

Valproate 相關成分藥品安全資訊風險溝通表

製表日期：106/10

藥品成分	Valproate (包括 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 相關成分藥品製劑許可證共 35 張。查詢網址： http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx
適應症	癲癇大發作、小發作、混合型及顫葉癲癇。躁症或急性躁期之躁鬱症之治療。偏頭痛之預防。
藥理作用機轉	提升腦內抑制性物質GABA的濃度，進而抑制神經傳導物質的釋放並降低突觸後神經元之作用。
訊息緣由	歐洲醫藥管理局（EMA）近期將重新衡量 valproate 相關成分藥品用於懷孕及育齡婦女之安全性及目前風險管控措施之成效，以評估是否需採取更進一步之作為。EMA 網址： http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related_substances/human_referral_prac_000066.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
藥品安全有關資訊 分析及描述	EMA 於 2014 年經評估認為母體孕期暴露於 valproate 相關成分藥品的嬰孩有發生畸胎或發展異常等風險，故採取加強警語及限縮使用等風險管理措施。現法國醫藥監管單位（ANSM）請 EMA 評估目前風險管理措施的成效，並衡量是否需採取更進一步之作為。
食品藥物管理署 風險溝通說明	◎ 食品藥物管理署說明： - 我國已於 102 年重新評估 valproate 相關成分藥品使用於孕婦之臨床效益及風險，並於 102 年 9 月 24 日以部授食字第 1021450909A 號公告再評估結果，包括限縮該成分藥品之使用，禁止使用於懷孕婦女偏頭痛之預防，於其他適應症的懷孕婦女，亦僅限用於無法使用其他藥物治療之情形，並要求中文仿單加刊有關先天性畸形風險之相關警語及注意事項，以提醒民眾及醫療人員注意。 - 本署將評估我國現行風險管控措施之成效，以評估是否須採取更進一步之作為。 ◎ 醫療人員應注意事項： - Valproate 相關成分藥品使用於孕婦，可能會導致重大先天性畸形，特別是神經管畸形，且可能會導致胎兒智商下降。 - Valproate 相關成分藥品禁止使用於懷孕婦女偏頭痛之預防，於其他適應症的懷孕婦女，亦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情形，且處方藥品前應詳細告知病人於懷孕期間使用該藥品的相關風險。

3. 醫師處方該類成分藥品於正值生育年齡之女性病人前，應確定病人並未懷孕，並告知在用藥期間應有效避孕。
4. 對於有計劃懷孕的婦女，應告知使用該藥品之風險與治療效益，並考慮使用其他替代療法。
5. 對於使用該藥之女性病人及進入青春期的女童，須定期追蹤治療情形，並評估使用該藥之臨床效益。

◎ 用藥病人應注意事項：

1. 未與醫師諮詢前，請勿自行停用 valproate 相關成分藥品，以避免造成對您或胎兒之傷害。
2. 正值生育年齡之女性病人，應諮詢專業醫療人員，採行有效之避孕措施。如發現可能懷孕或計畫懷孕，請立即告知您的醫師。您的醫師將會重新評估對您的治療。
3. 如您對您的治療計畫或避孕措施有疑問，請諮詢您的醫師或藥師。

- ◎ 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。

檔 號：

保存年限：

中華民國醫師公會全國聯合會 函

地址：10688台北市安和路一段29號9樓

承辦人：甘莉莉

電話：(02)2752-7286#134

傳真：(02)2771-8392

電子信箱：kan@tma.tw

受文者：各縣市醫師公會

發文日期：中華民國102年10月3日

發文字號：全醫聯字第1020001503號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：如文

主旨：轉知衛生福利部102年9月24日部授食字第1021450909A號公告含valproate相關成分(valproate sodium, divalproex sodium, valproic acid)藥品仿單修訂相關事宜(如附件)，請查照。

說明：

一、依衛生福利部102年9月24日部授食字第1021450909B號函副本辦理。

二、旨揭成分藥品，經該部彙集國內、外相關資料及臨床相關文獻報告進行整體性評估，評估結果為：

(一)Valproate相關成分(valproate sodium, divalproex sodium, valproic acid)且適應症未含「偏頭痛之預防」之藥品，其中文仿單刊載事項如公告附件1。

(二)Valproate相關成分(valproate sodium, divalproex sodium, valproic acid)且適應症含「偏頭痛之預防」之藥品，其中文仿單刊載事項如公告附件2。

