

## VGHTC Drug Bulletin

發行人：陳適安 總編輯：吳明芬 (04) 23592525

編輯：陳秀美、顏志和、朱裕文、林蔓婷、董侑淳

地址：臺中市西屯區臺灣大道四段 1650 號 藥學部

網址：<https://www.vghtc.gov.tw/>

電子信箱：[phar@vghtc.gov.tw](mailto:phar@vghtc.gov.tw)

創刊日期：八十三年一月二十日

## 專題報導

### 癲癇病人實行生酮飲食期間之用藥注意事項

林蔓婷 藥師

#### 前言

儘管癲癇的診斷和治療持續進步，且陸續有新的抗癲癇藥物 ( antiseizure medication, ASM ) 研發供臨床使用，但仍有 30-35% 的癲癇病人會出現無法控制的癲癇發作[1, 2]。此類難治性癲癇的病人需要手術、迷走神經刺激或生酮飲食等方式來治療[2]。其中生酮飲食是較安全、有效，且可與其他治療方式並行的療法。

生酮飲食可分為傳統的生酮飲食 ( classic ketogenic diet )、中鏈三酸甘油酯飲食 ( medium chain triglyceride diet )、改良式阿金飲食 ( modified Atkins diet ) 和低升糖指數治療 ( low glycemic index treatment ) 等四種，皆是由高脂質、低碳水化合物、適量蛋白質所組成的飲食[1, 2]。藉由限制碳水化合物的攝取，身體轉運用脂肪產生能量，肝臟會將脂肪酸代謝為酮體導致血中酮體濃度升高；在缺乏葡萄糖的狀態下，酮體是大腦重要的能量來源，可穩定神經元膜電位、影響神經功能，調節神經傳導物質的釋放，進一步改善癲癇發作[1]。

然而酮體的產生需要限制飲食中的碳水化合物攝取，以傳統的生酮飲食為例，其脂

質：碳水化合物與蛋白質的重量比為 3：1 到 4：1，每日僅能攝取 10 克以下的碳水化合物；當病人在生酮飲食之外又額外攝取了碳水化合物，就容易造成生酮作用失敗。本篇文章將針對生酮飲食可能發生的藥物-食物交互作用、可能產生的副作用和治療方式，以及藥物對於生酮作用的影響等三方面進行討論：

## 一、生酮飲食與藥物之交互作用

想嘗試生酮飲食的病人通常已服用兩種以上的 ASM，病人可以透過實行生酮飲食來減少 ASM 的種類和劑量，但通常不能完全取代 ASM；研究顯示 86% 接受生酮飲食的兒童仍繼續服用 ASM[3]，因此，了解生酮飲食對於 ASM 的療效及藥物動力學之影響相當重要。

根據國際生酮飲食研究組織 ( International ketogenic diet study group, IKDSG ) 表示，生酮飲食不會影響常見 ASM 的血中濃度，故實施生酮飲食初期不需調整 ASM 劑量，但須留意是否出現藥物相關副作用[4]。當出現副作用時，應確認 ASM 之血中濃度是否過高，並進行適當的劑量調整，例如嗜睡的狀況可藉由減少鎮靜作用藥物 ( 如 benzodiazepines 和 phenobarbital ) 劑量而改善。

ASM 中需特別注意的是 valproic acid 會抑制脂肪酸氧化作用，而生酮飲食又為人體帶來大量脂肪酸，兩者併用會造成肝臟代謝負擔增加，零星研究指出兩者併用可能導致肝毒性[5]；儘管如此，由於此肝毒性在停用 valproic acid 後通常會自行恢復，故多數臨床資料支持兩者併用是安全的[4]。

另一個需注意的是實施生酮飲食初期可能產生無症狀的代謝性酸中毒，若原先服用 carbonic anhydrase inhibitors 如 acetazolamide, topiramate, zonisamide，可能會增加代謝性酸中毒的風險；因此在實行生酮飲食初期，需小心監控血清 bicarbonate 的數值，若有嘔吐、昏睡的狀況發生，應補充碳酸氫鹽類[4, 6]。

