

“瑞安”	癲必停	持續性藥效膜衣錠
“Purzer”	Depatec	500 毫克
		500mg Film Coated Tablets
瑞安大藥廠股份有限公司	PURZER PHARMACEUTICAL CO., LTD.	

衛署藥製字第 047553 號

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

【成分】

每錠含 Sodium Valproate...333mg

Valproic Acid.....145mg

主成分相當於 Sodium Valproate 500mg。

賦形劑：

Colloidal Silicon Dioxide, Ethylcellulose, HPMC 90SH-100000SR, Ammonio Methacrylate Copolymer Type B, Talc, Magnesium Stearate, Polyethylene Glycol 6000, Hydroxypropyl Methylcellulose, Titanium Dioxide

【適應症】

癲癇之大發作、小發作、混合型及顫葉癲癇、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全面性癲癇發作。

躁病

【用法用量】

本藥須由醫師處方使用。

癲癇

劑量

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。

本藥不適於 6 歲以下的孩童（考慮吞食錠劑可能引起窒息的危險）。

每日平均劑量為 20 - 30mg/kg。

用法

口服使用。每日劑量分 2-3 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

一若以持續性藥效錠取代 Sodium Valproate 的腸溶錠時，以目前對本藥之了解，建議維持原先使用之日劑量。

一若病人已服用的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。

一沒有服用其他抗癲癇藥物的病人，每隔 2-3 天逐次增加 Sodium Valproate 的劑量，約在一星期內可達到最適當的治療劑量。

躁病

建議以日劑量 600mg 開始給藥，再以日劑量 200mg，每 3 天為間隔，逐步增加劑量至病情被控制為止。一般劑量範圍為 1000mg/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。

（依文獻記載）Bowden 之臨床研究顯示，血漿濃度超過 45 *μ* g/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 亦觀察到當血漿濃度超過 125 *μ* g/ml 時，有較多藥物不良反應發生。在此劑量範圍內，其劑量和濃度之相關性並不清楚。

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。

【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
- 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。

一對 Sodium Valproate 或本藥其他成分過敏者。

一急性肝炎患者。

一慢性肝炎患者。

一有嚴重肝炎病史者，特別是藥物引起的肝炎。

一肝性吡咯紫質沉着症（Hepatic Porphyria）。

一和 Mefloquine 合併使用。

一般而言，本藥不建議與 Lamotrigine 併用。

【警語及注意事項】依文獻記載

（一）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：顳面缺陷、心血管畸形，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。

（二）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。

（三）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。

（四）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聯食補充葉酸。

（五）開始使用抗癲癇藥物治療，在極罕見的情況下，病人可能會改變原來癲癇發作的頻率或產生新的癲癇發作形態，和原有的癲癇發作形態完全不同。

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【警語及注意事項】與【不良反應】欄）或過量。

（六）肝衰竭：

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 3 歲以下的兒童，特別是那些伴隨有腦部受傷、精神運動性遲滯（Psychomotor Retardation）、以及患有代謝異常或基因變性疾病者，都屬於高危險群的病人。3 歲以上，發生機率便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 6 個月，最常發生在治療期的第 2 至第 12 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，癲癇反覆發作。

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：在接受 Depatec 治療前應先做肝功能測試（請參考【禁忌】欄），並在治療期的最初 6 個月內做定期監測，特別是高危險群的病人。

因為大部分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 PT（Prothorombin Time），可能需要給予適當之劑量調整及重複之生化檢驗。在一般檢驗項目中，PT 檢測最能反應出蛋白質合成的功能，若證實 PT 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 Transaminase 的濃度增加，則需停止 Sodium Valproate 的治療。因此水楊酸類（Salicylates）藥物和 Sodium Valproate 是經由同一個代謝途徑代謝，為了小心起見，兩者不可同時使用）。

3 歲以下的孩童若接受 Sodium Valproate 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藥治療，則建議採取單一藥品的治療方式。

治療前、接受手術前、以及自發性血腫或出血時（請參考【不良反應】欄）建議做血液檢體（包括血球計數、血小板計數、出血時間和凝血試驗）。

基於其肝毒性和出血的危險，孩童接受 Sodium Valproate 治療時應避免同時服用水楊酸類藥物（Salicylates）。

（七）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、嚴重癲癇患者、腦部受傷癲癇患者及同時使用多種抗癲癇藥物治療的患者，一旦發生胰臟炎，其癒後大多不佳。胰臟炎病患併發肝臟功能不良時會增加死亡的危險。

（八）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。已有少數導致胰臟炎的報告，因此，病人出現急性腹痛或抱怨腸胃不適，如噁心、嘔吐或厭食時，則應做血中胰臟酵素的檢測。

若血中胰臟酵素濃度增高，應停藥並改用其他合適的治療方式。

（九）Sodium Valproate 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。

（十）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、遲鈍或有新生兒或兒童死亡之家族病史，在使用 Sodium Valproate 治療之前應監測禁食及餐後之血漿氨濃度。

