

"信東" 帝帕克 持續藥效膜衣錠300毫克

Dipachro S.R. Film Coated Tablets 300mg

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。

【成分】

主成分：每錠含：

Sodium Valproate 199.8mg
Valproic Acid 87mg

主成分相當於Sodium Valproate 300mg

賦形劑：Ethyl Cellulose、Methacrylic Acid Copolymer、Polyethylene Oxide、Avicel 101、Adsolder 101、Colloid Silicon Dioxide、Stearic Acid、HPMC 606、Polyethylene Glycol 6000、Triethyl Citrate。

【藥理特性】

Valproate主要作用在中樞神經系統。動物藥理實驗已證實Sodium Valproate具有抗痙攣的作用。就人類而言，Sodium Valproate對許多種類型的癲癇也有效果，主要機轉可能與增加大腦中GABA的分泌有關。

【藥動學特性】

- Sodium Valproate之口服或靜脈注射給藥，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。
- 口服給藥，血中濃度很快達到穩定狀態(三至四天)。
- 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分子能被透析，但僅自由態(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不會增加本身的分解，也不會使其他藥物如口服避孕藥及口服抗凝血劑加速分解。
- 半衰期為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。
- Sodium 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。

- Sodium Valproate S. R. 性質：

持續釋放劑型(Sodium Valproate S. R.)在相同劑量下與腸衣錠劑型比較，特質如下：

- * 在投藥後沒有延遲時間。
- * 能廣泛地被吸收。
- * 相似的生體可用率。
- * 全部及自由態(free form)藥物的血中濃度(C_{max})皆較低(C_{max} 約降低25%，但在給藥後四到十四小時可維持相當穩定的濃度)，在最高濃度時，Valproic Acid的濃度在大腦有較規律和更均勻的分佈，繼之以每天二次服用相同劑量，可使血中濃度的波動幅度減半。
- * 劑量及血中濃度間的線性關係較佳(全部及自由態藥物部分)。

【適應症】

癲癇之大發作、小發作、混合型及顳葉癲癇、躁病。

【用法用量】

本藥須由醫師處方使用。

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，以期在一星期内達到最適當的劑量。
- 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，否則不應用於真生育能力或有懷孕可能之婦女。

【注意事項】

- 在接受Sodium Valproate治療前應先做肝功能測試(參考“禁忌欄”)，並在治療期前六個月內做定期監測，特別是高危險群的病人。
- 因為大部分抗癲癇藥物具有誘導肝臟酵素增加的作用，所以要注意Sodium Valproate和其他抗癲癇藥物之合用，特別是在治療初期階段，這些酵素是單獨、暫時性之增生，沒有任何臨床徵兆。這些病人應建議其做進一步的生化檢測(包括凝血速率)，給予適當之劑量調整及重複之生化檢驗。
- 三歲以下的孩童若接受Sodium Valproate治療，則建議採單一治療方式，但要注意病人是否為肝功能異常之高危險群，除非必要，否則並不建議使用Sodium Valproate治療，基於其肝毒性，應避免同時服用水楊酸類藥物(salicylates)。
- 治療、接受手術之前以及自發性出血時(參考“副作用欄”)建議做血液檢驗(包括血球數、血小板數、凝血時間和凝血試驗)。
- 腎功能不全之人，則要減低劑量，以防止Valproic Acid血中濃度的增加。
- 雖然在使用Sodium Valproate期間不必特別注意免疫功能的異常，但患有紅斑性狼瘡的病人，除非必要，否則不建議使用Sodium Valproate治療。
- 已有少數導致胰臟炎的報告，因此，曾有急性腹痛的病人，做手術前，則應做血中amylase的檢測。
- 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，或有其它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，否則不應用於真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。而對於有計劃懷孕的婦女，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。

【不良反應】

食慾改變 — 國內曾有厭食(Anorexia)之通報案件。

【禁忌】

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。
- 對急、慢性肝炎患者及有嚴重肝炎史者，特別是藥物引起的肝炎。
- 對Sodium Valproate過敏者。

【警語】

可能導致肝功能異常：

好發條件：已有因嚴重肝傷害而導致死亡之個案報告。患有嚴重發作症狀之嬰兒和三歲以下的兒童，特別是那些伴隨有腦部受傷、智能不足以及先天性代謝異常者，都屬於高危險群的病人，尤其是發生在多種抗癲癇治療之案例。三歲以上，發生機率便隨著年齡增長而明顯下降。大部分的案例中，此種肝傷害多發生在治療期的前六個月。

可能發生之症狀：

臨床症狀為早期診斷所必須。要特別注意發生黃疸之前有下述現象產生的病人，尤其是高危險群的病人(參考“好發條件”)。

*一般症狀：突發性的衰弱無力、厭食、嗜睡並伴隨反覆性嘔吐和腹痛。

*癲癇反覆發作。

要告知病人(或兒童病患的家屬)若發生任何此種症狀，應馬上告訴醫生，並且立即接受臨床檢驗和肝功能檢查。

檢測：

治療期前六個月應定期做肝功能檢測，在一般檢測項目中，能反應出蛋白合成功能，尤其是凝血速率，能明顯地反應出肝功能，若證實凝血速率確實過低，並伴有其他生化功能的異常時(凝血因子和纖維蛋白原的減少，或是膽紅素以及transaminases的增加)，則需停止Sodium Valproate的治療。因水楊酸類(salicylates)藥物和Sodium Valproate是經由同一個代謝途徑，為了小心起見，兩者不可同時使用。

