

救癲易® 膜衣錠 500 公絲

Sabril® Film-Coated Tablets 500mg

衛署藥輸字第 021847 號

本藥須由醫師處方使用

[組成]

每顆膜衣錠含有 500 公絲的 Vigabatrin。

白色至灰白色、橢圓形、雙凸錠劑，在一側有一道刻痕，另一側則印有「SABRIL」。刻痕是在吞嚥整顆錠劑有困難時，讓病人能夠剝半便於吞服，不是用於將藥錠等分為一半的劑量。

賦形劑：Povidone, Microcrystalline cellulose, Magnesium stearate, Sodium starch glycolate, Opadry white OY-S-7298.

[適應症]

抗癲癇之輔助療法。

說明：與其他抗癲癇藥併用，治療具有或無續發全身性(with or without Secondary generalization)頑強性部分癲癇(resistant partial epilepsy)病人，並使用過其他之合併藥物，經證實不適當或無法忍受者。

[用量與用法]

SABRIL 處方之開立，僅限於癲癇、神經或兒童神經之專科醫師。治療後之追蹤，亦應在癲癇、神經或兒童神經專科醫師之監視下。

SABRIL 為飯前或飯後服用之口服劑型，每日一或二次，以半杯水吞服。服用過一段適當時間後，若癲癇之控制於臨床上並無明顯改善時，應停止使用 Vigabatrin，其停用應採漸進式，且於嚴密之醫護監視下。

由於怕會哽住，本品不適用於 6 歲以下之孩童使用。

成人：

通常於每日 2-3 公克之劑量範圍內可以見到最佳療效。

起始劑量之給予，應以本品每日 1 公克之劑量，添加於目前已服用之抗癲癇藥物中，再依據臨床反應及耐藥性以每週增加 0.5 公克之劑量調整之。

每日之最高劑量為 3 公克。

血漿濃度與療效之間並無直接之關聯性。藥品作用時間是看 GABA 轉胺酵素之再合成之速率而定，而非以血漿中藥品之濃度而定（見「性質」及「藥物動力學性質」欄）。

孩童：

孩童之建議起始劑量為每日以每公斤體重服用本品 40 公絲，依據體重之維持劑量建議如下：

體 重	每日劑量
10 - 15 公斤	0.5 - 1 克/天
15 - 30 公斤	1 - 1.5 克/天
30 - 50 公斤	1.5 - 3 克/天
>50 公斤	2 - 3 克/天

每一類別之最高建議劑量不應超過每日劑量上限。

老年人或腎功能不全者之病人：

由於 vigabatrin 經由腎臟途徑排除，故老年人及肌酸酐清除率每分鐘低於 60 ml 之病人，使用本品時應特別小心。應考慮調整劑量或服用次數。該類病人對較低之維持劑量就可能產生有反應。應注意如鎮靜作用或精神混亂等不良副作用之產生（見「警語與注意事項」及「副作用」）。

[禁忌症]

對 vigabatrin 或本品內含之任一賦形劑過敏者。

[警告與注意事項]

Sabril 不應以單獨治療(monotherapy)方式給藥。

報告指出，服用 vigabatrin 之病人產生視野障礙(visual field defects)之發生率頗高（約 1/3）。在一項開放性臨床研究中所判定的視野障

礙(VFD)發生率列於[性質]欄。通常於服用數月至數年後發生。視野障礙之程度可能是顯著的，大部分由視野測定法(perimetry)確定視野障礙之病人並沒有臨床徵兆。因此該副作用僅能於 9 歲以上之病人，由全身性視野測定法來檢測出來。

視網膜電圖測定法(Electroretinography)對於視野障礙之檢測可能有用（見「視野障礙」），惟應限於無法以視野測定法檢測之成人或年幼者。

由目前已有的資料得知，由 vigabatrin 造成視野障礙是不可逆的，即使停藥，也無法恢復。停止治療後仍無法排除視野障礙的惡化。因此，本品僅能在小心評估其與其他治療方法之間之利益與風險後方能使用。

對於臨床上已有視野障礙之病人不建議使用 vigabatrin。病人於開始接受治療時，及每隔一段時間應作全身性的篩檢檢查以檢測是否有視野障礙副作用之發生，治療期間應每六個月持續視力檢查（見「視野障礙」）。

[視野障礙 (Visual Field Defects, VFD)]

根據現有資料，一般症狀是雙眼的視野向中心緊縮，一般而言向鼻集中(nasally)比向兩旁(temporally)明顯。中央視野偏心率（30°C 以內），常見 annular nasal defect。嚴重案例可能歸類為視野狹窄症 tunnel vision 然而服用 vigabatrin 而引起視野障礙之病人，有輕微及重度之不同程度。嚴重者有可能會使視力喪失。