## 二、生酮飲食的副作用和藥物治療

脂質佔生酮飲食中熱量來源 60-90%，是正常飲食的 2-3 倍，這些脂肪酸須依靠肉鹼 ( carnitine ) 才能進入粒線體代謝產生能量；當脂肪酸很多時，容易導致肉鹼不足而需額外補充以維持代謝[7]。另外，病人在服用 valproic acid 時，也可能造成續發性肉

鹼缺乏，故當兩者並用時需定期監測 carnitine 是否過低[4]。

酮體本身為酸性，當它經由尿液排泄時會造成尿液酸化，使得尿酸的溶解度變差而產生結晶，經統計約有 10% 的生酮飲食病人曾發生腎結石，因此 IKDSG 建議補充水份及檸檬酸鹽來預防腎結石的發生[4, 8]。

由於生酮飲食的水果、蔬菜、穀類攝取量很少，高達四分之三的病人會出現消化道問題，最常見的是胃食道逆流和便秘。因為脂肪會降低食道括約肌的張力、延緩胃排空，並降低腸道的運動時間，進而導致胃食道逆流發生；當有這類問題發生，可使用 H<sub>2</sub> 阻斷劑或氫離子幫浦抑制劑來緩解症狀。便秘則可藉由攝取高纖維蔬菜及水分來緩解，若無法改善可服用不含碳水化合物的緩瀉劑，如 polyethylene glycol、礦物油，或是使用甘油球進行浣腸[12]。由於生酮飲食是相對不均衡的飲食，因此也常會有電解質、維生素、礦物質和微量元素缺乏的問題，故額外的營養補充也相當重要[8]。

### 三、藥物對生酮作用的影響

上面提到癲癇病人於生酮飲食期間可能同時服用 ASM，或是因為副作用而需要額外的治療藥物，若有其他共病症或醫療需求，亦可能同時接受藥物治療或服用營養補充品；而藥物或保健食品製造的過程中，為了幫助有效成分均勻分散，讓藥劑成型、崩散或矯味，必需添加各種不同的賦形劑，而其成分有許多屬於碳水化合物，包括乳糖、蔗糖、果糖、糖精、玉米糖漿、山梨醇、甘油、酒精等。

