

"信東"帝帕克持續藥效膜衣錠500毫克

DIPACHRO S.R. FILM COATED TABLETS 500MG

衛署藥製字 第 046524 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-10-07

特殊警語：使用本品可能會導致重大的先天性畸形，特別是神經管畸形(如：脊柱裂、spina bifida)，且可能會導致胎兒智商下降，故本品應僅限用於無法以其他藥物控制症狀，或有其它原因無法使用其他藥物治療之孕婦。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每錠含：

Sodium Valproate 333mg

Valproic Acid 145mg

主成分相當於Sodium Valproate 500mg

1.2 賦形劑

Ethylcellulose N-10、Methacrylic Acid Copolymer、Polyethylene Oxide、Microcrystalline Cellulose、Silicon Dioxide、Colloidal Silicon Dioxide、Stearic Acid、Hydroxypropyl Methylcellulose、Polyethylene Glycol、Triethyl Citrate。

1.3 劑型

持續釋放膜衣錠

1.4 藥品外觀

白色橢圓形錠，有刻痕。

2 適應症

癲癇之大發作、小發作、混合型及顳葉癲癇、躁病。

說明

癲癇

成人及兒童：可以單藥治療或與其他抗癲癇藥物併用治療下列癲癇：

- 全面性癲癇發作：陣攣性癲癇發作、強直性癲癇發作、大發作、小發作、肌陣攣性或失張性癲癇發作、Lennox-Gastaut症候群。
- 局部性癲癇發作：局部性癲癇發作或局部性癲癇發作後繼發全面性癲癇發作。

躁病

3 用法及用量

3.1 用法用量

本品適用於成人及體重超過17公斤之孩童，視需要依主成分劑量計算，需嚴格遵守醫師處方，劑量約為每天20~30mg/kg，分一到二次服用。

-沒有服用其它抗癲癇藥物的病人，每隔2至3天逐次增加Sodium Valproate的劑量，以期在一星期內達到最適當的劑量。

-若要以Sodium Valproate取代原先服用的其他抗癲癇藥物時，Sodium Valproate應先以漸進方式逐漸增加，在二星期內增加至適當劑量，而原先的藥物在此二個星期內慢慢減量，直至完全停用。

-若有必要加入其他抗癲癇藥物來治療時，亦應逐步地調整。

-考量使用本品可能有使孩童智商降低、發生神經管缺陷及其他嚴重先天性畸形之風險，且該等風險可能發生於懷孕早期，故除非必要使用，否則不應使用於具生育能力或有懷孕可能之婦女。

3.2 調製方式

目前尚無資訊。

3.3 特殊族群用法用量

目前尚無資訊。

4 禁忌

(依文獻記載)

本品禁用於以下情況：

- 治療癲癇
 - 在懷孕狀態下，除非沒有適合的替代療法(請參考“5.1警語 / 注意事項”及“6.1懷孕”欄)
 - 具有生育能力的婦女，除非能確實履行避孕計畫(請參考“5.1警語 / 注意事項”及“6.1懷孕”欄)
- 治療躁鬱症
 - 在懷孕狀態下(請參考“5.1警語 / 注意事項”及“6.1懷孕”欄)
 - 具有生育能力的婦女，除非能確實履行避孕計畫(請參考“5.1警語 / 注意事項”及“6.1懷孕”欄)

本品對於所有適應症：

- 對valproate、divalproate、valpromide或本品其他成分過敏者。
- 急性肝炎病人。
- 慢性肝炎病人。
- 有嚴重肝炎之個人或家族病史者，特別是藥物引起的肝炎。
- 肝性紫質沉著症(hepatic porphyria)。
- 和mefloquine合併使用
- 和St.-John's-Wort合併使用(請參考“7交互作用”欄)。
- 已知由粒線體聚合酶 γ 基因突變所致粒線體疾病的病人(POLG, 例如Alpers-Huttenlocher Syndrome)以及臨床上懷疑有POLG相關疾病的兩歲以下兒童(請參考“5.1警語 / 注意事項”欄)。
- 尿素循環代謝異常者(請參考“5.1警語 / 注意事項”欄)。
- 尚未校正血中肉鹼低下(hypocarnitinemia)之全身性原發性肉鹼缺乏症(carnitine deficiency)之病人(請參考“5.1警語 / 注意事項”欄)

5 警語及注意事項

(依文獻記載)

5.1 警語/注意事項

避孕計畫：

Valproate有高度的致畸性，且胎兒在子宮中曝露於valproate有導致先天性畸形和神經發育缺陷的高度風險。

本品禁用於以下情況：

治療癲癇

- 在懷孕狀態下，除非沒有適合的替代療法
- 具有生育能力的婦女，除非能確實履行避孕計畫

治療躁鬱症

- 在懷孕狀態下
- 具有生育能力的婦女，除非能確實履行避孕計畫

避孕計畫條件：

處方醫師應確保

- 依病人個別狀況進行評估並與之討論。這是為了保證病人能確實配合並了解治療選擇及其風險，以及為了降低風險而採取的措施。
- 所有女性病人都應針對懷孕的可能性進行評估。
- 病人應了解並認知先天性畸形和神經發育缺陷的風險，包括胎兒在子宮中曝露於valproate的風險程度。
- 病人應了解，治療前及治療期間(必要時)必須進行懷孕檢測。
- 應告訴病人必須避孕，且病人在整個valproate治療期間必須不間斷地採取有效的避孕措施(見本節警語的避孕部分)。
- 病人應了解，讓有癲癇或躁鬱症治療經驗的專科醫師定期(至少每年一次)評估治療結果有其必要性。
- 女性病人應了解，當其計畫懷孕時，應盡快諮詢醫師，以確保能及時討論並在懷孕前及停止避孕前更換治療藥物。
- 病人應了解，當發現懷孕時應緊急通知醫師。
- 病人已收到病人用藥指南。
- 女性病人已確認了解，使用valproate之相關風險和應注意事項(年度風險確認表)。

這些條件亦適用於目前無性行為的婦女，除非處方醫師充分之理由認為其無懷孕風險。

藥師或其他醫療專業人員應確保

- 每次調配valproate時都有交付病人卡，讓病人了解其內容。
- 告知病人當計畫懷孕或疑似懷孕時，valproate不應擅自停藥，應立刻連絡專科醫師。

女性兒童

- 處方醫師應確保女孩的父母/照顧者了解，當接受valproate治療的女孩初經時，必須告訴專科醫師。
- 處方醫師應確保初經已來的女孩，其父母/照顧者有收到關於先天性畸形和神經發育缺陷風險的完整資訊，包括胎兒在子宮中暴露於valproate之風險程度。
- 若病人已初經，處方藥物之專科醫師應每年重新評估valproate治療的必要性並考慮給予替代治療。若valproate是唯一適合的治療選項，則應針對採取有效避孕措施之必要性和避孕計畫進行討論。專科醫師應積極在女孩成年之前，更換使用其他替代藥物。



懷孕檢測

Valproate治療開始前應先排除懷孕。具生育能力的婦女若懷孕檢測(血漿懷孕檢測)經醫護人員證實非呈陰性，則不得給予valproate治療，以避免於懷孕時意外使用。

避孕

接受valproate治療的具生育能力婦女，在valproate整個治療期間應採取有效的避孕措施且不得間斷。應提供這些病人關於避孕的綜合資訊，若他們並非使用有效的避孕方式，則應給予避孕建議。至少應使用一種有效的避孕方式(最好使用不受使用者影響的方式，例如子宮內避孕器或植入劑)或包括一種屏障法在內的兩種互補避孕方式。