三、本訊息刊登台灣醫界雜誌及本會網站。

正本：各縣市醫師公會

副本：

中華民國醫師公會
全國聯合會校對章

理事長 蘇清冰

第1頁 共1頁

彰化縣醫師公會	
收文日期	102.10.-7
收文字號	彰醫字第 1133 號

如左
蘇清冰
撥公布網站
張明

蕃垣都

副本

2330	102.9.28	100
------	----------	-----

檔 號：

保存年限：

衛生福利部 函

1503

機關地址：10341 臺北市塔城街36號

傳 真：27877498

聯絡人及電話：吳幸樺 27877415

電子郵件信箱：hsinghua@fda.gov.tw

10688

台北市大安區安和路一段29號9樓

受文者：中華民國醫師公會全國聯合會

發文日期：中華民國102年9月24日

發文字號：部授食字第1021450909B號

速別：

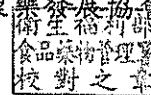
密等及解密條件或保密期限：

附件：公告影本(含附件)乙份。

主旨：檢送本部「含valproate相關成分(valproate sodium, divalproex sodium, valproic acid)藥品仿單修訂相關事宜」公告影本乙份，請 查照。

正本：賽諾菲股份有限公司、瑪科隆股份有限公司、安成國際藥業股份有限公司、吉富貿易有限公司、美時化學製藥股份有限公司、十全實業股份有限公司、鴻汶醫藥實業有限公司、一成藥品股份有限公司、永信藥品工業股份有限公司、田上股份有限公司、信東生技股份有限公司、晟德大藥廠股份有限公司、海喬國際股份有限公司、瑞安大藥廠股份有限公司、萬菱藥品科技股份有限公司、瑩碩生技醫藥股份有限公司

副本：中華民國醫師公會全國聯合會、中華民國藥師公會全國聯合會、中華民國藥劑生公會全國聯合會、台灣醫院協會、台灣社區醫院協會、中華民國基層醫療協會、財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會、社團法人台灣臨床藥學會、財團法人醫藥品查驗中心、台灣藥物臨床研究協會、台灣製藥工業同業公會、台北市西藥代理商業同業公會、中華民國西藥代理商業同業公會、中華民國藥品行銷暨管理協會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國製藥發展協會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、中華民國學名藥協會

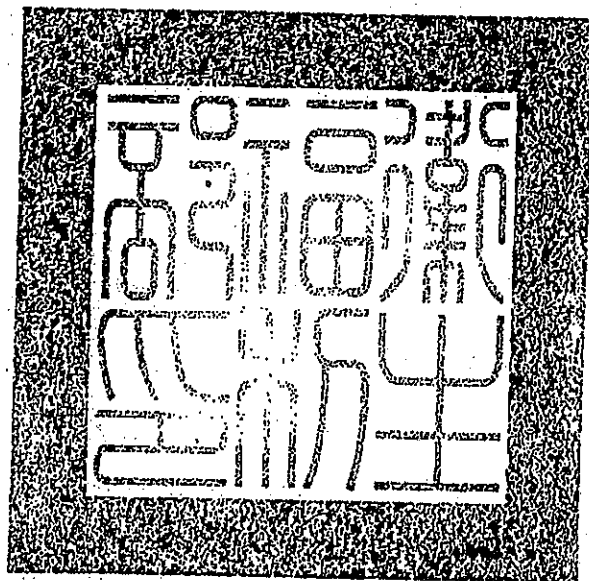


部長邱文達 出國
次長林 奏 延 代行

本案依分層負責規定
授權組室主管決行

衛生福利部 公告

發文日期：中華民國102年9月24日
發文字號：部授食字第1021450909A號
附件：



主旨：含valproate相關成分(valproate sodium, divalproex sodium, valproic acid)藥品仿單修訂相關事宜。

依據：藥事法第48條。

公告事項：

一、旨揭成分藥品，經本部彙集國內、外相關資料及臨床相關文獻報告進行整體性評估，評估結果為：

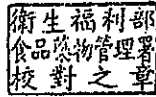
(一)Valproate相關成分(valproate sodium, divalproex sodium, valproic acid)且適應症未含「偏頭痛之預防」之藥品，其中文仿單刊載事項如附件1。

(二)Valproate相關成分(valproate sodium, divalproex sodium, valproic acid)且適應症含「偏頭痛之預防」之藥品，其中文仿單刊載事項如附件2