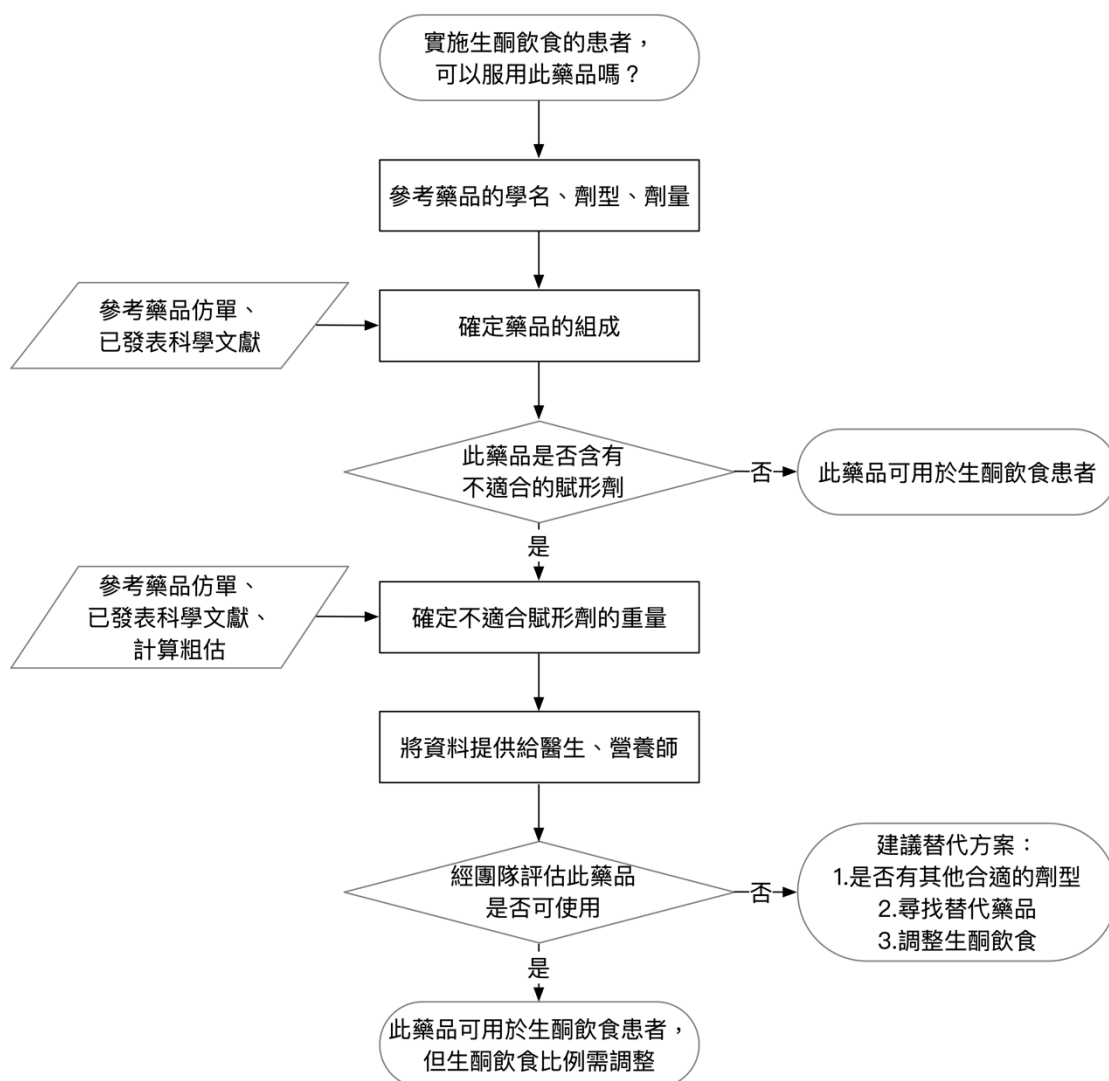
特別是兒童專用藥物如糖漿、酏劑、咀嚼錠為了增加適口性會添加矯味劑，故碳水化合物含量比錠劑或膠囊更高；另外，有些標示 sugar-free 的藥物雖然不含糖，但可能含有 sorbitol 或 maltitol 等碳水化合物。若在計算病人每日可以食用的碳水化合物克數時，未將藥物中的碳水化合物納入計算，則容易造成生酮作用失敗。

由於我國法規尚未規定藥商需於仿單提供藥物賦形劑中各項成分的實際含量，當癲癇病人同時接受藥物治療合併生酮飲食，藥師可依下列原則進行評估[9]，請見(圖一)：

1. **判別藥物中是否含有不適合的賦形劑**：醫療人員可參考(表一)來確認此藥物是否可用於實行生酮飲食的病人。
2. **查詢或估算藥物中不適合賦形劑的含量**：如果藥物中有不適合的賦形劑，可參考藥物仿單、聯絡藥廠確認不適合賦形劑的含量，或是以「藥物重量扣除有效

成分重量及非碳水化合物賦形劑重量」來估算碳水化合物賦形劑重量，但這種方法通常會高估碳水化合物賦形劑重量[10]。

3. **資訊共享及團隊討論**：醫師、營養師及藥師共同評估藥物是否會導致生酮飲食失敗，以及藥物對於個案的必要性、可替代性及劑量調降之可能性。
4. **提出替代藥物建議**：若藥物不適合於生酮飲食期間服用，應找尋相同成分其他劑型之藥物，或是相同療效之替代藥物，抑或改用非藥物治療。
5. **調整生酮飲食之組成**：若無法覓得合適之替代藥物，則必須改變生酮飲食中的脂質與碳水化合物的比例，以避免生酮療法失敗。



圖一、判別藥物是否可用於實行生酮飲食病人之流程[9]

表一、常見藥物賦形劑於生酮飲食期間之合適性[9, 11]

可使用之賦形劑	不建議使用之賦形劑 ( 每公克所含熱量 )
Aspartame	Dextrin ( 4 kal/g )
Cellulose	Ethanol ( 7 kal/g )
Gelatin	Fructose ( 4 kal/g )
Glycerol	Glucose ( 4 kal/g )
Paraffin	Lactitol ( 2 kal/g )
Hypromellose	Lactose ( 4 kal/g )
Lactulose	Maltitol ( 2.4 kal/g )
Sucralose	Maltodextrin ( 4 kal/g )
Xanthan gum	Mannitol ( 1.6 kal/g )
	Sucrose ( 4 kal/g )
	Sorbitol ( 2.4 kal/g )
	Starch ( 4 kal/g )
	Xylitol ( 2.4 kal/g )