每個個案都應依個別狀況進行評估，選擇避孕方法時應讓病人參與討論，以保證病人能配合並遵循其選擇的方法。即使病人有無月經症，她也必須遵從所有有效避孕之建議。

專科醫師之年度治療檢視

專科醫師應每年至少檢視一次valproate是否為病人最適合的治療藥物。專科醫師在初次處方時及每年審查期間，應針對年度風險確認表進行討論並確保病人了解其內容。

懷孕計畫

關於癲癇適應症，若婦女正準備懷孕，有癲癇治療經驗的專科醫師應重新評估valproate療法並考慮替代治療選項。應盡可能在懷孕前及停止避孕前，更換為適當的替代療法(請參考“6.1懷孕”欄)。若無法更換藥物，應進一步告知婦女關於valproate對胎兒之風險，以幫助她在知情狀況下決定其生育計畫。

關於躁鬱症適應症，若婦女正準備懷孕，應諮詢有躁鬱症治療經驗的專科醫師。Valproate治療應在懷孕前及停止避孕前停藥。必要時，應考慮替代治療選項。

若懷孕

若接受valproate治療的婦女懷孕，該名婦女應立刻轉診給專科醫師，以重新評估valproate治療並考慮給予替代藥物。懷孕時暴露於valproate的病人及其伴侶應轉診給有<畸胎學>/產前藥物使用經驗的專科醫師進行評估，並對懷孕曝藥作相關諮詢(請參考“6.1懷孕”欄)。

教育資料

為了協助醫療專業人員和病人避免在懷孕期間使用valproate，提供教育資料以加強警告，並提供具生育能力婦女關於valproate之使用指南及避孕計畫細節。病人說明書和病人卡應提供給所有使用valproate之具生育能力婦女。

Valproate治療開始時和專科醫師對valproate治療進行年度評估期間，以及當婦女準備懷孕或已懷孕時，都應使用風險確認評估表。

用於具生育能力的男性病人

一項回溯性觀察試驗顯示，相較於接受lamotrigine或levetiracetam治療的男性，受孕前3個月內接受valproate治療的男性所生之子女罹患神經發育缺陷 (Neurodevelopmental Disorder, NDD)的風險增加 (請參考“6.1 懷孕”欄)。

雖然試驗有其侷限性，但作為預防措施，處方醫師應將這種潛在風險告知男性病人。處方醫師應與病人討論，告知在valproate治療期間及停止治療後3個月內採取有效避孕 (包括其女性伴侶) 之

必要性。受孕前至少3個月已停用valproate的男性所生之子女（意即，在沒有曝藥於valproate的情況下生成新的精子）的風險尚不清楚。

應告知男性病人：

-治療期間和治療停止後3個月內不得捐贈精子，

-一旦病人決定讓其伴侶受孕，應在停止避孕前，先諮詢醫師以討論替代的治療選擇，

-若病人在受孕前3個月內有使用valproate，當發現懷孕時，病人和其女性伴侶應連絡醫師以進行諮詢。

也應告知男性病人必須接受有癲癇或躁鬱症處理經驗的專科醫師定期（至少每年一次）檢視治療狀況。專科醫師應至少每年一次檢視valproate是否為最適合病人的藥物。檢視期間，專科醫師應確保男性病人知道使用valproate的風險並了解應採取預防措施（年度風險確認評估表）。已有教育資料可提供給醫療專業人員及男性病人。病人說明書應提供給所有使用valproate的具生育能力之男性。

肝病

好發條件：有極少數因嚴重的肝衰竭惡化甚至於導致死亡之個案曾被報告過。患有嚴重癲癇之嬰兒和三歲以下的兒童，特別是那些伴隨有腦部受傷，心智遲緩(mental retardation)，以及患有先天性代謝異常，包括粒線體疾病，例如肉鹼缺乏症、尿素循環代謝異常、POLG突變(請參考“5.1警語 / 注意事項”)，或退化性疾病者都屬於高危險群的病人。三歲以上，發生機率便隨著年齡的增長而明顯下降。

大部份的案例中，此種肝傷害多發生在治療期的最初六個月，最常發生在治療期的第二至第十二週，尤其常發生在同時使用多種抗癲癇藥物治療時。

可能發生之症狀：早期診斷主要依據病人之臨床症狀。醫師要特別注意下述兩種類型的症狀，此症狀可能在黃疸發生之前出現，尤其是高危險群的病人請參考“好發條件”欄)。

- 首先會出現一般非特定症狀，通常會突然發生，如：衰弱無力、厭食、疲憊、昏昏欲睡、有時並伴隨有反覆性嘔吐和腹痛。
- 在適當的治療下，癲癇仍反覆發作。

要告知病人(或兒童病人的家屬)若發生任何上述症狀時應馬上告訴醫生，並且立即接受臨床檢驗和實驗室肝功能指數檢查。

檢測：在開始治療的最初六個月應定期做肝功能檢測，尤其是高危險群的病人(請參考“7交互作用”欄)。

在一般檢驗項目中，能夠反應出蛋白質合成功能之檢測，尤其是PR (Prothrombin rate)之檢測，最具有重要之相關性，若證實prothrombin rate過低，又伴有其他生化檢驗項目異常時(凝血因子和纖維蛋白原顯著減少，或是膽紅素以及transaminases的濃度增加，請參考“5.1警語 / 注意事項”欄)，則需停止valproate sodium的治療。因水楊酸類(salicylates)藥物和valproate sodium是經由同一個代謝途徑代謝，為了小心起見，若有併用，水楊酸類，亦需一併停藥。

已知或懷疑患有粒線體疾病的病人

Valproate可能引發或惡化由粒線體DNA及核酸編碼POLG基因突變所致的粒線體疾病之臨床表徵。特別是在，由粒線體聚合酶 γ 基因突變引起的遺傳性神經代謝症候群病人中(POLG, 例如Alpers-Huttenlocher Syndrome)，valproate的治療誘導急性肝功能衰竭和肝相關死亡的比率較高。有家族病史者或類似出現POLG相關症狀的病人，應被懷疑患有POLG相關疾病，包含但不限於，未經解釋的腦病變、頑固性癲癇(局部性、肌陣攣性癲癇)、癲癇重積狀態的表現、發展遲緩、心理動作能力退化、軸突的感覺運動神經病變、肌肉病變暨小腦運動失調、眼肌麻痺、伴有枕骨預兆的

複雜型偏頭痛。對於這類疾病的診斷評估，應該依據目前臨床規範執行POLG基因突變測試。(請參考“4禁忌”欄)

尿素循環障礙及高氨血症的風險

Valproate sodium不建議使用於有urea cycle酵素缺乏的病人，此類病人有高氨血症併發昏迷之病例被報告。

兒童有不明原因的肝臟及消化系統症狀(厭食、嘔吐、細胞溶解偶發事件)、嗜睡或昏迷、心智遲緩或有新生兒或兒童死亡之家族病史，在使用valproate sodium治療之前應做代謝性試驗，特別是監測禁食及餐後之血漿氨濃度。(請參考“4禁忌”、“5.1警語 / 注意事項”欄之有低肉鹼血症風險的病人及嚴重肝損傷)

高氨血症

使用valproic acid可能導致高氨血症，且肝功能檢查結果可能呈現正常。當高氨血症開始出現，應當儘快採取適當治療措施，同時應檢查病人是否患有尿素循環障礙。病人如有嗜睡、嘔吐或精神狀態異常，須懷疑為高氨血腦病變症狀，應考慮測量血氨濃度。若血氨增加，應停用valproic acid。若有無症狀之高氨血症，這時需要密切監測血氨濃度。若血氨持續增加，應考慮停用valproic acid。

高氨血症及/或併用topiramate之相關腦病變

併用topiramate和valproic acid對單獨使用任一種藥物具耐受性的病人發生併有或不併有腦病變之高氨血症有關。高氨血腦病變的臨床症狀包括意識或認知能力的變化、嗜睡和嘔吐。在大多數的情況下，當停用兩種藥中任一種，症狀可得到緩和。此不良反應並非因藥物動力學間的影響所引起，若病人有先天性代謝障礙或肝粒線體活動障礙，可能增加高氨血症(併有或不併有腦病變)的風險。有限的資料推測，topiramate和valproic acid的交互作用可能會增加高氨血症的風險。病人如有原因不明的嗜睡、嘔吐或心智狀態改變的症狀，應考慮測量血氨濃度來判斷是否為高氨血腦病變。

有低肉鹼血症(hypocarnitinemia)風險的病人

給予Valproate可能誘發低肉鹼血症的發生或惡化，從而導致高氨血症(可能導致高氨血症性腦病)。其它已觀察到的症狀，例如肝毒性、低酮症性低血糖、肌肉病變包括心肌病、橫紋肌溶解症、范康尼氏症候群(Fanconi syndrome)，主要發生在有低肉鹼血症危險因子或先前已有低肉鹼血症的病人中。Valproate可能會降低肉毒鹼在血液和組織中的濃度，因此會損害粒線體代謝，包括粒線體尿素循環。使用Valproate治療時出現症狀性低肉鹼血症(symptomatic hypocarnitinemia)風險增加的病人為患有代謝疾病的病人，包括與肉鹼相關的粒線體疾病(請參考“5.1警語 / 注意事項”欄之已知或懷疑患有粒線體疾病的病人、尿素循環障礙及高氨血症的風險)、肉鹼營養攝入功能受損、未滿10歲病人、同時使用pivalate-conjugated藥物或其他抗癲癇藥物。應警告病人立即通報任何高氨血症症狀，例如共濟失調(ataxia)、意識障礙、嘔吐，以作進一步檢查。當觀察到低肉鹼血症的症狀時，應考慮補充肉鹼。已知病人患有全身性原發性肉鹼缺乏症且未校正低肉鹼血症時，只有在Valproate的治療效益大於風險，且沒有合適的治療替代方案，才可使用Valproate治療。應密切監測這些病人低肉鹼血症的復發。

患有肉鹼棕櫚醯基轉移酶缺乏症第二型(carnitine palmitoyltransferase (CPT) type II deficiency)之病人，在服用本品時，會有橫紋肌溶解症之高風險。這些病人應考慮補充肉鹼。(請參考“7交互作用”、“8.1臨床重要副作用/不良反應”及“9過量”欄)

胰臟炎

有極少數的胰臟炎病例被報告，某些病例甚至有致死的結果。此併發症可能發生在任何的年齡層及治療期的任何時間，尤其是幼童特別容易曝露於此危險中。幼童、嚴重癲癇病人、腦部受傷癲癇病人及同時使用多種抗癲癇藥物治療的病人，一旦發生胰臟炎，其癒後大多不佳。胰臟炎病人併發肝臟功能不良時會增加死亡的危險。

病人出現急性腹痛或抱怨胃腸不適，如噁心、嘔吐或厭食時，應診斷是否為胰臟炎。若血中胰臟酵素濃度增高，應停藥並改用其它合適的治療方式。

自殺的風險

因不同病因而接受抗癲癇藥物治療的病人曾有出現自殺念頭及行為的報告。根據一項隨機、有安慰劑對照組的抗癲癇藥物研究之統合分析數據指出，接受抗癲癇藥物治療者產生自殺念頭及行為的比例稍高於使用安慰劑者。造成該風險的原因不明，現有的數據亦無法排除valproate會提高該風險的可能性。

因此，病人應接受嚴密監測以發現是否有任何自殺念頭及行為的徵兆，同時也可以考慮給予適當的治療。若有自殺的念頭及行為之徵兆，病人(及其看護者)應尋求醫療方面的諮詢。

與其他藥物的併用

本藥不建議與lamotrigine併用(請參考“7交互作用”欄)。

Carbapenems製劑：Depakine不建議與carbapenem製劑併用(請參考“7交互作用”欄)。

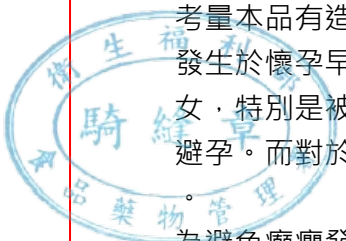
含雌激素的製劑

Valproate不會降低荷爾蒙避孕藥的效果。

然而，含雌激素的製劑(包括含雌激素的荷爾蒙避孕藥)可能會增加valproate的廓清率，這可能導致valproate血清濃度下降並可能造成valproate療效降低。當開始使用或停用含雌激素的製劑時，處方醫師應監測臨床反應(癲癇控制或情緒控制)。應考慮監測valproate之血清濃度 (請參考“7交互作用”欄)。

本品使用於孕婦可能傷害胎兒，依據國外資料顯示，孕婦使用本品可能造成胎兒神經管缺陷和其他結構異常(例如：顱面缺陷、心血管畸形，且畸形可能會涉及全身各個系統)。使用本品治療相較於單一使用其他抗癲癇藥品治療的婦女，其所生嬰兒發生先天畸形之比率高出約四倍。另，有證據顯示，於一般人群中，在懷孕前以及於懷孕的頭三個月補充葉酸，可降低胎兒發生先天性神經管缺陷的風險。

使用本品可能導致孩童有較低的智商。流行病學研究顯示，懷孕期間使用本品治療之婦女，比起使用其他抗癲癇藥品或未使用癲癇藥品之婦女，其孩童有較低的認知測驗分數。一篇於美國及英國進行大型前瞻性世代研究中發現，懷孕期間使用valproate治療之母親，其孩童(n=62)比起單一使用其他抗癲癇藥品母親之孩童，於6歲時有較低的智商 [valproate: 97 (95% C.I. 94-101); lamotrigine: 108 (95% C.I. 105-110); carbamazepine: 105 (95% C.I. 102-108); phenytoin: 108 (95% C.I. 104-112)]。但因該研究之婦女於整個懷孕期間皆使用抗癲癇藥物，故尚無法評估特定懷孕期間使用抗癲癇藥品與孩童智商下降風險之關聯性。雖然所有研究均有其限制，但證據仍支持使用valproate可能導致胎兒智商的下降。在動物實驗中，懷孕時使用valproate所造成之後代畸形(神經行為缺陷)，與人類相似。故對於有生育能力或有計畫懷孕之女性皆不應使用本品，除非使用其他治療皆無法有效控制症狀，或有其他原因無法接受其他治療方法，於該等情況下，使用本品之治療效益可能仍大於風險。



考量本品有造成孩童智商降低及發生重大先天畸形(含先天性神經管缺陷)的風險，且該等風險可能發生於懷孕早期，故除非因醫療考量必要使用，否則不應使用於具生育能力或有懷孕可能性之婦女，特別是被使用在不會伴有永久性傷害或死亡(例如偏頭痛)的情況下。女性在使用本品時應有效避孕。而對於有計畫懷孕的婦女，應告知使用本品之風險與治療效益，並考慮使用其他替代療法。

為避免癲癇發作，正接受本品治療者不應突然中斷使用，因其可能誘發癲癇重積狀態，並導致孕產婦和胎兒缺氧之生命威脅。有證據顯示，在一般族群中，受孕前及懷孕頭三個月補充葉酸，可降低發生先天性神經管缺陷的風險。雖然目前尚未瞭解使用本品治療的婦女是否可藉由補充葉酸來降低胎兒發生神經管缺陷或智商下降的風險，仍建議於受孕前和懷孕期間應膳食補充葉酸。

抽搐加重

如同其他的抗癲癇藥物，相較症狀的改善，有些病人抽搐的頻率、嚴重程度(包括癲癇持續狀態)、或是因valproate引起的抽搐發作，反而可能會可逆性的加重。當病人的抽搐加重時，建議應立即諮詢醫生。

開始使用抗癲癇藥物治療，不論原有發作之波動情況如何，在極罕見的情況下，病人可能會發生更嚴重之癲癇發作，或產生新的癲癇發作形態。關於valproate，上述情況的發生通常會牽涉到其他併用藥物的改變或藥動學的交互作用(請參考“交互作用”欄)、毒性(肝功能異常或腦病變)(請參考“5.1警語 / 注意事項”及“8.1臨床重要副作用/不良反應”欄)或過量。

本藥進入人體後，會在體內轉化成valproic acid，因此不應該併用經相同轉化路徑的其他藥物(如divalproate, valpromide)，以防止valproic acid的過量。

肝功能測試

在接受本品治療前應先做肝功能測試(請參考“4禁忌”欄)，並在治療期的最初六個月內做定期監測，特別是高危險群的病人(請參考“5.1警語 / 注意事項”欄及“7交互作用”欄)。

因為大部份抗癲癇藥物具有使胺基移轉酵素(transaminase)增加的作用，特別是在治療初期階段，這些酵素是單獨、暫時性、中度之增加，沒有任何臨床徵兆。這時病人應建議其做進一步的生化檢測(特別應包括prothrombin rate)，可能需要做適當之劑量調整及重覆之生化檢驗。

血液學試驗

治療前、接受手術前以及有自發性血腫或出血現象時(請參考“8.1臨床重要副作用/不良反應”欄)建議做血液檢驗(血球包括血小板計數、出血時間和凝血試驗)。

酒精

Valproate治療期間不建議服用酒精性飲料。

全身性紅斑性狼瘡病人

在極少的情況下valproate sodium可能導致免疫功能的異常，因此患有紅斑性狼瘡的病人，須小心評估利弊得失後才可使用。

體重增加

一旦決定要開始治療，須告知病人體重可能增加以及以適當的方法，主要是飲食控制，來減少這種情形。

5.2 藥物濫用及依賴性

目前尚無資訊。

5.3 操作機械能力

應警告病人可能有昏昏欲睡的危險，尤其是須要開車或操作機械的病人。特別是在使用多種抗癲癇藥物治療或和其他可能會加強昏昏欲睡症狀之藥物併用時。

5.4 實驗室檢測

目前尚無資訊。

5.5 其他注意事項

目前尚無資訊。

6 特殊族群注意事項

(依文獻記載)

6.1 懷孕

懷孕

癲癇之治療

- 除非沒有合適的替代藥物，否則懷孕期間禁止使用valproate。
- 除非能確實執行避孕計畫，否則具生育能力的婦女禁用valproate (請參考“4禁忌”及“5.1警語 / 注意事項”欄)。

躁鬱症之治療

- 懷孕期間禁止使用valproate。
- 除非能確實執行避孕計畫，否則具生育能力的婦女禁用valproate (請參考“4禁忌”及“5.1警語 / 注意事項”欄)。

女性和男性暴露的致畸性及對發育的影響

Valproate已顯示出會穿過動物體和人體的胎盤障礙。

懷孕暴露於valproate之相關風險

女性中，不論valproate單藥治療或併用其他抗癲癇藥物之valproate多藥治療經常與懷孕的異常結果有關。現有的資料顯示，相較於沒有暴露於valproate的族群，valproate單藥治療及多藥治療有較高的風險會導致重大先天畸形及神經發育缺陷。

在動物：在小鼠，大鼠和兔子已證實有致畸胎作用。

接受valproate治療的父親對孩子的風險

一項在3個北歐國家進行的電子醫療記錄回溯性觀察試驗顯示，相較於接受lamotrigine或levetiracetam治療的男性，受孕前3個月內接受valproate治療的男性所生之子女(0至11歲)罹患神經發育缺陷(NDD)的風險增加。

Valproate組的NDD調整累積風險介於4.0%至5.6%之間，相對於複方lamotrigine/levetiracetam單藥治療組則介於2.3%至3.2%之間。從資料集的綜合分析中所得之NDD整體合併調整風險比(HR)為1.50 (95%CI：1.09-2.07)。

由於試驗有其侷限性，因此無法確定所研究的NDD亞型(自閉症類群障礙症、智能障礙、溝通障礙、注意力不足/過動症、動作障礙疾病)中何者導致NDD的整體風險增加。應至少每年一次與具有

生育能力的男性病人討論替代治療選擇和valproate治療期間及停止治療後3個月內採取有效避孕之必要性(請參考“5.1警語 / 注意事項”欄)。

子宮中暴露的先天畸形

綜合分析(包括查驗登記和世代研究)顯示，懷孕期間曝藥於valproate單藥治療之癲癇婦女，其出生嬰兒有11%出現重大先天畸形。此重大畸形的風險高於一般族群(風險大約為2-3%)。在子宮中暴露於含valproate之抗癲癇多藥治療的兒童，其出現重大先天畸形的風險高於在子宮中暴露於不含valproate之抗癲癇多藥治療的兒童。該風險於valproate單獨治療時與劑量有關，且根據現有資料顯示，其風險在valproate多藥治療時也與劑量相關。然而，無風險的閾值劑量無法建立。現有數據顯示，輕微或重大畸形的發生率皆增加。最常見的畸形包括神經管缺損、顏面畸形、唇顎裂、顱縫狹窄(craniosynostosis)、心臟和腎臟及泌尿生殖系統缺陷、四肢缺陷(包括兩側橈骨發育不全)和身體各系統之多重異常。

由於耳朵與/或鼻缺陷(次要影響)與/或在聽力功能上的直接毒性，valproate暴露於胎內可能也導致聽力損傷/喪失。已有案例描述單邊與雙邊耳聾或聽力損傷。並非所有案例都有報告後續結果。大多數有報告後續結果的案例，其後續結果為未緩解。建議監測耳毒性的症狀與跡象。

胎內暴露Valproate可能導致眼睛畸形(包括缺損、小眼球)，這些已與其他先天性畸形一起被通報。這些眼睛畸形可能會影響視力。

子宮中暴露的神經發育障礙

資料顯示，母親懷孕期間暴露於valproate下的小孩，其智力和身體的發展可能有不良的影響。當以valproate單藥治療時，神經發育障礙的風險(包括出現自閉症的風險)似乎是劑量依賴性，但低於閾值濃度就沒有風險存在，根據目前可得的資料是無法成立的。當懷孕期間接受valproate併用其他抗癲癇藥物之多藥治療時，其小孩出現神經發育障礙的風險也明顯高於兒童一般族群或母親未接受抗癲癇藥物治療的出生兒童。

對於這些影響，風險產生的確切懷孕周期是不確定的，但無法排除整個懷孕期具有風險的可能性。

當給予valproate單藥治療時，研究指出，母親懷孕期間暴露於valproate的學齡前小孩，其發育前期高達30-40%有遲緩的現象，例如說話和走路發展較慢、智商較低、較弱的語言能力(說話及理解力)及記憶能力的問題。

針對學齡兒童(6歲)測量其智商，母親懷孕期間暴露於valproate下的小孩，其智商比服用其他抗癲癇藥物者平均低7至10分。雖然干擾因子的作用無法被排除，但有證據顯示暴露於valproate的嬰幼兒智力損傷的風險與母親的智商是獨立的。長期結果的數據是有限的。

使用丹麥進行的登錄研究現有數據顯示，相對於此研究之未曝露族群，母親懷孕期間暴露於valproate的小孩，增加患有自閉症類群障礙(增加約3倍)，及兒童自閉症(約5倍)的風險。

使用丹麥進行的登錄研究現有的資料顯示，相對於此研究之未曝露族群，母親懷孕期間暴露在valproate下的小孩發展為注意力不足/過動症(ADHD)的風險增加(約1.5倍)。

若婦女準備懷孕

關於癲癇適應症，若婦女正準備懷孕，有癲癇治療經驗的專科醫師應重新評估valproate療法並考慮替代治療選項。應盡可能在懷孕前及停止避孕前，更換為適當的替代療法。若無法更換藥物，應進一步告知婦女關於valproate對胎兒之風險，以幫助她在知情狀況下決定其生育計畫。

關於躁鬱症適應症，若婦女正準備懷孕，應諮詢有躁鬱症治療經驗的專科醫師。Valproate治療應在懷孕前及停止避孕前停藥。必要時，應考慮替代治療選項。

懷孕婦女

懷孕期間禁止使用valproate治療躁鬱症。除非癲癇治療沒有合適的替代藥物，否則懷孕期間禁止使用valproate治療癲癇。

若接受valproate治療的婦女懷孕，該名婦女應立刻轉診給專科醫師，以考慮改用替代治療。

懷孕期間，母體的強直陣攣型發作(tonic clonic seizures)及伴隨缺氧之癲癇重積狀態(status epilepticus)有可能給母體和未出生胎兒帶來死亡之風險。

雖然已知懷孕使用valproate有風險且應審慎考慮在懷孕後改用替代治療，但在特殊情況下，若懷孕婦女必須使用valproate治療癲癇，則建議：

使用最低有效劑量並將valproate每日劑量分成許多小劑量在一天當中分次給藥。相較於其他劑型，最好能使用緩釋劑型以避免出現高峰血漿濃度。

懷孕時暴露於valproate的所有病人及其伴侶應轉診給有<畸胎學>/產前藥物使用經驗的專科醫師進行評估，並針對懷孕曝藥作相關諮詢。應進行特定產前監測，以偵測是否發生神經管缺陷或其他畸形。懷孕前應補充葉酸(每日5mg)可能降低所有懷孕都有可能發生的神經管缺陷風險。然而，現有證據並不認為這可用來預防因暴露於valproate所導致的出生缺陷或畸形。

生產前

母親於生產前，須進行凝血試驗，包括血小板計數、纖維蛋白原和凝血時間(aPTT)的檢測。

與新生兒相關的風險

懷孕時母親服用sodium valproate曾有極少數的新生兒有出血的症狀，此valproate sodium所引起的出血症狀和血小板減少、血纖維素原過少、和/或其他凝血因子減少有關；可能致死的纖維蛋白原血症(afibrinogenemia)亦曾被報告。然而，此種症狀必須與被phenobarbital和酵素所誘導的維生素K因子減少的症狀做區別。

在母親生產前所進行的凝血試驗，測量之結果正常也並不能完全排除新生兒之凝血異常。故新生兒仍應進行血小板計數、纖維蛋白原的血漿濃度、凝血試驗、凝血因子及凝血時間(aPTT)檢測。

此外，懷孕第三期使用valproate治療的孕婦，曾有新生兒在出生後第一個星期發生低血糖的報告。

母親在懷孕時服用valproate之新生兒，曾有甲狀腺功能低下的報告。

母親在懷孕的最後三個月服用本品，其新生兒可能會出現戒斷症狀(例如，特別是，激動、易怒、緊張不安、運動機能亢進、肌肉僵直性疾病、顫抖、抽蓄、進食障礙)。

6.2 哺乳

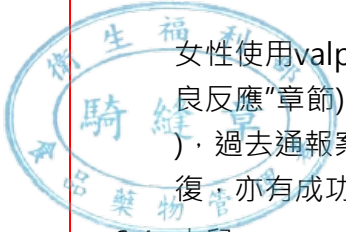
Valproate分泌到乳汁中的量很低，濃度大約是母體血清濃度的1%至10%之間。根據文獻和臨床經驗，若要哺乳，需考慮本品藥物安全性，特別是血液相關的疾病。然而，懷孕期間(in utero)暴露於sodium valproate的幼兒，可能降低語言能力(如上述)，建議治療時不要授乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

含雌激素的製劑

Valproate不會降低荷爾蒙避孕藥的效果。

然而，含雌激素的製劑(包括含雌激素的荷爾蒙避孕藥)可能會增加valproate的廓清率，這可能導致valproate血清濃度下降並可能造成valproate療效降低。當開始使用或停用含雌激素的製劑時，處方醫師應監測臨床反應(癲癇控制或情緒控制)。應考慮監測valproate之血清濃度(請參考“7交互作用”欄)。



女性使用valproate有出現閉經、多囊性卵巢和睪丸激素升高的案例(參閱“8.1臨床重要副作用/不良反應”章節)，男性使用Valproate也可能發生生育力受損(參閱“8.1臨床重要副作用/不良反應”節)，過去通報案例中，經更換/停用valproate或減少valproate劑量時大多數生育力異常案例可以回復，亦有成功受孕的案例。

6.4 小兒

三歲以下的孩童若接受valproate sodium治療，在治療前應先評估治療效益和可能引起病人發生肝病和胰臟炎的危險。若評估後仍須使用本藥治療，則建議採取單一藥品的治療方式(請參考“5.1警語 / 注意事項”欄及“7交互作用”欄)。

小兒使用水楊酸類藥物

基於其肝毒性(請參考“5.1警語 / 注意事項”欄)和出血的危險，孩童接受valproate sodium治療時應避免同時服用水楊酸類藥物(salicylates)。為了避開肝毒性的危害，3歲以下兒童應避免同時服用水楊酸類藥物(salicylates)。

6.5 老年人

目前尚無資訊。

6.6 肝功能不全

目前尚無資訊。

6.7 腎功能不全

腎功能不全之病人，考量游離型valproic acid血中濃度的增加，應減低劑量。由於監測血漿濃度可能會產生誤導，應根據臨床監測數據來調整劑量。

6.8 其他族群

目前尚無資訊。

7 交互作用

(依文獻記載)

+誘發癲癇發作的藥物，或降低癲癇發作閾值的藥物

考量與某些會誘發癲癇或使癲癇發作閾值降低的藥物併用的危險，依危險的嚴重性分為應小心考量、應小心併用、不建議併用及不可併用。這些藥品主要包括大部份的抗憂鬱劑(imipramine抗憂鬱劑、選擇性血清素回收抑制劑)、抗精神病藥(phenothiazines及butyrophenones)、mefloquine(如下述)、chloroquine、bupropion和tramadol。

不可與下列藥物併用(請參考“4禁忌”欄)

+Mefloquine

由於mefloquine本身有致痙攣作用且會加速valproic acid的代謝，有導致癲癇發作的危險。

+St.-John's-Wort

會降低抗癲癇藥物的濃度和效果。

不建議與下列藥物併用(請參考“5.1警語 / 注意事項”欄)

+Lamotrigine

Valproate和lamotrigine併用會增加嚴重皮膚反應的危險(Lyell's syndrome)。Valproate會降低

lamotrigine的代謝並使其平均半衰期延長近兩倍，此交互作用會使lamotrigine的毒性增加，尤其是嚴重的皮膚紅疹。因此，若必須要併用此兩藥物時，應嚴密監測臨床症狀並降低lamotrigine使用劑量。

併用時應小心使用

具有酶誘導作用的抗癲癇藥(包括phenytoin, phenobarbital, carbamazepine)會降低valproic acid的血漿濃度。併用時，應根據臨床反應及血中藥物濃度來調整劑量。

+Carbapenem (Panipenem, Aztreonam, Imipenem, Meropenem...)

與carbapenem併用時曾有valproic acid血漿濃度降低的報告，此併用會使valproic acid的血中濃度在兩天內降低60-100%，可能導致癲癇發作的危險，由於此併用使valproic acid的血中濃度快速且大量降低，對於已使用valproic acid治療的病人，應避免使用carbapenem類抗生素，若無法避免使用此類抗生素，應嚴密監測valproic acid的血中藥物濃度。

+Carbamazepine

曾被報告併用valproate和carbamazepine會產生臨床毒性，這可能是因為valproate增加carbamazepine的毒性效果。

由於valproate可能會增加carbamazepine的活性代謝產物進而產生過量的徵兆。此外，因carbamazepine可能會增加valproic acid在肝臟的代謝而減低血漿valproic acid的濃度，valproate和carbamazepine併用時應進行臨床監測及測量血中藥物濃度，並適時調整兩藥的劑量。

+Felbamate

增加valproic acid的血漿濃度，導致過量的危險。

Valproic acid可能降低felbamate的清除率平均達16%，另一方面，併用felbamate與valproate會使valproic acid的清除率降低22-50%，導致valproic acid的血漿濃度上升，應監控valproate劑量。應做臨床監測及實驗室檢查，在併用felbamate治療前及停藥後可能須調整valproic acid的劑量。

+Phenobarbital, primidone

因本品會抑制phenobarbital或primidone之肝臟代謝，進而增加phenobarbital和primidone之血漿濃度，產生過量的徵兆，這特別容易發生在孩童身上。此外，因phenobarbital和primidone會增加valproate sodium的代謝進而減低血漿valproic acid濃度。因此，在合併治療期間的最初15天，應做臨床監測，若產生鎮靜作用應立刻降低phenobarbital或primidone之劑量，並適時測定兩併用藥物的血中藥物濃度。

+Phenytoin (並外推至fosphenytoin)

本品會減少phenytoin的血漿濃度，此外，phenytoin增加valproate sodium的肝臟代謝進而減低血漿valproic acid濃度亦可能發生。應嚴密監測臨床症狀及測量血中藥物濃度，並適時調整兩藥的劑量。

+Topiramate, acetazolamide

Valproic acid和topiramate或acetazolamide併用時，可能會引起高氨血症及/或腦病變。一般認為是valproate所引起。在初始治療時，或發生可疑症狀時，應進行臨床及實驗室檢查。

+Rifampicin

Rifampicin會增加valproate的肝臟代謝，因此可能會提高癲癇發作的風險。

抗痙攣藥物與rifampicin併用的治療期間及停藥後，應進行臨床及實驗檢驗之監測，並進行可能的劑量調整。

+Zidovudine

Valproic acid會降低zidovudine的代謝，因此會提高zidovudine不良反應之風險，特別是在血液學方面。

定期進行臨床及實驗檢驗之監測。藥物併用後的最初兩個月應檢驗血球數目以確定是否有貧血的情況發生。

+Olanzapine

Valproic acid可能會降低olanzapine的血漿濃度。

+Rufinamide

Valproic acid可能會導致rufinamide的血漿濃度增加，其增加程度取決於valproic acid的濃度。應小心使用，尤其是小孩，因為對這個族群的影響較大。

+Propofol

Valproic acid可能會導致propofol的血漿濃度增加。當propofol與valproate合併使用時，應考慮降低propofol的使用劑量。

+Phenytoin, phenobarbital

與Phenytoin或phenobarbital合併使用時，valproic acid的代謝物濃度會增加，應緊密監測是否有高氨血症的徵象和症狀。

+蛋白酶抑制劑

併服蛋白酶抑制劑，例如lopinavir、ritonavir會降低valproate的血漿濃度。

+Cholestyramine

Cholestyramine可能會導致valproate血漿濃度的降低。

+含雌激素的製劑

含雌激素的製劑(包括含雌激素的荷爾蒙避孕藥)可能會增加valproate的廓清率，這可能導致valproate血清濃度下降並可能造成valproate療效降低。當開始使用或停用含雌激素的製劑時，處方醫師應監測臨床反應(癲癇控制或情緒控制)。應考慮監測valproate之血清濃度(請參考“7交互作用”欄)。

Valproate一般不具酵素誘導，不會降低婦女使用以雌激素-黃體素(estroprogestative)為媒介之荷爾蒙類避孕藥的效果。

+Metamizole

當併用時，Metamizole可能減少valproate之血清濃度，可能導致降低valproate的臨床功效。開處方者應監督臨床反應(癲癇發作控制或情緒控制)與考慮適當監測valproate的血清濃度。

+Methotrexate

一些案例報告描述服用Methotrexate後，Valproate的血清濃度顯著下降，並出現癲癇發作。處方醫

師應監測臨床反應(癲癇控制或情緒控制)，並考慮監測Valproate之血清濃度。

其他交互作用

• 肝臟損害的風險

為了避開肝毒性的危害，3歲以下兒童應避免同時服用水楊酸類藥物(salicylates) (請參考“5.1警語 / 注意事項”欄“肝病”及“6.4小兒”欄)。

Valproate與多種抗癲癇藥物併用會增加肝臟損害的風險，尤其是幼童(請參考“5.1警語 / 注意事項”欄“肝病”及“6.4小兒”欄)。

根據臨床試驗的報告，接受cannabidiol 10 - 25 mg/kg和valproate併用治療的所有年齡層病人，有19%病人的丙胺酸轉胺酶(ALT)濃度會上升至高於正常值上限的3倍。當valproate與有潛在肝毒性的其他抗癲癇藥物(包括cannabidiol)併用時，應進行適當的肝臟監測，且在肝臟參數有顯著異常時，應考慮降低劑量或停藥(請參考“5.1警語 / 注意事項”欄“肝病”及“6.4小兒”欄)。

併用時應小心考量

+Nimodipine(口服或注射給藥)

Valproic acid可能會減低nimodipine的代謝導致nimodipine的血漿濃度增加進而加強nimodipine的降血壓的效果。併用valproic acid和nimodipine可能會使nimodipine血漿濃度增加50%。

+維生素K依賴性因子抗凝血劑

在併用維生素K依賴性因子抗凝血劑時，應緊密監測prothrombin rate。

+蛋白結合率高的藥物

Valproate與高蛋白結合率的藥物併用(如：aspirin)，血中游離的valproic acid濃度可能上升。

+Cimetidine或Erythromycin

與cimetidine或erythromycin併用，valproic acid的血中濃度可能上升(因肝臟代謝的降低)。

+Pivalate-conjugated藥物

Valproate與pivalate-conjugated藥物併用時，會降低肉鹼濃度(如：cefditoren pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam和pivampicillin)，可能引發低肉鹼血症(hypocarnitinemia)(請參考“5.1警語 / 注意事項”欄之有低肉鹼血症風險的病人)。不建議將這些藥物與Valproate併用，對於無法避免併用的病人，應仔細監測低肉鹼血症的症狀與跡象。

+Quetiapine

Valproate與quetiapine併用時，會增加嗜中性白血球低下/白血球減少症之風險。

其他

+鋰鹽：Valproate不會影響血中lithium的濃度。

8 副作用/不良反應

(依文獻記載)

8.1 臨床重要副作用/不良反應

以下是根據系統性器官分類及發生率的遞減順序：

極常見($\geq 10\%$)；常見($\geq 1\%$ ， $< 10\%$)；不常見($\geq 0.1\%$ ， $< 1\%$)；罕見($\geq 0.01\%$ ， $< 0.1\%$)；極罕見($< 0.01\%$)；未知。

先天性、家族性及遺傳(請參考“6.1懷孕”及“6.2哺乳”欄)

血液及淋巴系統

- 常見：貧血、血小板減少(請參考“5.1警語 / 注意事項”欄)
- 不常見：全血球減少症、白血球減少症
- 罕見：骨髓再生不全或單純紅血球再生不良、顆粒性白血球缺乏症、大血球性貧血、巨紅血球症。

檢驗

- 罕見：凝血因子減少(至少一個)，凝血功能檢查異常(如凝血酶原時間延長，活化部分凝血活酶時間(aPTT)延長，凝血酶時間延長，INR延長) (請參考“5.1警語 / 注意事項”、“6.1懷孕”及“6.2哺乳”欄)，生物素缺乏症/生物素醯胺酶缺乏症。

神經系統

- 極常見：震顫
- 常見：錐體外系統失調、麻木*、嗜睡、痙攣*、記憶力衰退、頭痛、眼球震顫、頭暈(用於靜脈注射，可能在幾分鐘內發生頭暈，並且通常在幾分鐘內自動緩解)
- 不常見：昏迷*、腦病變*、昏睡*、可逆性的帕金森氏症狀、運動失調、感覺異常、抽搐加重(請參考“5.1警語 / 注意事項”欄)。
- 罕見：和可逆性大腦萎縮相關之可逆性癡呆、認知障礙

*麻木和昏睡有時會導致暫時性昏迷/腦病變，在治療期間可能單獨發生或伴隨著痙攣的發作增加，但在治療停止或劑量降低後好轉。這些案例最常發生在併用藥物治療(尤其是和phenobarbital或topiramate)或突然增加valproate劑量時。

- 肝功能檢查結果正常，但卻只出現中度高氨血症的情形很常見，特別是在多重藥物併用治療的情況下，但這並不會導致治療的中斷。

然而，曾有病人同時出現高氨血症及神經方面的症狀(甚至可能惡化而導致昏厥)，這就需要進行額外的檢查(請參考“5.1警語 / 注意事項”欄)。

眼科疾病

- 原因不明：複視

耳朵及內耳

- 常見：聽力喪失

呼吸道、胸部和縱膈

- 不常見：肋膜積水

腸胃道

- 極常見：噁心*
- 常見：嘔吐、齒齦疾病(主要為齒齦增生)、口腔炎、上腹部疼痛、腹瀉通常發生在有些病人剛開始治療時，但此症狀通常在不停止治療的情況下幾天之後就會消失。
- 不常見：胰臟炎，有時有致命性(請參考“5.1警語 / 注意事項”欄)

*靜脈給藥後數分鐘可能有噁心症狀，該症狀於數分鐘內會自動解除。

腎臟及泌尿道

- 常見：尿失禁。
- 不常見：腎功能不全。
- 罕見：遺尿、腎小管間質性腎炎、可逆性Fanconi syndrome但作用機轉仍不明。

- 未知：曾有腎臟受損之個案報告。

皮膚及皮下組織

- 常見：過敏、暫時性和/或與劑量相關之掉髮、指甲與甲床疾病。
- 不常見：血管性水腫、皮疹、毛髮疾病(例如，毛髮組織異常、毛髮顏色改變、毛髮異常增生)。
- 罕見：毒性表皮溶解、Stevens-Johnson症候群、多形性紅斑、伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應(DRESS)

肌肉骨骼和結締組織

- 不常見：骨密度降低、骨質缺乏症、長期使用本品治療病人之骨質疏鬆症及骨折。本品影響骨質代謝之機轉仍不明。
- 罕見：全身性紅斑性狼瘡(SLE)(請參考“5.1警語 / 注意事項”欄)、橫紋肌溶解症(請參考“5.1警語 / 注意事項”欄)。

內分泌

- 不常見：抗利尿激素不適當分泌症候群(SIADH)、雄激素增多症(多毛症、女性男性化、痤瘡、男性禿髮和/或男性荷爾蒙增加)。
- 罕見：甲狀腺功能低下(請參考“6.1懷孕”及“6.2哺乳”欄)

代謝及營養失調

- 常見：低血鈉、體重增加*

*體重增加是多囊性卵巢症候群的因子，應謹慎監測體重(請參考“5.1警語 / 注意事項”欄)

- 罕見：高氨血症(請參考“5.1警語 / 注意事項”欄之尿素循環障礙及高氨血症的風險、有低肉鹼血症(hypocarnitinemia)風險的病人)、糖尿病
- 未知：低肉鹼血症(hypocarnitinemia)(請參考“4禁忌”及“5.1警語 / 注意事項”欄)

良性、惡性和未明示性質的腫瘤(包含囊腫和息肉)

- 罕見：骨髓發育不良症候群
- 未知：後天性Pelger-Huet異常

血管系統

- 常見：出血(請參考“5.1警語 / 注意事項”、“6.1懷孕”及“6.2哺乳”欄)
- 不常見：血管炎

全身不適及注射部位的情況

- 不常見：失溫、不嚴重的周邊水腫

肝膽異常

- 常見：肝臟損傷(請參考“5.1警語 / 注意事項”欄)

生殖系統及乳房

- 常見：經痛
- 不常見：停經
- 罕見：男性不孕症、多囊性卵巢

精神方面異常

- 常見：意識混亂、幻覺、侵略性*、激動*、注意力障礙*
- 罕見：行為異常*、精神運動性過度活躍*、學習障礙*

*這些不良反應主要在兒童族群中發現

食慾改變 – 國內曾有厭食(anorexia)之通報案件。

兒童族群

兒童族群的 Valproate 的藥品安全相關特性與成人相當，一些不良反應較嚴重或主要在兒童族群觀察到。對於嬰兒與尤其三歲以下的嬰幼兒，有特定嚴重肝臟損害的風險。嬰幼兒也是胰臟炎的特定風險族群。風險隨著年齡增加而減少(請參考“5.1警語 / 注意事項”欄)。

在兒童族群主要觀察到精神方面異常例如侵略性、激動、注意力障礙、行為異常、精神運動性過度活躍與學習障礙。

8.2 臨床試驗經驗

目前尚無資訊。

8.3 上市後經驗

目前尚無資訊。

9 過量

(依文獻記載)

急性的valproate過量所引起的臨床症狀為不同深淺度的昏迷伴有肌肉張力降低、反射減弱、縮瞳、自主性的呼吸減弱及代謝性酸中毒、低血壓及循環性虛脫/休克。在非常高的血漿濃度下，曾被報告過有癲癇發作。有少數因腦水腫導致顱內高血壓的病例亦曾被報告過。鈉含量存在於valproate組成中，當服用過量時可能會導致高鈉血症。醫院對藥物過量的處理應包括：若需要時可進行洗胃、維持有效的利尿、並監測心臟和呼吸系統功能。在極嚴重的病例可能須進行腎臟透析。在Valproate過量導致高氨血症的情況下，可以經由IV途徑給予肉鹼，使氨的濃度回復正常。一般過量之癒後尚佳，但也有因過量而致死的案例被報告過。

10 藥理特性

(依文獻記載)

10.1 作用機轉

目前尚無資訊。

10.2 藥效藥理特性

藥效學特性

抗癲癇劑(ATC code: N03AG01)

Valproate主要作用在中樞神經系統。動物及人體試驗已證實本品對許多種類型的癲癇具有抗痙攣的作用。Valproate主要具有兩種抗痙攣作用。第一種為直接的藥理作用，和腦內及血漿中的valproate濃度相關。第二種為間接的作用，可能和留存在腦內valproate代謝產物改變神經傳導物質或對細胞膜的直接作用相關。關於此點，目前以服用valproate後造成gammaaminobutyric acid (GABA)濃度增加的假說最被廣為接受。

Valproate會降低睡眠的intermediate phase的長度同時增加slow sleep。

10.3 臨床前安全性資料

基因毒性

Valproate在細菌中(Ames test安姆氏試驗)，或在小鼠淋巴瘤L5178Y細胞的胸苷激酶基因(小鼠淋巴瘤分析)不具致突變性，又不會誘發大鼠肝細胞初代培養的DNA修復活動。在口服後

，valproate也不會誘發在大鼠骨髓的染色體變異或小鼠的顯性致死作用。

在文獻中，腹腔暴露valproate後，DNA與染色體受損的發生率(DNA鍊斷裂，染色體異常或微核)增加在齧齒目動物已被報導。

然而，腹腔的給藥途徑與獲得結果的關聯性是未知的。

暴露於valproate的病人與未暴露valproate的健康個體比較，觀察到統計上顯著較高的姊妹染色體互換(SCE)發生率。然而，這些資料可能被干擾因素影響。有兩篇已發表的研究調查在已用valproate治療的癲癇症病人與未治療的病人的SCE頻率，未提供顯著差異。這個SCE頻率增加的生物重要性是未知的。

致癌性

給予大約80和160毫克/公斤/天的口服劑量於小鼠與大鼠進行兩年致癌性的研究(依據體表面積，為該物種的最大耐受劑量但少於人類最大建議劑量)。皮下纖維肉瘤被發現在公大鼠又肝細胞癌與細支氣管肺泡腺癌被發現在公小鼠的發生率些微高於並行研究對照組，但相當於歷史對照組。

生殖與發育毒性

在小鼠，大鼠和兔子已證實有致畸胎作用(多重器官系統的畸形)。在公開文獻，在胎內暴露於臨床相關劑量/直接暴露於valproate後，小鼠與大鼠的第一代後代已被報導有行為的異常。小鼠在第一代的急性胎內暴露之後，第二代與第三代的行為變化也已被觀察到，儘管在第三代較不明顯。此發現對於人類是否有關連性是未知的。

生育能力受損

在亞慢性/慢性毒性試驗，成年鼠與狗分別開始給予口服400 mg/kg/day 和 150 mg/kg/day的劑量後，呈現睪丸變性/萎縮或精子發生異常與睪丸重量減少的情形，分別觀察到無毒性作用劑量(NOAE)為270 mg/kg/day和90 mg/kg/day。

在大鼠的生育力研究中，valproate劑量高至350 mg/kg/day不會改變雄性生殖能力。

在幼鼠中，睪丸重量減少只發生在劑量超過最高容忍劑量(從腹膜內給藥或靜脈注射240 mg/kg/day)，並且無相關的組織病理學變化。雄性生殖器官在容忍劑量(高達90 mg/kg/day)下沒有變化。睪丸的相關發現對兒科族群是未知的。

11 藥物動力學特性

(依文獻記載)

藥動學特性

Valproate的藥動學試驗證實：

- sodium valproate之口服給藥，生體可用率接近100%。
- 分佈容積主要為血液和可快速交換的細胞外液。Valproic acid會進入腦脊髓液和腦中。
- 半衰期約為15 ~ 17小時。
- 最低有效之血清濃度為40 ~ 50 mg/l，一般有效之血清濃度為40 ~ 100 mg/l，若須較高血清濃度，則必須評估預期效果與發生不良反應的可能，尤其是與劑量有關之作用。若超過150 mg/l，應降低劑量。
- 口服給藥，血中濃度在三至四天內可達到穩定狀態。
- valproate與血漿蛋白有很高的結合率，且與劑量有關，並能達到飽和的狀態。
- valproate在經由葡萄糖酸結合作用和β-氧化作用的代謝後，主要由尿液排除。
- valproate分子能被透析，但透析所能直接影響者僅限於游離型(free form)藥物(約10%)。
- 不像其他抗癲癇藥物，由於沒有cytochrom P450酵素誘導的作用，sodium valproate不會增加本身的代謝，也不會使其他藥物如口服避孕藥(estrogen-progestogens)及口服抗凝血劑(antivitamins K)代謝加速。

緩釋劑型在相同劑量下與腸衣錠劑型比較，特質如下：

- 在投藥後沒有吸收延遲時間。
- 可延長吸收時間。
- 生體可用率相同。
- 最高藥物總濃度及最高游離藥物濃度(C_{max})皆較低(C_{max} 約降低25%，但在給藥後4到14小時可維持相當穩定的濃度)，此最高藥物總濃度之降低使Valproic acid的濃度在24小時內有較規律和更均勻的分佈，若以每天二次服用相同劑量，可使血中濃度的波動幅度減半。
- 劑量及血中藥物濃度間的線性關係較佳(藥物總濃度及游離藥物濃度)。
- 胎盤轉移(請參考“6.1懷孕”及“6.2哺乳”欄)

Valproate穿過動物體與人體的胎盤屏障

- 在動物體中，valproate穿過胎盤的程度，類似於在人體中valproate穿過胎盤的程度。
- 在人體，一些刊物評估進入嬰兒肚臍帶的valproate濃度。在胎中的肚臍帶的valproate血清濃度相似於或微高於母體。

根據公開文獻，小於十歲的兒科病人，valproate的總清除率隨年齡而不同。年齡不超過兩個月的新生兒與嬰兒，與成人相比，valproate廓清率減少。對於二到十歲的兒童，valproate廓清率百分之五十高於成人。對於十歲以上的兒童與青少年，valproate廓清率與那些報導的成人相似。

12 臨床試驗資料

目前尚無資訊。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2~1,000錠塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

本品需儲存於25°C以下，乾燥處所。

13.4 儲存注意事項

須置於小孩接觸不到之處。

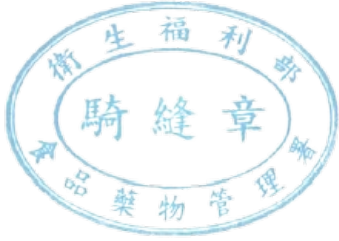
14 病人使用須知

目前尚無資訊。

15 其他

目前尚無資訊。

113.10.07



製造廠

信東生技股份有限公司

桃園市桃園區介壽路22號

藥商

信東生技股份有限公司

桃園市桃園區介壽路22號