|  |
| --- |
| 含valproate相關成分藥品安全資訊風險溝通表 |
|  製表日期：112/10 |
| 藥品成分 | valproate sodium, divalproex sodium, valproic acid |
| 藥品名稱及許可證字號 | 衛生福利部核准含valproate相關成分(valproate sodium, divalproex sodium, valproic acid)藥品之許可證共31張。(詳見附件)查詢網址：<https://mcp.fda.gov.tw/> |
| 適應症 | 詳見附件。 |
| 藥理作用機轉 | Valproate主要作用在中樞神經系統。動物及人體試驗已證實該藥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gamma-aminobutyric acid (GABA) 濃度增加的假說最被廣為接受。 |
| 訊息緣由 | 歐洲藥品管理局EMA、瑞士Swissmedic、英國MHRA於2023年8月陸續針對母親受孕時，父親正使用含valproate相關成分藥品，或父親前三個月曾使用該等成分藥品，可能增加其孩童發生神經發育障礙 (neurodevelopmental disorders) 之風險發布安全資訊。網址：<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-review-data-paternal-exposure-valproate> <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/market-surveillance/health-professional-communication--hpc-/dhpc-valproat.html> <https://www.gov.uk/drug-safety-update/valproate-re-analysis-of-study-on-risks-in-children-of-men-taking-valproate>  |
| 藥品安全有關資訊分析及描述 | 1. Valproate相關成分藥品被核准用於治療癲癇和/或雙向情緒障礙症。一項分析來自丹麥、瑞典、挪威等北歐國家之登記資料庫數據之回溯性觀察型研究初步結果顯示，相較於使用抗癲癇藥品lamotrigine或levetiracetam，母親受孕時，父親正使用含valproate相關成分藥品，或父親前三個月曾使用該等成分藥品，可能增加其孩童（年齡範圍0至11歲）發生神經發育障礙之風險；然此研究具有幾項重大的研究結果解讀限制，且尚有錯誤的數據仍在重新分析中。
2. 歐洲藥品管理局EMA、瑞士Swissmedic及英國MHRA目前皆正在針對此潛在風險進行評估。
3. 瑞士Swissmedic已預防性修訂valproate相關成分藥品之仿單，於「警告及注意事項」、「懷孕、哺乳」等段落加刊前述風險之相關安全性資訊，並預計於仿單及病人用藥須知中新增加註育齡男性用藥之黑框警語。
4. 針對上述風險，歐洲藥品管理局EMA及英國MHRA已發布警訊，提醒男性病人不應在諮詢醫師前自行停藥，惟目前暫未採取其它風險管控措施，將待評估作業完成後再行公布。
 |
| 食品藥物管理署風險溝通說明 | * + **食品藥物管理署說明：**
1. 我國核准含valproate相關成分藥品許可證共31張，其中文仿單於「警語及注意事項」段落刊載「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」；於「特殊族群注意事項」段落刊載「懷孕：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」，**惟未刊載母親受孕時，父親正使用含valproate相關成分藥品，或父親前三個月曾使用該等成分藥品，可能會增加其孩童發生神經發育障礙風險之安全性資訊**。
2. 本署現正評估是否針對該成分藥品採取進一步風險管控措施。
	* **醫療人員應注意事項：**
3. 歐洲藥品管理局EMA、瑞士Swissmedic及英國MHRA正在評估含valproate相關成分藥品相關數據，包括一項回溯性觀察型研究，初步結果顯示，相較於使用lamotrigine或levetiracetam，母親受孕時，父親正使用含valproate相關成分藥品，或父親前三個月曾使用該等成分藥品，可能增加其孩童神經發育障礙的風險。
4. 此研究具有幾項重大的研究結果解讀限制，且尚有錯誤的數據仍在重新分析中，目前仍在進行全面性重新評估作業中，尚未有最終結論。
5. 建議對正在服用含valproate相關成分藥品的男性病人進行衛教，除非醫師建議否則不得自行停藥。
6. 女性於妊娠期間使用valproate相關成分藥品亦可能導致其孩童具有出生缺陷及神經發育障礙等重大傷害之風險，應持續遵循現行對於女性病人懷孕的預防性風險管理措施。
	* **病人應注意事項：**
7. 在尚未諮詢您的處方醫師之前，請勿自行停用含valproate相關成分藥品，或自行改變劑量；若您在沒有醫師的建議之下停藥，可能導致疾病的症狀惡化。