藥師可使用表一換算常見賦形劑之熱量含量，評估是否適合生酮飲食病人使用[11]，例如藥水的熱量較高，因此若病人可接受則可改用錠劑或膠囊；若熱量超過但還是希望能使用溶液藥物，可藉由對照每日可攝取的熱量、需攝取藥物之碳水化合物含量，調高脂肪/碳水化合物的比例以補償生酮作用，待病情穩定可停藥後再將脂肪/碳水化合物比例調整回來。選擇低碳水化合物的藥物劑型，或是改用外用劑型來取代口服藥物，使得病人能從飲食中攝取較多的碳水化合物，提高病人對於生酮飲食的接受度，也是藥師可以提供的建議[12]。

## 結論

生酮飲食常因適口性不佳、飲食限制多且複雜，導致病人難以堅持既有規劃之飲食控制，文獻表示傳統的生酮飲食有 51% 的病人中止飲食，改良式阿金飲食則有 42% 中止飲食[13]；飲食的遵從性是臨床上的挑戰，如何避免併用藥物成為壓垮駱駝的最後一根稻草就相當重要。

當醫院推行生酮飲食時，應由藥師為病人服用的藥物進行評估，以確定它們是否含有任何不合適的賦形劑。藥師提供之用藥評估應留有紀錄，並將每次探討的藥物記錄在資料庫中以供將來參考，記錄的資訊包含：藥物資訊（商品名、製造商、劑量和賦形劑組成）、是否存在不合適的賦形劑、藥物中碳水化合物的含量、以及可能的替代治療方案。

### 參考資料

1. Sampaio, L.P., Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr*, 2016. 74(10): p. 842-848.
2. Wells, J., et al., Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy-A Review. *Nutrients*, 2020. 12(6).
3. Shah, L.M., et al., How often is antiseizure drug-free ketogenic diet therapy achieved? *Epilepsy Behav*, 2019. 93: p. 29-31.
4. Kossoff, E.H., et al., Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*, 2018. 3(2): p. 175-192.
5. Stevens, C.E., Z. Turner, and E.H. Kossoff, Hepatic Dysfunction as a Complication of Combined Valproate and Ketogenic Diet. *Pediatr Neurol*, 2016. 54: p. 82-4.
6. McArtney, R., A. Bailey, and H. Champion, What is a ketogenic diet and how does it affect the use of medicines? *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2017. 102(4): p. 194-199.
7. Neal, E.G., B. Zupec-Kania, and H.H. Pfeifer, Carnitine, nutritional supplementation and discontinuation of ketogenic diet therapies. *Epilepsy Res*, 2012. 100(3): p. 267-71.
8. Bergqvist, A.G., Long-term monitoring of the ketogenic diet: Do's and Don'ts. *Epilepsy Res*, 2012. 100(3): p. 261-6.

9. Nisse, Y.E., et al., Ketogenic diet: a pharmaceutical guide for the management of drug therapy in the pediatric population. *Int J Clin Pharm*, 2020. 42(2): p. 326-330.
10. Lebel, D., et al., The carbohydrate and caloric content of concomitant medications for children with epilepsy on the ketogenic diet. *Can J Neurol Sci*, 2001. 28(4): p. 322-40.
11. Martín Prado, S., et al., [Controlling carbohydrate content in antiepileptic medications for children on a ketogenic diet]. *Nutr Hosp*, 2022. 39(4): p. 760-777.
12. Feldstein, T.J., Carbohydrate and alcohol content of 200 oral liquid medications for use in patients receiving ketogenic diets. *Pediatrics*, 1996. 97(4): p. 506-11.
13. Klein, P., I. Tyrlikova, and G.C. Mathews, Dietary treatment in adults with refractory epilepsy: a review. *Neurology*, 2014. 83(21): p. 1978-85.