二、持有前述藥品許可證之廠商，應依本公告事項加刊仿單，於102年10月31日前將變更後仿單電子檔(PDF檔)函

送本部食品藥物管理署，如擬同時加刊其他內容，亦請
於前述期限前提出中文仿單變更之申請(毋需繳交規費)。
逾期未辦理者，依藥事法第48條相關規定處辦。

副本：本部食品藥物管理署藥品組



部長邱文達出國
次長林奏延代行

本案依分層負責規定
授權組室主管決行

附件1

- 一、粗體字加框警語(**Boxed warning**)於仿單起始刊載：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。
- 二、「用法用量」欄位刊載：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。
- 三、「警語及注意事項」欄位刊載：
 - (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：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。
 - (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。
 - (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。

- (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膳食補充葉酸。

附件2

- 一、粗體字加框警語(**Boxed warning**)於仿單起始刊載：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，因此，本品禁用於懷孕婦女偏頭痛之預防，且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。
- 二、「適應症」之「偏頭痛之預防」欄位刊載：於國外進行之臨床試驗，結果並不完全一致，有些顯示本品具有預防偏頭痛之效果，有些則無。在我國所執行之臨床試驗，無法支持 valproic acid 對於我國之偏頭痛患者有預防發作之效果（詳請參見”臨床試驗乙節”）。
- 三、「用法用量」欄位刊載：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。並禁用於預防懷孕婦女之偏頭痛。
- 四、「用法用量」之「偏頭痛之預防」欄位刊載：每日一次，每次 500 mg。有些病患可能需用到每天 1000 mg。然而國內臨床試驗，未能顯示確切之「療效-劑量」相關性（亦即使用較高劑量，未必有較佳之療效）。
- 五、「禁忌症」欄位刊載：懷孕婦女偏頭痛之預防。
- 六、「警語及注意事項」欄位刊載：
 - （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：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」。
 - （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。故本品禁用於懷孕婦女偏頭痛之預防。且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。

(三) 考量使用本品可能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)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膳食補充葉酸。

七、「特殊族群」之「懷孕婦女」欄位刊載：

- (一) 預防懷孕婦女偏頭痛之懷孕用藥分級(Pregnancy Category)：X。
- (二) 考量使用本品可能有造成孩童智商降低、神經管缺陷及其他致命性的不良反應風險，且該等風險可能發生於懷孕早期，故除非必要使用，否則本品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。
- (三) 本品禁用於懷孕婦女偏頭痛之預防。且對於有生育能力或有計畫懷孕之女性皆不應使用本品。

八、「臨床試驗」欄位刊載：

於國外進行之臨床試驗，有些顯示用藥組可達到與控制組具統計上顯著之差異，然其 effect size 不大；有些則無法顯示兩組間有顯著之療效差異。於我國所執行之臨床試驗無法支持 valproic acid 對於我國之偏頭痛患者有

預防發作之效果。

一項於國外進行之隨機分配，雙盲對照臨床試驗，收錄有 107 位受試者。用藥組有 70 人，placebo 組則有 37 人。收錄之偏頭痛之患者必須在收錄前之三個月，每個月至少有兩次發作，且不能是已經使用過兩種預防性治療而皆無效者。沒有頭痛之偏頭痛，或是伴有每月發作達 15 天以上之緊張性頭痛之患者，則皆在排除之列。經 4 週之劑量調整期將最低血中藥物濃度調至約 70-120 mg/L 後，再持續治療 8 週。結果用藥組之平均用藥是 1087mg/day，平均血中濃度是 66 mg/L。而用藥組及控制組之每 4 週頭痛次數，分別降至 3.5 及 5.7 次($P < 0.05$ ，基礎值大約皆為 6 次)。

一項於國外進行之隨機分配，雙盲對照臨床試驗，收錄有 237 位受試者。用藥組有 122 人，placebo 組則有 115 人。收錄之偏頭痛患者與前一試驗大致相若，但將上述之排除已經使用過兩種預防性治療而皆無效者，改為排除已使用過 valproic acid 者。結果在 12 週之治療後，用藥組及控制組之每 4 週頭痛次數，分別降低 1.2 及 0.6 次($P < 0.05$ ，基礎值大約皆為 4.2 次)。

