

妥撫癲 持續性藥效膜衣錠 500 毫克 Vakin Chrono Film Coated Tablets 500 mg

衛署藥製字第048878號G-9703 • 本藥須由醫師處方使用

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，故本品應僅用於無法以其他藥物治療症狀，或有其他原因無法使用其他藥物治療之孕婦。

【成分、含量】
每錠含 Sodium Valproate.....333mg
Valproic Acid.....145mg
主成分相當於 Sodium Valproate 500mg，為有刻痕的錠劑 (Scored Tablet)。

【適應症】
癲癇之大發作、小發作、混合型及顯癲癇；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病發作、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。

【用法用量】
本藥須由醫師處方使用
考慮使用本品可能會使孩童智商降低、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，否則不應使用於具有生育能力或有懷孕可能之婦女。

兒童
Vakin Chrono 是一種緩釋型的藥物，這種持續釋放劑型能降低最高血藥濃度並確保血藥濃度在一天中更平均。

基於劑量之考量，本藥適用於成人及體重 17 公斤以上之兒童。
本藥不適用於六歲以下的孩童（考慮吞食錠劑可能引起窒息之危險）。

劑量
起始日劑量通常為 10-15mg/kg，而後增加到適當的劑量（請參考「開始使用 sodium valproate 治療」）。

每日平均劑量為 20-30mg/kg，但若病情在此劑量下未能充分控制，可能要增加劑量來調整。

兒童的常用劑量為每天 30mg/kg。
成人的常用劑量為每天 20-30mg/kg。

較年長的患者，劑量須以發作控制的情形來調整。
每日劑量依年齡及體重來決定，但仍應考慮病人對 valproate 敏感度的個別差異。每日劑量，藥物血漿中濃度及療效之間的最佳調整方法尚未確立，劑量的決定應以臨床反應為基礎。當癲癇沒有被控制下來或懷疑有副作用產生時，valproic acid 的血藥濃度可以作為臨床上後續追蹤。有效治療濃度通常於 40-100mg/L (280至 700 μmol/L)。

用法
口服服用。每日劑量分一至二次服用，建議與餐點同時服用。

對於控制良好的癲癇病人，建議一天服藥一次。
吞服本藥時不可壓碎或咬碎錠劑
開始使用 sodium valproate 治療

-若以持續性藥效錠劑取代 sodium valproate 的一般錠劑時，在病情控制下，建議維持原先使用之日劑量。

-若病人已服用其他抗癲癇藥物治療時，應以漸進方式逐漸加入 sodium valproate，在二星期內增加至最適當的劑量，若有需要，原先的抗癲癇藥物可在病情控制下慢慢減量。

-如果須加入其他的抗癲癇藥物應以漸進方式逐漸加入。（請參考「交互作用」欄）。

躁病
建議以日劑量 600mg 開始給藥，再以日劑量 200mg，每三天為間隔，逐步增加至病情被控制為止。一般劑量範圍為 1000 mg/day 到 2000mg/day (即 20-30mg/kg)，若在此劑量範圍內仍未能控制病情，可增加劑量至最高 2500mg/day。
Bowden 之臨床研究顯示，血藥濃度超過 45μg/mL 時有較佳之療效（此血中濃度可改善躁症評估表超過 20%）。
Bowden 亦觀察到當血藥濃度超過 125μg/mL 時，有較多藥物不良反應發生。在此劑量範圍內，其劑量與濃度之相關性並不清楚。

【禁忌】
-對 valproate、divalproate、valpromide 本藥其他成分過敏者。
-急性肝炎患者。
-慢性肝炎患者。
-有嚴重肝炎之個人或家族病史者，特別是藥物引起的肝炎。
-肝性血紅素沉著症 (hepatic porphyria)。
-和 mifepristone 合併使用。
-和 St. John's-Wort 合併使用。