（十一）在極少的情況下 Sodium Valproate 可能導致免疫功能的異常，因此患有紅斑性狼瘡的病人，除非必要，否則不建議使用 Depatec 治療。

（十二）高血氨症：

使用 Valproic Acid 可能導致高血氨症，且肝功能檢查結果可能呈現正常。患者如有不明原因嗜睡、嘔吐或精神狀態異常，須懷疑為高血氨腦病變症狀，應考慮測量血氨濃度。若血氨增加，應停用 Valproic Acid。當高血氨症開始出現，應當儘快採取適當治療措施，同時應檢查患者是否患有尿素循環障礙。較常見的是無症狀之高血氨症，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 Aicd。

（十三）高血氨症及併用 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患者發生併有或不併有腦病變之高血氨症有關。高血氨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，若患者有先天性代謝障礙或肝粒線體活動障礙，可能增加高血氨症(併有或不併有腦病變)的風險。雖缺乏相關研究，Topiramate 和 Valproic Acid 的交互作用可能會加劇或呈現出敏感者本身已有的缺陷。患者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血氨腦病變。

【交互作用】依文獻記載

不可與下列藥物併用

+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。

不建議與下列藥物併用

+Lamotrigine

Valproate 和 Lamotrigine 併用會增加嚴重皮膚反應的危險(Lyell' s Syndrome)。Valproate 可能會增加 Lamotrigine 的血漿濃度（降低 Lamotrigine 的肝臟代謝）。若必須要併用此兩藥物時，應嚴密監測臨床症狀。

併用時應小心使用

+Imipramine 抗憂鬱劑

Imipramine 抗憂鬱劑有增加全身性癲癇發作的危險，故應進行臨床監測，必要時要調整劑量。

+Carbamazepine

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藥濃度，在抗感染藥物治療期間調整兩藥的劑量。

+Carbipenems, Monobactams：Meropenem，Panipenem 外推至 Aztreonam，Lmipenem

癲癇病人：上述藥物可能引起 Valproic Acid 血漿濃度降低導致癲癇發作的危險。

應做臨床監測及測量血藥濃度，在抗感染藥物治療期間調整 Valproic Acid 的劑量。

+Phenobarbital，Primidone

因 Depatec 會抑制 Phenobarbital 或 Primidone 之肝臟代謝，進而增加 Phenobarbital 和 Primidone 之血漿濃度，進而產生過量的徵兆，特別容易發生在孩童身上。此外，因 Phenobarbital 和 Primidone 會增加 Sodium Valproate 的代謝進而降低血漿 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，並適時測定併用藥物之血藥濃度。

+Phenytoin

Depatec 會改變 phenytoin 的血漿濃度，此外， Phenytoin 增加 Sodium Valproate 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

併用 Valproic acid 和 Topiramate 可能發生併有或不併有腦病變之高氨血症，應進行臨床及實驗室檢查，在開始治療的第一個月，若發生可疑症狀，應測定血中氨濃度。

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 的增加血壓的效果。

【懷孕與哺乳】（見【警語及注意事項】欄）依文獻記載

懷孕：

癲癇與抗癲癇藥物的危險性：

母親患有癲癇並服用抗癲癇藥物所生的小孩，據報告指出，畸形的比例是一般小孩（約 3％）的 2 至 3 倍。雖然在多種藥物的治療下，有報告指出畸形小孩數目有增加的趨勢，但是藥物治療和疾病對畸形的影響則尚未完全確立。常見畸形有唇顎裂及心血管方面的畸形。突然中斷抗癲癇的治療，會使母體的癲癇惡化，而且也會對胎兒有不好影響。

Sodium Valproate 的危險性：

動物方面：對小白鼠、大鼠及兔子有催畸性。

人類方面：服用 Valproate 的母親在懷孕前 3 個月所引起畸形的機率，並不會比服用其他抗癲癇藥物來得高。Sodium Valproate 較易引起神經管缺損：如脊髓膨出（Myelomeningocele）、脊髓裂（Spinabifida）……

等，發生率約為 1％。曾有臉部畸形（Facial Dysmorphia）的病歷被報告。亦有少數發生四肢方面畸形的病例被報告。這些畸形的發生率尚未清楚確立。

由以上資料得知：

—假如婦女準備懷孕，必須重新考量抗癲癇的治療方式。

—懷孕期間，若 Valproate 的抗癲癇治療有效的話，則不可中斷，建議採單一藥物治療，每日給予最低的有效劑量應分次使用，不過必須作特殊產前檢查，以便能檢測出可能發生的神經管缺損。

新生兒的危險性：

懷孕時母親服用 Sodium Valproate 曾有極少數的新生兒有出血的症狀，與 Phenobarbital 和其他有誘導酵素作用的藥物不同，此 Sodium Valproate 所引起的出血症狀可能和 Vitamin K 缺乏無關。在母親生產前，應測量母親的纖維蛋白原和凝血時間（aPPT：Activated Partial Thromboplastin Time），若測量之結果正常並不能排除新生兒之止血異常。