一項於國外進行之隨機分配，雙盲對照臨床試驗，收錄有 176 位受試者。用藥組共分 3 個劑量(500，1000，及 1500 mg/day，所得之平均血中濃度各為 39.6，62.5，及 72.5 mg/L)。最後結果可見控制組與上述 3 個用藥次分組之每 4 週頭痛次數，分別為 4.5、3.3、3.0、及 3.3 次。顯示 valproic acid 之預防偏頭痛之作用，似乎不具有顯著之劑量相關性(500-1500 mg/day，或血中濃度 39.6-72.5mg/L)。而且與上述 237 位受試者之臨床試驗結果相似的是，其預防偏頭痛發作之 effect size 並不大(依據這兩個試驗結果，使用 valproic acid 後，其每 4 週之頭痛次數，約只比使用 placebo 者減少 0.6-1.2 次)。

一項於國內進行之隨機分配，雙盲對照臨床試驗，收錄 74 位受試者。有 35 位接受 LaxymigER 500 mg，一天一次的治療；有 39 位接受安慰劑治療。收錄之偏頭痛患者必須在收錄前之 3 個月，每個月至少有 2 次發作；排除已經使用過三種以上偏頭痛預防性治療藥物無效者、曾使用過 valproic acid 者以及每個月發作達 15 天以上之頭痛患者。偏頭痛發作之基礎值在用藥組為每個月 2.79 次，控制組為 3.37 次，經過 12 週的治療後，偏頭痛發作之次數在用藥組與控制組分別為每個月 1.54 次與 1.86 次；與基礎值相比，平均每個月減少的次數在用藥組為 1.25 次，控制組為 1.51 次 ($P > 0.05$)。此一結果，可能因試驗樣本數未經統計正式計算，其結果

僅顯示用藥組偏頭痛發作次數有減少之趨勢，但未達統計上顯著，本試驗結果無法支持 valproic acid 預防國人偏頭痛之預防療效。

10 March 2017
EMA/144306/2017

New review of valproate use in pregnancy and women of childbearing age

EMA to consider if risks of these medicines require further restrictions of use

The European Medicines Agency (EMA) has started a review looking at the use of valproate-containing medicines in the treatment of women and girls who are pregnant or of childbearing age. These medicines are approved nationally in the EU to treat epilepsy, bipolar disorder and in some countries, migraine, and have been previously reviewed by the Agency.

An EMA review in 2014¹ resulted in measures to strengthen the warnings and restrictions on the use of valproate medicines in women and girls, due to the risk of malformations and developmental problems in babies who are exposed to valproate in the womb. Although sometimes there may be no alternative to using valproate, these measures aimed to ensure that patients are aware of the risks of doing so, and that they take valproate only when clearly necessary. The 2014 review also recommended studies at EU level to measure how effective the proposed measures were.

Some EU member states have since carried out additional assessments of the impact of the measures at national level and concerns have been raised about how effective the measures have been in increasing awareness and reducing valproate use appropriately in its various indications. The French medicines regulator, ANSM, therefore asked EMA to review the effectiveness of the measures and to consider whether further EU-wide action should be recommended to minimise the risks in women who are pregnant or of childbearing age.

EMA's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) will examine the available evidence and will consult with relevant stakeholder groups. This will include holding a public hearing about their concerns. While the review is ongoing, patients prescribed valproate who have any concerns about their medication should discuss them with their healthcare professionals.

More about the medicine

Valproate medicines are used to treat epilepsy and bipolar disorder. In some EU Member States they are also authorised to prevent migraine headaches.

¹http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related_substances/human_referral_prac_000032.jsp&mid=WCOb01ac05805c516f

The active ingredient in these medicines may be valproic acid, magnesium valproate, sodium valproate, valproate semisodium or valpromide.

Valproate medicines have been authorised via national procedures in all EU Member States and in Norway and Iceland. They are marketed under several brand names including: Absenor, Convival Chrono, Convulex, Delepsine, Depakin, Depakine, Depakote, Depamag, Depamide, Deprakine, Diplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival, Ergenyl, Espa-Valept, Hexaquin, Kentlim, Leptilan, Micropakine L.P., Orfiril, Petilin, Valepil, Valhel PR, Valpal, Valpro and Valprolek.

More about the procedure

The review of valproate was initiated on 9 March 2017 at the request of the French medicines regulator ANSM, under [Article 31 of Directive 2001/83/EC](#).

The review will be carried out by the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), the Committee responsible for the evaluation of safety issues for human medicines, which will make a set of recommendations. The PRAC recommendations will then be sent to Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh), which will adopt a position. The CMDh is a body representing EU Member States as well as Iceland, Liechtenstein and Norway. It is responsible for ensuring harmonised safety standards for medicines authorised via national procedures across the EU.

Contact our press officer

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu