( 109/5/1 )

5. 本品與 enzalutamide 僅能擇一使用，且不可互換。但若屬嚴重藥品副作用耐受性不佳者，不在此限。( 105/9/1、106/9/1 )

6. 本品與 radium-223 dichloride 不得合併使用。( 108/3/1 )

本院品項：Zytiga® 250 mg/tab ( Abiraterone Acetate )

5.1.6. 含 empagliflozin 及 linagliptin 之複方製劑 ( 如 Glyxambi ) ( 108/1/1、109/5/1 )：

自一百零九年五月一日生效

1. 每日限處方 1 粒。

2. 限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin，且併用 empagliflozin 或 linagliptin 治療至少 6 個月，糖化血色素值 ( HbA1c ) 仍高於 7.5% 者。

本院品項：Glyxambi® 25 mg & 5 mg/tab ( Empagliflozin & Linagliptin )

1.1.7. Pregabalin ( 101/2/1、102/2/1、105/1/1、106/3/1、109/5/1 )：

自一百零九年五月一日生效

1. 使用於帶狀疱疹皮膚病灶後神經痛，並符合下列條件：

(1) 經使用其他止痛劑或非類固醇抗發炎劑 ( NSAIDs ) 藥品治療後仍無法控制疼痛或有嚴重副作用者。( 97/12/1、98/4/1 )

(2) 每日最大劑量為 600 mg。

2. 使用於纖維肌痛 ( fibromyalgia )

(1) 需符合 American College of Rheumatology ( ACR ) 及臨床試驗實證纖維肌痛診斷標準：

I. WPI ( wide spread pain index ) ≥7、Symptom severity ( SS ) ≥5 且 pain rating scale ≥6 分或 WPI 3-6、SS scale ≥9 且 pain rating scale ≥6 分。

II. 症狀持續超過三個月。

III. 應排除其他疾病因素，並於病歷詳載。

(2) 限風濕免疫科、神經內科、復健科、疼痛專科及精神科醫師使用，不得併用同適應症之它類藥品。



( 106/3/1 )

(3)如使用 3 個月後 pain rating scale 未減少 2 分以上應予停藥。

(4)病歷每 3 個月應記載一次評估結果，每日最大劑量為 450 mg。

3.使用於糖尿病併發周邊神經病變並具有臨床神經疼痛 ( neuropathic pain )，且符合以下條件 ( 105/1/1 ):

(1)經神經科專科醫師診斷或經神經傳導 ( NCV ) 檢查證實之多發性神經病變 ( polyneuropathy )。

(2)Pain rating scale  $\geq$ 4 分。

(3)不得併用同類適應症之藥品。

(4)使用後應每 3 個月評估一次，並於病歷中記載評估結果，倘 Pain rating scale 較前一次評估之數值未改善或未持續改善，應予停止使用。

(5)每日最大劑量為 300 mg。

4.使用於脊髓損傷所引起的神經性疼痛 ( 不包括 Lyrica、Tirica、Phudialin、Suculin、Bergalin、Pregabalin "C.C.P.C."、PMS-Pregabalin、Probalin 等藥品 )，且符合以下條件 ( 109/5/1 ):

(1)經使用其他止痛劑或非類固醇抗發炎劑治療後無法控制疼痛 ( pain rating scale  $\geq$ 4 ) 或有嚴重副作用。

(2)每日最大劑量為 600 mg。

(3)不得併用同類適應症之藥品。

(4)每 3 個月評估一次並於病例中記載評估結果，倘 pain rating scale 較前次評估數值未改善或未持續改善，應予停止使用。

本院品項：

1. Pregabalina® Kern Pharma Capsule 75 mg/cap ( Pregabalin )
2. Lyrica® 75 mg/cap ( Pregabalin )