創傷性生產時可能會增加出血的危險。

新生兒應進行血小板計數、纖維蛋白原的血漿濃度、凝血時間（aPPT）檢測。

哺乳：Valproate 由乳汁中排除的量很低，濃度約是母親血中濃度的 1-10％之間。到目前為止，檢測初生兒的結果顯示，被哺乳的嬰兒就臨床上尚未發現任何影響。

【對開車及操作機器能力的影響】依文獻記載

應警告病人可能會有昏昏欲睡的危險，特別是在使用多種抗癲癇藥物治療或其他可能會加強昏昏欲睡症狀藥物併用治療時（請參考【藥物交互作用】欄）。

【不良反應】依文獻記載

—有極少數胰臟炎的病例被報告，須儘早停止治療，嚴重者可能造成死亡。

—肝功能異常

—催畸性

—有極少數病例引起可逆性帕金森氏症候群曾被報告過。

—有極少數病例發生辨識力異常的症狀，停藥後可恢復正常。

—精神混亂或癲癇發作：有一些病人使用 Sodium Valproate 治療時曾發生短暫昏迷（腦病變）的情形，這種現象可單獨發生或在治療時發作，在停止服藥或降低劑量後，情況就會改善。這些情形最常見於合併多種藥物治療時（特別是和 Phenobarbital 合用）或在突然增加 Valproate 的劑量後。

—在剛開始治療時，有些病人可能有消化方面的症狀（噁心、胃痛），但通常不需停藥，幾天後就會消失。

—偶爾有肝功能正常的高氨血症的病例被報告，特別容易發生在使用多種抗癲癇藥物治療的病人，應不至於導致停藥。高氨血症引起神經方面症狀亦曾被報告過，此神經方面的症狀可能逐漸惡化到昏迷，此時應做進一步檢查。

—暫時性以及與劑量有關的不良反應：掉頭髮、輕微顫抖和昏昏欲睡。

—和劑量相關的血小板缺乏症病例曾被報告過，一般由例行之血液檢查發現且無臨床上之影響。對於發生全身性血小板缺乏症的病人，若病人之癲癇和血小板濃度在可控制的狀況下，減低 Sodium Valproate 的濃度則血小板缺乏症大多可恢復。

—曾有報告指出，通常在無臨床症狀的情形下，病人有凝血纖維蛋白降低和出血時間延長的現象（可能因為 Sodium Valproate 有抑制血小板凝集作用的第二階段的作用所引起），特別在使用高劑量時容易發生上述現象。

—Valproate 可能引起皮膚反應，如紅疹。曾有極少數的 Lyell's 症候群、Stevens-Johnson 症候群、多形紅斑病例被報告過。

—極少數腎臟功能不良的病例曾被報告過。

—體重可能增加，月經停止及經期不規則。

—食慾改變：國內曾有厭食（Anorexia）之通報案件。

—高血氨症。

【過量】依文獻記載

急性的 Valproate 過量所引起的臨床症狀有昏睡、肌肉張力降低、反射減弱、縮腫、呼吸功能不良等。有少數因腦水腫導致顱內高血壓的病例亦曾被報告過。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。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。

【藥理特性】依文獻記載

Valproate 主要作用在中樞神經系統。動物及人體試驗已證實 Valproate 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。此假說可由服用 Valproate 後 Gamma-Aminobutyric Acid（GABA）濃度增加有關。

Valproate 會降低睡眠的 Intermediate Phase 同時增加 Slow Sleep。

Sodium Valproate 曾被報告過在某些體外試驗（In vitro Studies）可能會增進 HIV-1 的複製，然而此作用極輕微、不一致且和劑量無關，在人體並未發現類似作用。

【藥動學特性】依文獻記載

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快速變換的細胞外液。

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 40-50mg/L，一般有效之血清濃度為 40-100mg/L，若超過 200mg/L，應降低劑量。

- 口服給藥，血中濃度在 3-4 天內可達到穩定狀態。
- Vaproate 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氧化作用的代謝後，主要由尿液排除。
- Valproate 分子能夠被透析，但僅游離型（Free Form）藥物（約 10%）被排除。
- 不像其他抗癲癇藥物，由於沒有 Cytochrome 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及口服抗凝血劑代謝加速。
- 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。
 - 身體可用率相同。
- 最高血藥總濃度及游離血藥濃度（Cmax）皆較低（Cmax 約降低 25%，但在給藥後 4 到 14 小時可維持相當穩定的濃度），此最高血藥總濃度之降低使 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 2 次服用相同劑量，可使血中濃度的波動幅度減半。
- 劑量及血中濃度間的線性關係較佳（血藥總濃度及游離血藥濃度）。

【儲存條件】

儲存於 25°C 以下。

【包裝】

6-1000 錠塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

委託者：瑞安大藥廠股份有限公司
114 臺北市內湖區內湖路一段 392 號 11 樓之 1
製造廠：健喬信元醫藥生技股份有限公司
健喬廠 303 新竹縣湖口鄉中興村工業一路 6 號