8. 母親受孕時，父親正使用含valproate相關成分藥品，或父親前三個月曾使用該等成分藥品，可能增加孩童神經發育障礙的風險；而女性於懷孕期間服用含valproate相關成分藥品，可能導致孩童發生出生缺陷及神經發育障礙的重大風險，故正值生育年齡之女性/男性病人，用藥前應諮詢專業醫療人員，並採行有效之避孕措施；如發現可能懷孕或計畫懷孕，請告知您的醫師，醫師將會重新評估對您的治療。
9. 若對於用藥有任何的疑問，請諮詢醫療人員。

醫療人員或病人懷疑因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心，並副知所屬廠商，藥物不良反應通報專線02-2396-0100，網站：<https://adr.fda.gov.tw>；衛生福利部食品藥物管理署獲知藥品安全訊息時，均會蒐集彙整相關資料進行評估，並對於新增之藥品風險採取對應之風險管控措施。 |

**附件、國內核准含valproate相關成分藥品(valproate sodium, divalproex sodium, valproic acid)許可證及適應症**

| **#** | **許可證字號** | **中文品名** | **英文品名** | **申請商名稱** | **適應症** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| VALPROATE SODIUM |
|  | 衛署藥製字第035962號 | 癲定液200毫克/毫升(威普洛特鈉) | VALPOTANE SOLUTION 200 MG/ML (SODIUM VALPROATE) | 永信藥品工業股份有限公司 | 癲癇之大發作、小發作混合血液型及顳葉癲癇。 |
|  | 衛署藥製字第045668號 | "十全"癲免腸溶錠 | VALNON E.C. TABLETS "S.C." | 十全實業股份有限公司 | 泛發或與局部癲癇症、兒童抽搐或兒童熱性抽搐、行為失常並伴有癲癇症者。 |
|  | 衛署藥製字第045856號 | "瑞安"必克癲腸溶錠200毫克 | VALPROTINE ENTERIC COATED TABLETS 200MG "PURZER" | 瑞安大藥廠股份有限公司 | 泛發性與局部癲癇症、兒童抽搐或兒童熱性抽搐、行為失常並伴有癲癇症者。 |
|  | 衛署藥製字第048161號 | "晟德" 癲別液200毫克/毫升(偉伯拉特鈉鹽) | Sodium Valproate Oral Solution 200mg/ml "Center" (Sodium Valproate) | 晟德大藥廠股份有限公司 | 癲癇之大發作、小發作混合血液型及顳葉癲癇。 |
|  | 衛署藥製字第048678號 | 息癲適液 | Hecalis Solution | 瑩碩生技醫藥股份有限公司 | 癲癇之大發作、小發作、混合血型及顳葉癲癇。 |
|  | 衛署藥製字第049743號 | 癲立平注射劑 100 毫克/毫升 | Depavent Injection 100mg/ml | 田上股份有限公司 | 無法以口服途徑控制之癲癇。 |
|  | 衛署藥製字第055266號 | 治顛膜衣錠 200 毫克 | Sodium Valproate F.C. Tablets 200mg“SUC” | 一成藥品股份有限公司 | 泛發性與局部癲癇症、兒童抽搐或兒童熱性抽搐、行為失常並伴有癲癇症者。 |
|  | 衛署藥輸字第014899號 | 帝拔癲腸溶錠 200 毫克 | DEPAKINE GASTRO-RESISTANT TABLET 200MG | 賽諾菲股份有限公司 | 泛發性與局部癲癇症、兒童抽搐或兒童熱性抽搐、行為失常並伴有癲癇症者。 |
|  | 衛署藥輸字第014902號 | 帝拔癲口服液 | DEPAKINE ORAL SOLUTION | 賽諾菲股份有限公司 | 癲癇之大發作、小發作混合血型及顳葉癲癇。 |
|  | 衛署藥輸字第018348號 | 康癲能糖漿50公絲/公撮 | CONVULEX SYRUP 50MG/ML | 吉富貿易有限公司 | 癲間之大發作，小發作，混合型及顳葉癲間。 |
|  | 衛署藥輸字第022395號 | 帝拔癲凍晶注射劑400公絲／小瓶 | DEPAKINE LYOPHILIZED INJECTION 400MG/VIAL | 賽諾菲股份有限公司 | 無法以口服途徑控制之癲癇。 |
|  | 衛部藥製字第058781號 | 癲安液200毫克/毫升 | Deproate Solution 200mg/mL | 榮民製藥股份有限公司 | 癲癇之大發作、小發作混合血液型及顳葉癲癇。 |
|  | 衛部藥輸字第027673號 | 安癲寧注射劑100毫克/毫升 | "Wockhardt" Valproate Sodium 100mg/mL Solution for injection or infusion | 奧孟亞股份有限公司 | 無法以口服途徑控制之癲癇。 |
| VALPROIC ACID |
|  | 衛署藥製字第047646號 | 癲茲愛軟膠囊300毫克 | Dinsia Soft Capsules 300mg | 盛雲藥品股份有限公司 | 癲癇之大發作、小發作、混合型及顳葉癲癇。躁症或急性躁期之躁鬱症之治療。偏頭痛之預防。 |
|  | 衛署藥輸字第016898號 | 康癲能軟膠囊300公絲 | CONVULEX 300MG CAPSULES | 吉富貿易有限公司 | 癲癇之大發作、小發作、混合型及顳葉癲癇。躁症或急性躁期之躁鬱症之治療。偏頭痛之預防。 |
|  | 衛署藥輸字第016904號 | 康癲能軟膠囊150公絲 | Convulex 150mg Capsules | 吉富貿易有限公司 | 癲癇之大發作、小發作、混合型及顳葉癲癇。躁症或急性躁期之躁鬱症之治療。偏頭痛之預防。 |
|  | 衛署藥輸字第016998號 | 康癲能軟膠囊500毫克 | CONVULEX 500MG CAPSULES | 吉富貿易有限公司 | 癲癇症及其他癲癇伴隨之性格行動障害。躁症或急性躁期之躁鬱症之治療。偏頭痛之預防。 |
| VALPROIC ACID, VALPROATE SODIUM |
|  | 衛署藥製字第046524號 | "信東"帝帕克持續藥效膜衣錠500毫克 | DIPACHRO S.R. FILM COATED TABLETS 500MG | 信東生技股份有限公司 | 癲癇之大發作、小發作、混合性及顳葉癲癇、躁病。 |
|  | 衛署藥製字第047553號 | "瑞安"癲必停持續性藥效膜衣錠500毫克 | Depatec 500 mg Film.Coated.Tablets"Purzer" | 瑞安大藥廠股份有限公司 | 癲癇之大發作、小發作、混合型及顳葉癲癇、躁病。 |
|  | 衛署藥製字第048878號 | 妥撫癲持續性藥效膜衣錠 500毫克 | Vakin Chrono Film Coated Tablets 500 mg | 瑩碩生技醫藥股份有限公司 | 癲癇之大發作、小發作、混合型及顳葉癲癇；躁病。 |
|  | 衛署藥製字第057264號 | "信東"帝帕克持續藥效膜衣錠 300毫克 | Dipachro S.R. Film Coated Tablets 300mg | 信東生技股份有限公司 | 癲癇之大發作、小發作、混合型及顳葉癲癇、躁病。 |
|  | 衛署藥輸字第022008號 | 帝拔癲持續性藥效膜衣錠 500 毫克 | DEPAKINE CHRONO 500MG FILM COATED TABLETS | 賽諾菲股份有限公司 | 癲癇之大發作、小發作、混合型及顳葉癲癇，躁病。 |
|  | 衛部藥製字第058029號 | 靜癲持續性藥效膜衣錠500毫克 | Gitent SR F.C. Tablets 500mg | 健喬信元醫藥生技股份有限公司 | 癲癇之大發作、小發作、混合型及顳葉癲癇；躁病。 |
| DIVALPROEX SODIUM |
|  | 衛署藥製字第049145號 | 〝美時〞樂舒平長效緩釋錠 500 毫克 | Laxymig ER Tablets 500 mg "LOTUS" | 美時化學製藥股份有限公司 | 癲癇之大發作、小發作、混合型及顳葉癲癇，躁病，偏頭痛之預防。 |
|  | 衛署藥製字第055547號 | “十全”癲滅腸溶膜衣錠 500 毫克 | Divaprodium E.C. Tablets 500mg“SC” | 十全實業股份有限公司 | 雙極性疾患之躁症發作、癲癇小發作、大發作混合型、偏頭痛之預防。 |
|  | 衛署藥製字第055582號 | “安成”代弗緒持續性釋放錠 500 毫克 | Divoshot Extended-Release Tablets 500 mg “TWi” | 安成國際藥業股份有限公司 | 癲癇之大發作、小發作、混合型及顳葉癲癇，躁病。 |
|  | 衛署藥製字第056773號 | "十全"癲滅腸溶膜衣錠250毫克 | Divaprodium E.C. Tablets 250mg "SC" | 十全實業股份有限公司 | 躁症、癲癇小發作、大發作混合型、偏頭痛之預防。 |
|  | 衛署藥製字第057737號 | "安成"代弗緒持續性釋放錠 250 毫克 | Divoshot Extended-Release Tablets 250 mg "TWi" | 安成國際藥業股份有限公司 | 癲癇之大發作、小發作、混和型及顳葉癲癇，躁病。 |
|  | 衛署藥輸字第024464號 | 安保癲安腸溶錠250毫克 | APO-DIVALPROEX 250MG | 鴻汶醫藥實業有限公司 | 躁病、癲癇小發作、大發作混合型、偏頭痛之預防。 |
|  | 衛署藥輸字第024601號 | 安保癲安腸溶膜衣錠 500毫克 | Apo-Divalproex Tablets 500mg | 鴻汶醫藥實業有限公司 | 雙極性疾患之躁症發作、癲癇小發作、大發作混合型、偏頭痛之預防。 |
| VALPROIC ACID, DIVALPROEX SODIUM |
|  | 衛署藥製字第047925號 | 抑癲腸溶錠250毫克 | DIVODIUM (DIVALPROEX SODIUM) ENTERIC-COATED TABLETS 250MG | 安成國際藥業股份有限公司 | 躁病、癲癇小發作、大發作混合型、偏頭痛之預防。 |