【藥物交互作用】

Valproate對其他藥物的影響

- Imipramine抗憂鬱劑

Imipramine抗憂鬱劑可能會促使痙攣發作，故應進行臨床監測，必要時要增加抗癲癇藥物的劑量。

- Phenobarbital

Sodium Valproate會增加Phenobarbital之血中濃度(因抑制Phenobarbital之肝臟代謝)，並且導致鎮靜作用，特別是發生在孩童身上。因此，在合併治療期間前15天，應做臨床監測，若產生鎮靜作用，則立刻降低Phenobarbital之劑量，並適時測定Phenobarbital之血中濃度。

- Primidone

Sodium Valproate會增加Primidone之血中濃度，並加重副作用的產生(如鎮靜作用)，但長期治療下，此症狀會消失，因此在合併治療之初期，建議做臨床監測，並適時調整劑量。

- Phenytoin

Sodium Valproate會增加Phenytoin之血中濃度，並且增加Phenytoin在血中的自由態(free form)而導致中毒症狀(Valproic acid取代Phenytoin與蛋白結合，並降低Phenytoin在肝臟的代謝)，所以建議做臨床監測，並且要估算Phenytoin在血中自由態的比例。

其他藥物對Valproate的影響

真酵素誘發作用的抗癲癇藥物(包括Phenytoin、Phenobarbital和Carbamazepine)會降低Valproate的血中濃度，因此在合併治療時依其血中濃度需適當調整劑量。

具痙攣作用的Mefloquine會增加Valproic Acid的代謝，所以在合併使用時可能會有反覆發作的副作用。

當Valproate和高蛋白結合藥物(Aspirin)併用時，會增加Valproate之血中濃度。

和Cimetidine或Erythromycin同時使用也會造成Valproate之血中濃度增加(因降低肝臟代謝)。

其他交互作用

Valproate一般無酵素誘發作用，所以並不會降低女性荷爾蒙避孕藥的效能。與維生素K相關的抗凝血劑(Vitamin K dependent factor anticoagulants)併用時應作凝血速率(prothrombin rate)的監測。

【懷孕與哺乳】

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%)的二至三倍。雖然在多種藥物治療下，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的個別部分則尚未完全確定。常見畸形如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、大鼠及兔子有畸變性。

人類方面：服用Valproate的母親在懷孕前三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。只有極少數發生多重性畸形和臉部畸形的報告。這些畸形的好發率尚未清楚確定，不過Sodium Valproate較易引起神經管缺損：如脊髓膨出(Myelomeningocele)、脊髓裂(Spinabifida)……等，這些畸形都可以在出生前偵測出來，發生率約在1至2%之間。

由以上資料得知假如婦女準備懷孕，必需重新考量抗癲癇的治療方式，例如：可考慮補充葉酸。

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服用，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。

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】

沒有影響。

【副作用】

- 肝功能異常(參見“警告欄”)。

- 催畸性(參見“懷孕欄”)。

- 精神混亂或全身痙攣：使用Sodium Valproate治療，有一些病人曾發生昏迷的情形，這種現象可單獨發生或併有治療時發作機率升高的情形，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治療時(特別是和Phenobarbital併用)或在突然增加Valproate的劑量後。

- 在剛開始治療時，有些病人可能會有消化方面的不正常(噁心、胃痛)，但通常不需要停藥，幾天後就會消失。

- 暫時性以及與劑量有關的副作用：掉頭髮、輕微姿勢性顫抖、無肝功能測試變化之高血氨症。

- 報告曾指出，通常在特別高的劑量而沒有臨床徵狀下，就可能降低凝血纖維蛋白原的量和延長出血時間(Sodium Valproate可抑制血小板凝集作用的第二階段)。

- 貧血、白血球及血小板數目過低或全部血球皆減少。

- 胰臟炎，甚至造成死亡。

- 血管炎。

- 體重可能增加，月經停止及經期不規則。

- 發生可逆或不可逆的聽覺喪失，然而此現象發生之因果關係尚未確定。

【過量】

急性的Valproate過量所引起的臨床徵兆有昏迷、肌肉張力降低、反射減弱、縮瞳、呼吸功能不良等。

當血中Valproate濃度很高時，則會發生痙攣。

醫院對藥物過量的處理應包括：洗胃(在食入後十至十二小時內都是有效的)、滲透性利尿、心臟和呼吸系統監測。在非常危急的狀況下，則必須用透析或交換血的方式急救。

曾有案例是以Naloxone急救成功。

曾有因過量而致死的案例，不過通常都是可以急救的。

【保存條件】

本品需儲存於25°C以下，乾燥處所。

須置於小孩接觸不到之處。

【包裝】

2~1,000錠塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

衛署藥製字第057264號



信東生技股份有限公司
桃園市桃園區介壽路22號

54040590④