# 新藥介紹

## Inclisiran

實習藥學生 魏杰俊

指導藥師 董侑淳

### 前言

家族性高膽固醇血症 ( Familial hypercholesterolemia, FH ) 為一種遺傳性疾病，常見的突變基因為 low-density lipoprotein receptor gene ( LDLR )，apolipoprotein B gene ( APOB ) 與 proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 gene ( PCSK9 )。FH 的病人中有 85-90% 具有 LDLR 突變，若等位基因 ( allele ) 只有一個突變稱為異合子家族性高膽固醇血症 ( Heterozygous FH, HeFH )，病人因為肝細胞表面只有一半正常功能的 LDL 受體，使得血中 LDL-C 無法有效率地被帶回肝細胞清除，故 LDL-C 數值會顯著上升；若如果父母皆罹患有 HeFH，則小孩有四分之一的機會同時自父母雙方遺傳到兩個異常基因，稱為同合子家族性高膽固醇血症 ( Homozygous FH, HoFH )，倘若病人沒有接受治療常在 20 歲之前即發生動脈粥狀硬化心血管疾病 ( Atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD )，甚至導致死亡[1]。

FH 病人與一般高血脂病人的治療目標相同，對於 ASCVD 超高風險病人都希望將 LDL-C 降低 50% 以上並控制在小於 55mg/dL 以預防 ASCVD 的發生[2]。但很多 FH 病人儘管透過飲食控制、調整生活型態和服用 2 種口服藥物 ( 高強度 statins 合併 ezetimibe ) 還是無法達到治療目標，因而需要加上 PCSK9 抑制劑做為第二線治療。

本文將介紹的藥物為 inclisiran ( Leqvio<sup>®</sup> )，與 alirocumab 和 evolocumab 皆藉由減少 PCSK9 對於 LDLR 的作用，來增加 LDLR 再利用率達成降低 LDL 效果，但藥物結構與作用機轉稍有不同。Leqvio<sup>®</sup> 分別於 2020 年與 2021 年的 12 月先後在歐盟、美國核准上市，主要適應症為：經使用最大耐受劑量 statin 療法後，LDL-C 仍無法達到控制目標的 HeFH 病人或臨床診斷 ASCVD 病人[3]。目前 inclisiran 在台灣尚未核准，屬於專案進口的藥物。



## 作用機轉

Inclisiran 的結構為修飾了 N-acetylgalactosamine carbohydrates ( GalNAc ) 的微小干擾核糖核酸 ( small interfering RNA, siRNA )，透過細胞內 RNA 干擾機轉抑制 PCSK9 mRNA 被轉譯。siRNA 常見結構為主要作用股 ( guide strand ) 與互補股 ( passenger strand ) 組成的雙股，長度約 21~23 個核苷酸。GalNAc 可結合到肝細胞上的 asialoglycoprotein receptor，增加了 inclisiran 的肝臟特異性[4, 5]。

Inclisiran 被帶入細胞內後會被裝載到 RNA-induced silencing complex ( RISC ) 上，此時作為穩定功能的互補股會脫離，僅留下主要作用股等待與 PCSK9 mRNA 某個片段結合。一旦結合 RISC 便會著手分解 PCSK9 mRNA，導致 PCSK9 mRNA 數量下降，被轉譯出的 PCSK9 也會隨之減少。使得 LDLR 在接收到 LDL、移動進細胞內後不會受到 PCSK9 結合而被分解，最終導致有更多 LDLR 得以回到細胞表面重複使用、抓取更多的 LDL，使血中 LDL 濃度降低。

## 藥物動力學 [3]

1. 吸收：注射 inclisiran 後 4 小時會達到最大血漿濃度 ( Cmax )，並在 48 小時無法在血中偵測到 inclisiran 存在。多劑量注射結果顯示 inclisiran 不會在體內蓄積。
2. 分布：inclisiran 的蛋白質結合率為 87%，分布體積 ( Vd ) 約為 500L。
3. 代謝：有鑑於 inclisiran 為 RNA 結構，預期它不會經由 CYP 酵素代謝，而是經由核酸酶 ( nuclease ) 分解成長度不一的寡核苷酸 ( oligonucleotide ) 片段。
4. 排除：inclisiran 的排除半衰期為 9 小時，排除路徑主要為腎臟 ( 16% )，在不同程度腎功能不全、肝功能不全族群皆發現 Cmax 與 AUC 有升高情形，但降低 LDL-C 效果並未顯著提升，也未提及副作用發生率變高，因此不需要依肝、腎功能調整劑量。唯獨末期腎臟病及嚴重肝功能受損的族群資料較缺乏，使用上需特別注意病人狀況。

## 臨床試驗 [6, 7]

做為 Leqvio<sup>®</sup> 上市的三個樞紐性試驗 ( pivotal trial )，ORION-9 以 HeFH 病人為收案對象，ORION-10 與 ORION-11 以臨床診斷 ASCVD 病人為收案對象，以 1 : 1 的

比例隨機分配接受 inclisiran 284 mg 或安慰劑治療，分別在第 1 天、第 90 天以及此後每 6 個月皮下注射一次，持續 540 天。主要試驗終點為：( 1 ) 施打前與第 510 天的 LDL-C 差異百分比，( 2 ) 第 90 天至第 540 天的 LDL-C 與施打前的差異百分比平均，藉此觀察藥物在尖峰與波谷濃度的治療效果差異；詳細試驗背景如表一。

上述三個研究結果顯示 inclisiran 與安慰劑組相比，不論對 HeFH 或是 ASCVD 病人，第 510 天都能降低 LDL-C 達 47.9-52.3%；較顯著的不良反應為施打 inclisiran 組增加注射部位反應 ( 1.7-9.1% )；詳細結果如表二。

表一、三個樞紐性試驗的試驗背景比較

試驗名稱	ORION-9	ORION-10	ORION-11
試驗編號	NCT03397121	NCT03399370	NCT03400800
國家/地點	多國多中心	美國	歐洲、南非
形式	安慰劑對照，雙盲，第三期隨機分派臨床試驗		
收案對象	接受最大可耐受劑量 statin 後，LDL-C 仍大於 100mg/dL 的 HeFH 病人	LDL-C 超過 70 mg/dL 的 ASCVD 病人	LDL-C 超過 70 mg/dL 的 ASCVD 病人，或 LDL-C 超過 100 mg/dL 的 ASCVD 高風險族群 ( 第二型糖尿病、FH、10 年心血管事件風險 20%以上 )
收案人數	482	1,561	1,617
隨機分派 ( 1:1 )	inclisiran ( n=242 ) 安慰劑 ( n=240 )	inclisiran ( n=781 ) 安慰劑 ( n=780 )	inclisiran ( n=810 ) 安慰劑 ( n=807 )
給藥時間	第 1、90、270、450 天		

表二 三個樞紐性試驗的試驗結果比較

試驗名稱		ORION-9	ORION-10	ORION-11
施打前與第 510 天 LDL-C 差異	inclisiran	-39.7%	-51.3%	-45.8%
	安慰劑	+8.2%	+1.0%	+4.0%
絕對風險差 ( ARR ) ( 95%信賴區間；p 值 )		-47.9 % (-53.5 to -42.3; P<0.001)	-52.3% (-55.7 to -48.8; P<0.001)	-49.9% (-53.1 to -46.6; P<0.001).
施打前與第 90 至 510	inclisiran	-38.1%	-51.3%	-45.8%

天 LDL-C 差異平均	安慰劑	+6.2%	+2.5%	+3.4%
絕對風險差 (ARR) (95%信賴區間; p 值)		-44.3 % (-48.5 to -40.1; P<0.001)	-53.8% (-56.2 to -51.3; P<0.001)	-49.2% (-51.6 to -46.8; P<0.001)

### 劑量與用法 [3]

每支 Leqvio<sup>®</sup>預注針筒含有 inclisiran sodium 300mg (等同於 inclisiran 284 mg)· 於第 0、3 個月各施打一支· 之後每六個月注射一支· 皆採用皮下注射。

當發生延遲注射的情形時· 三個月內可直接補注射· 並依原注射期程執行後續治療· 超過三個月則須重新開始新的注射期程 (與初次注射方式相同)。

從 PCSK9 單株抗體轉為使用 inclisiran 的情形· 建議在接受最後一劑 PCSK9 單株抗體後即接受 inclisiran 注射· 最遲應於兩周內完成以確保療效銜接性。

### 不良反應與注意事項 [3]

常見副作用有注射部位反應 (8.2%)· 少數病人 (5%) 可能對藥物產生抗體· 但不影響後續施打。Leqvio<sup>®</sup>雖含鈉 16mg· 但少於 1mmol (23mg)· 因此仍可視為無鈉。因為 inclisiran 有腎排除路徑· 建議施打後 72 小時內不要進行血液透析。

### 結語

繼 COVID-19 疫苗後又一種新藥針對 RNA 層面達成治療目的· 想必未來會有更多的類似藥物出現。Inclisiran 透過抑制 PCSK9 mRNA 表現· 降低血中 LDL-C 約 40~50%· 可做為 FH 或 ASCVD 病人使用口服降血脂藥物仍控制不佳的併用選項。

目前尚未有研究呈現 PCSK9 單株抗體與 inclisiran 併用效果· 因此仍不建議同時使用兩種 PCSK9 抑制劑· 但正在使用 PCSK9 單株抗體的病人可轉換至 inclisiran 使用· 6 個月一次的注射或可增加病人的順從性及便利性; 並提供對 evolocumab 和 alirocumab 有過敏反應的病人· 或是因為關節炎或手部無力而難以使用筆式注射器的病人另一種治療選擇。

參考資料：

1. Rosenson, R.S., Familial hypercholesterolemia in adults: Overview. 2024: UpToDate.
2. Mach, F., et al., 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 2020. 41(1): p. 111-188.
3. FDA approves add-on therapy to lower cholesterol among certain high-risk adults. 2021 [cited 2024; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-add-t-herapy-lower-cholesterol-among-certain-high-risk-adults>.
4. Lamb, Y.N., Inclisiran: First Approval. *Drugs*, 2021. 81(3): p. 389-395.
5. Warden, B.A. and P.B. Duell, Inclisiran: A Novel Agent for Lowering Apolipoprotein B-containing Lipoproteins. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021. 78(2): p. e157-e174.
6. Raal, F.J., et al., Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 2020. 382(16): p. 1520-1530.
7. Ray, K.K., et al., Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*, 2020. 382(16): p. 1507-1519.

# 用藥安全資訊

## 用藥安全資訊

董侑淳 藥師

### 一、「含 nifedipine 成分藥物警語移除孕婦及可能懷孕之婦女禁用」 [1]

食藥署公告含 nifedipine 成分藥物短效劑型 ( 如本院品項 Atanaal cap 5mg 壓達能軟膠囊 5 毫克 ) 及持續性藥效劑型 ( 如本院品項 Nifedipine SR tab 30mg 恆脈循持續性膜衣錠 30 毫克 ) 仿單中，警語及注意事項刪除「孕婦及可能懷孕之婦女禁用」，改為「Nifedipine 對於懷孕與哺乳婦女，惟有當醫師經過謹慎評估個別風險效益後，且臨床上無其他藥物可治療或是其他藥物治療無效，才可考慮使用本藥物。」

含 nifedipine 成分藥物短效劑型並加刊「使用短效劑型 nifedipine 治療高血壓，可能會發生血壓驟降、反射性心搏加速而引起心血管併發症。僅在無其他適合療法時，才可使用短效劑型 nifedipine 治療高血壓。」及「不建議以舌下方式投予短效劑型 nifedipine 膠囊。」

### 二、「含 nebivolol 成分藥物禁忌限縮於嚴重肝功能不全 ( Child-Pugh Class C ) 」 [2]

食藥署公告含 nebivolol 成分藥物 ( 如本院品項 Nebilet tab 5mg 耐比洛錠 5 毫克 ) 仿單中，禁忌段落移除「肝功能不全或受損者」，改為「嚴重肝功能不全 ( Child-Pugh Class C ) 」。

中度肝功能不全者 ( Child-Pugh Class B ) 之 d-nebivolol 血中峰值濃度 ( Cpeak ) 增加至約 3 倍、曲線下面積 ( AUC ) 增加至約 10 倍、擬似清除率 ( apparent clearance ) 則下降 86%。因此建議初始劑量為 2.5 mg 每天一次；如因治療需要，則可緩慢調升劑量。對嚴重肝功能不全的病人 ( Child-Pugh Class C ) 尚未有相關研究，因此這些病人應禁用 nebivolol。

### 三、「應對使用含 baclofen 成分藥物可能導致病人有自殺意念或自殺相關不良反應之風險保持警覺」 [3]

澳洲藥物管理局 ( TGA ) 經評估近期接獲使用 baclofen 藥物之兩件死亡案例，發現適應症外使用高劑量 baclofen 治療酒精使用障礙 ( alcohol use disorder ) 時，可能使病人發生自殺之風險增加。隨後更新含 baclofen 成分之口服劑型藥物仿單及用藥須知，修訂身心及神經系統疾病之警語內容，包括新增：「曾接獲使用 baclofen 的病人發生自殺或與自殺相關事件，尤其用於酒精使用障礙、身心症、思覺失調症、憂鬱症/躁症/瞻妄、曾有自殺意念或藥物濫用史之病人，可能使自殺風險增加；亦曾發生誤用、濫用、藥物依賴之案例；建議醫療人員應密切監測等。」

我國含 baclofen 成分之口服劑型藥物(如本院品項 Befon tab 5mg 倍鬆錠 5 毫克)中文仿單未刊載「自殺意念或自殺、藥物依賴等不良反應；患有精神疾病、酗酒障礙及藥物濫用史之病人可能會使發生與自殺相關之風險增加等風險資訊。」，故醫療人員應注意以下事項：

1. 密切注意及謹慎 baclofen 用於酒精使用障礙、身心症、思覺失調症、憂鬱症/躁症/瞻妄、曾有自殺意念或藥物濫用史的病人。
2. 提醒病人及照護者須持續注意，倘用藥期間發生臨床症狀惡化、自殺行為或意念、行為異常變化等，應立即尋求醫療協助。
3. 若使用高劑量 baclofen，可能使發生自殺相關之風險增加，應密切注意病人之情形。

#### 四、「懷孕期間使用 topiramate 成分藥物，可能增加其孩童神經發育障礙之風險」 [4]

歐洲醫藥管理局 ( EMA ) 之藥物安全監視與風險評估委員會 ( PRAC ) 發布安全警訊，說明懷孕期間使用 topiramate 成分藥物，可能增加其孩童神經發育障礙 ( neurodevelopmental disorders ) 之風險，並建議採取新的管控措施。

已知懷孕婦女使用 topiramate 會導致嚴重的胎兒先天畸形及生長遲滯，最近的研究數據顯示，懷孕期間使用 topiramate 可能會增加兒童的神經發育障礙風險，然而我國含 topiramate 成分藥物 ( 如本院品項 Topamax, Trokendi 妥泰、妥偏停 ) 之中文仿單未刊載「用在懷孕婦女可能增加其兒童的神經發育障礙、自閉症類群障礙、智能障礙、注意力缺陷過動症等之風險。」，故醫療人員應注意以下事項：

1. 懷孕期間僅在預期利益超過對胎兒的可能傷害時，才能使用 topiramate。醫療專業人員應確認所有可能懷孕的病人充分了解懷孕期間服用 topiramate 之風險。

2. 對具生育能力的婦女進行治療與諮商時，處方醫師應權衡治療的效益與風險，並考慮採用替代的治療選擇。如果要在懷孕期間使用 topiramate，或病人在用藥期間懷孕，應告知病人胎兒可能面臨的風險。
3. 使用 topiramate 於育齡女性之治療，建議由具癲癇或偏頭痛治療經驗的醫師進行起始治療與監督。

**參考資料：**

1. 衛生福利部食品藥物管理署。公告含 nifedipine 成分藥物之臨床效益及風險再評估結果相關事宜。2023/12/08
2. 衛生福利部食品藥物管理署。含 neбивolol 成分藥物之中文仿單修訂內容。2023/11/27
3. 衛生福利部食品藥物管理署。含 baclofen 成分之口服劑型藥物安全資訊風險溝通表。2023/11/27
4. 衛生福利部食品藥物管理署。含 topiramate 成分藥物安全資訊風險溝通表。2023/11/17