-一般而言，本藥不建議與 lamotrigine 併用。

【警語】
-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：腦面缺陷、心臟管畸形，且畸形可能涉及全身各個系統）。使用本品治療相較於單一使用其他抗癲癇藥物治療的婦女，其所生嬰兒發生先天畸形之比率高出約四倍。另有，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物或未使用癲癇藥物之婦女，其孩童有較低的認知測驗分數。一篇於美國及英國進行之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物母親之孩童，於 6 歲時有較低的智商 (valproate: 97 (95% CI: 94-101); lamotrigine: 108 (95% CI: 105-110); carbamazepine: 105 (95% CI: 102-108); phenytoin: 108 (95% CI: 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物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下降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，故除非因醫療必要使用，否則不應使用於具有生育能力或有懷孕可能性之婦女，特別是使用在不曾伴有永久性傷害或死亡（例如癲癇病）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，應告知使用本品之數量與治療效益，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，因其可能誘發癲癇積狀態，並導致孕婦或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補充葉酸。
-開始使用抗癲癇藥物治療，不論原有發作之波動情況如何，在癲癇突現的情況下，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之交互作用（請參考「交互作用」欄）、毒性（肝功能異常或癲癇發作）、請參考「警語」及「不良反應」或過量。

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

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及三歲以下的兒童，特別是那些伴有腦部受壓、心智遲緩 (mental retardation)，以及患有先天性代謝異常或退化性皮膚病者，發生高危險性的病人。三歲以上，癲癇發作隨著年齡的增長而明顯下降。大部分的案例中，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。
可能發生的症狀：早期診斷主要依據病人的臨床症狀。醫師要特別注意下述兩類型的症狀，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瀉。

* 在適當的治療下，癲癇仍反覆發生。要告知病人（或兒童病患的家屬）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作肝功能檢測。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 PL (Prothrombin level) 之檢測，最具有重要性之相關性，若證實 prothrombin level 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「警語」及「注意事項」欄），則須停止 valproate 藥物的治療。

如大補酸 (salicylates) 藥物和 valproate 的藥物是由同一個代謝途徑代謝，為了引起起見，若有併用，水楊酸類亦需一併停藥。
胰臟炎
有極少數的胰臟炎病例報告，某些病例甚至於導致死亡之個案曾被報告過。兒童有不明原因的肝臟及消化系統症狀（如嘔吐或腹瀉時，應診斷是否為胰臟炎。若血中胰臟酶濃度過度升高，應停藥並改用其他合適的治療方式。Valproate sodium 不建議用於有 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（如嘔吐或腹瀉時，應診斷是否為胰臟炎。若血中胰臟酶濃度過度升高，應停藥並改用其他合適的治療方式。Valproate sodium 不建議用於有 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。

在接受本品治療前應先做肝功能測試（請參考「禁忌」欄），並在治療期最初六個月內做定期監測，並在高危險群的病人（請參考「警語」欄）因為大部分抗癲癇藥物具有使胺基轉移素 (transaminases) 增加的作用，特別是在

治療初期階段，這些酵素是單獨、暫時性的增加，沒有任何臨床觀兆。單時病人應建議其做進一步的生化檢驗（特別應包括 prothrombin level），可能需要做適當的劑量調整及重覆之生化檢驗。

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的危險。若評估後仍須使用本品治療，則建議採取單一藥品的治療方式（請參考「警語」欄）。

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「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）。

基於其肝毒性（請參考「警語」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)。腎功能不全的病人，考慮評估後使用 valproic acid 血中濃度增加，應減低劑量。病人出現急性腹痛或嘔吐時，如嘔心、嘔吐或腹瀉時，應診斷是否為胰臟炎。若血中胰臟酶濃度過度升高，應停藥並改用其他合適的治療方式。Valproate sodium 不建議用於有 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（如嘔吐或腹瀉時，應診斷是否為胰臟炎。若血中胰臟酶濃度過度升高，應停藥並改用其他合適的治療方式。Valproate sodium 不建議用於有 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。

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，須小心評估和辨別後才可使用。一旦決定要開始治療，須告知病人體量可能增加以及適當的方法，主要是飲食控制，來減少這種情形。
【交互作用】
考量與某些會誘發癲癇或使癲癇發作相關