大部分由視野測試法確認視力有問題的病人，甚至是有嚴重問題時，先前並未有任何臨床徵兆。現有資料認為視野障礙是不可逆的，即使於停用 vigabatrin 後仍不能恢復。停止治療後仍無法排除視野障礙的惡化。

發生率調查所匯整之數據得知，1/3 服用 vigabatrin 之病人可能產生視野障礙。男性之發生率可能比女生高。在一項開放性臨床研究中觀察到的視野障礙(VFD)發生率列於[性質]欄。該研究顯示視野障礙風險可能與 vigabatrin 暴露程度 - 每日劑量（從 1 公克到高於 3 公克）以及治療時間長短（前 3 年發生率最高）有關。

所以病人於開始接受 vigabatrin 治療前應請教眼科醫師並作視力檢查。

於治療前及於治療期間每 6 個月必須使用標準化的靜態視野測定法（Humphrey 或 Octopus）或動態視野測定法(Goldman)，作適當的視野測試（視野測定法）。

與 vigabatrin 有關之視野障礙的檢定較常使用靜態視野測定法。

視網膜電圖測定法僅適用於無法使用視野測定法之成人。根據現有的資料，視網膜電圖上首次 oscillatory potential 及 30Hz flicker 之反應可能有 vigabatrin 相關之視野障礙。該反應較為遲緩且低於正常值。而於無視野障礙之病人其反應之數值則不變。應給予病人及照護者詳細說明使用 vigabatrin 治療期間發生視野不全之意義及發生頻率。應指示病人要告知任何新的視力問題及症狀，因這些可能與視野受限有關。若發生視力症狀，應將病人轉介到眼科醫生。若於後續追蹤時發現視野受限時，應考慮漸漸停用 vigabatrin。若決定繼續接受治療，應考慮增加追蹤（視野測定法）頻率以檢測進展或視力威脅性之不足。

[視敏度]

視網膜疾病，視野模糊，視神經萎縮或視神經炎可能造成視敏度的

減少（見「副作用」）。眼科諮商時，視敏度應被評估。

Vigabatrin 不應與其他有視網膜毒性藥物併用。

[孩童]

視野測定法較不可能使用於 9 歲以下之生長年齡。於孩童，必須非常小心地評估治療的風險性與助益性。

目前對無法使用標準化視野測定法之孩童仍沒有確立之方法用來診斷或排除視野不全。

視網膜電圖描記術(Electroretinography)可能用得上，但僅能用於 3 歲以下之孩童。

[神經及精神狀況]

以動物安全性研究的結果（見「前臨床安全性資料」），建議使用 vigabatrin 之病人應密切注意其神經功能之副作用。

鮮有報告：剛服用 vigabatrin 不久，有腦部症狀如明顯鎮靜作用、對外界之反應減低及與腦波圖上非專一性慢波活動力有關之精神混亂。

這些反應發生之因素包括使用高於推薦之起始劑量，劑量調整得比所推薦的還快，及腎衰竭。這些作用經降低劑量或停用 vigabatrin 後即消失（見「副作用」）。

如同其他抗癲癇藥，有些病人之癲癇發作次數會增加，或發生新型態的癲癇發作（見「副作用」）。這些現象也可能是過量，同時服用其他抗癲癇藥血漿濃度降低或一種非常規作用的結果。

如同其他抗癲癇藥，突然停藥可能會有反彈性的癲癇發作。若病人藥停止 vigabatrin 治療，建議應於 2-4 週之期間漸漸減少劑量。

有精神疾病史，抑鬱或行為問題之病人使用 vigabatrin 應小心。使用 vigabatrin 治療時曾有精神反應（如精神激昂、抑鬱、想法異常、妄想痴呆反應）。這些反應發生於有或無精神病史病人，並且 vigabatrin 劑量減少或漸漸停用後隨即消失。

曾有腦部 MRI 檢測異常的報告，尤其是接受高劑量 vigabatrin 治療的嬰幼兒，目前仍未知其臨床上代表的意義。此外，也有髓鞘內水腫(intramyelinic edema, IME)的案例報導，特別是在接受嬰兒痙攣症治療的嬰兒中（見「副作用」）。

曾有嬰幼兒肌張力不全症(dystonia)、運動困難(dyskinesia)、張力亢進(hypertonia)等運動異常的報告。應依個別病人的狀況評估 vigabatrin 的療效/安全性，若在 vigabatrin 治療期間觀察到新的運動異常，應考慮減少使用劑量或逐漸停止用藥。

[自殺風險]

在接受抗癲癇藥物治療各種適應症的病人中，曾有自殺意念和行為的報告。一項針對隨機分配、安慰劑對照的抗癲癇藥物試驗的整合分析(meta-analysis)顯示自殺意念和行為風險些微提高。該風險的成因目前未知，根據現有的資料，無法排除 vigabatrin 增加此風險的可能性。

因此，應嚴密監測病人是否出現任何自殺意念或行為的徵兆，並考慮進行適當的治療。若出現自殺意念和行為的徵兆，應建議病人（和其照護者）尋求醫療協助。

[老年及腎功能不全之病人]

由於 vigabatrin 是經由腎臟排除，肌胺酸酐清除率每分鐘低於 60ml

之病人及老年人應留意。應密切注意這類病人如鎮靜作用及精神混亂等副作用（見「用法用量」）。

併用 vigabatrin 及 clonazepam 可能會使鎮靜作用增強或導致嗜睡昏迷，須審慎評估併用的必要性。

[藥物及其它形式之交互作用]

由於 vigabatrin 不經代謝，不與蛋白質結合，且也不是肝臟 Cytochrome P450 藥物代謝酵素之誘導劑，因此不太可能與其他藥物有交互作用。但是，於一臨床試驗中發現 Phenytoin 之血漿濃度漸漸減少 16%-33%。目前仍不知道這種交互作用真正的原因，但於大部分的案例，它並不具臨床上的意義。

於臨床試驗中，也都會監測 carbamazepine，phenobarbitone 及 sodium valproate 之血漿濃度，且發現沒有臨床上的交互作用。

併用 vigabatrin 及 clonazepam 可能會使鎮靜作用增強或導致嗜睡昏迷。

Primidone – 未觀察到具臨床意義的交互作用。

Vigabatrin 也會使 alanine aminotransferase (ALT)測量到的血漿活性降低，且使 aspartate aminotransferase (AST)減少到某個程度。報告指出其對 ALT 具有 30%至 100%不等程度之抑制。所以對於 vigabatrin 之病人，其肝功能檢查定量上可能不太可靠（見「副作用」）。Vigabatrin 可能會使尿中胺基酸的量增加，而可能導致成為某種稀有基因性代謝異常（如，alpha amino adipic aciduria）之假陽性反應。

[懷孕與授乳]

尚未有針對懷孕婦女使用 vigabatrin 所設計的適當且控制良好的臨床研究。只有在絕對必要時，才能於懷孕期間使用 vigabatrin。

根據有限的個案、曾接觸到 vigabatrin 的懷孕母親的自發性報告案例，使用 vigabatrin 治療的母親產下的子女曾有異常結果的報告（自然流產或先天異常）。使用於懷孕的資料數目有限(n=192)，使用於懷孕中的報告 14.5%有先天異常。其中，64.3%主要為畸形。懷孕中使用，有 10.9%自然流產。

由於懷孕報告期間的資料有限且同時併用其他抗癲癇藥物，懷孕期間服用 vigabatrin 的致畸胎可能性無明確的結論。

[具有懷孕能力的女性 - 避孕]

對於所有想要懷孕或孕齡女性，應給予適當的建議。當病人正在考慮懷孕時，務必重新評估抗癲癇療法的必要性。

[懷孕]

母親使用抗癲癇藥物治療時，小孩發生先天異常的風險增加 2 至 3 倍。最常見的報告為唇顎裂、心血管和神經管缺陷。

抗癲癇藥物之多重療法相較於單一療法，可能與先天畸形有更高的相關性。

如果病人懷孕，應重新評估治療。突然中斷原本有效的抗癲癇療法，可能會導致母親的病情的惡化而導致胚胎的傷害。

胎兒時期因母親服用本藥品而曾暴露於 vigabatrin 之幼兒，其發生視野障礙的可能性，目前無相關資料。

[生殖能力]

動物研究已證實 vigabatrin 具有生殖毒性（見「前臨床安全性資料」）。

[泌乳]

Vigabatrin 會經由母乳分泌。Vigabatrin 治療期間不建議餵食母乳。

[駕駛功能與機械操作]

一般通則，無法控制的癲癇病人是不允許駕駛或操作具有危險性的機械。由於 Sabril 之臨床試驗中發現會想睡，故於開始治療時應警告病人該可能性。常有與 Sabril 有關之視野障礙報告，該視野障礙會明顯地影響駕駛能力及機械操作。應評估病人之視野障礙(見「警語與注意事項」)。有駕駛、機械操作或執行任何危險性工作的病人應特別小心。

[副作用]

服用 vigabatrin 之病人常有輕微至嚴重不等之視野障礙的報告。嚴重的案例有可能會使視力喪失。該副作用通常是在 vigabatrin 治療數月至數年後才會出現。

發生率調查所匯總之數據得知，1/3 服用 vigabatrin 之病人可能產生視野障礙(見「警語與注意事項」)，於對照控制之臨床研究中，vigabatrin 治療期間，約有 50% 之病人出現副作用。於成人，大部份是與中樞神經系統有關，如鎮靜作用、嗜眠、疲倦、及不能集中注意力。但是，孩童中，較常發生興奮或精神激昂。而該副作用發生的頻率一般在治療初期較高，隨後隨著時間逐漸降低。

Vigabatrin 如同其他抗癲癇藥，有些病人癲癇發作的頻率會增加，包括重積型(Status epilepticus)癲癇。特別是有肌陣攣之病人較會有這種傾向。於稀有案例中，可能會出現肌陣攣，及使原有的肌陣攣惡化。

不良反應依發生率分級如下：非常常見($\geq 1/10$)；常見($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)；不常見($\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$)；罕見($\geq 1/10000$ 至 $< 1/1000$)；非常罕見($< 1/10000$)；發生率不明(無法以現有資料估算)。

檢驗*

常見：體重增加

神經系統

非常常見：困倦

常見：言語障礙、頭痛、頭昏眼花、皮膚感覺異常、注意力無法集中和記憶受損、心智受損(思考障礙)、震顫

不常見：協調性異常(運動失調)；運動異常，包括：嬰幼兒肌張力不全症(Dystonia)、運動困難(dyskinesia)、張力亢進(hypertonia)等，可能單獨發生或同時觀察到異常的核磁共振影像。

罕見：腦病變**

非常罕見：視神經炎

未知發生率：曾有腦部MRI檢測異常的報告，可能是發生細胞毒性的水腫(cytotoxic edema)的一項指標。髓鞘內水腫(特別在嬰兒中)(見「警語與注意事項」)。

眼睛

非常常見：視野障礙

常見：視線模糊、複視、眼球震顫

罕見：視網膜疾病(主要為周邊)

非常罕見：視力衰退

胃腸道

常見：噁心、嘔吐、腹痛

皮膚和皮下組織

常見：毛髮脫落

不常見：皮疹

罕見：血管性水腫、蕁麻疹

全身性疾病和施藥部位症狀

非常常見：疲勞

常見：水腫、刺激

肝膽疾病

非常罕見：肝炎

精神疾病***

非常常見：興奮(兒童)、煩躁(兒童)

常見：煩躁、攻擊性、緊張、憂鬱、妄想反應、失眠

不常見：輕躁、狂躁、精神病

罕見：自殺企圖

非常罕見：幻覺

血液及淋巴系統疾病

常見：貧血

肌肉骨骼、結締組織

非常常見：關節痛

*實驗室數據指出，vigabatrin 治療不會造成肝或腎毒性。曾發現 ALT 及 AST 值降低，這是因為 vigabatrin 抑制這些 aminotransferase 的結果。

**稀有報告於剛服用 vigabatrin 不久後出現如明顯鎮靜作用，對外界之反應減低及與腦波圖非專一性，慢波活動力有關之精神混亂等之腦部症狀。

劑量減少或停用 vigabatrin 後這些反應會完全消失(見「警語與注意事項」)。

***Vigabatrin 治療期間曾有精神性反應的報告。有或沒有精神病史之病人皆會出現這些反應，通常 vigabatrin 劑量減少或逐漸停用後，該反應即消失(見「警語與注意事項」)。臨床試驗中抑鬱是普見的神經反應，但很少需要停用 vigabatrin。

[過量]

症狀

曾有 vigabatrin 過量使用的報告。最常發生於 7.5 至 30 公克之劑量；但也曾有服用 90 公克的劑量。近半數的案例因服用多種藥物的過量相關。最普遍的症狀包括嗜睡或昏迷。較不常見之症狀如 Vertigo 暈眩，頭痛，精神異常，呼吸抑制或呼吸困難，心跳徐緩，低血壓，精神激昂，易怒暴躁，意識不清，行為異常，說話失常。沒有過量案例最後死亡。

處理

無特定解毒劑。通常應使用支持性療法。應考慮使用移除未吸收的藥物之方法。體外試驗發現活性炭不能有意義地吸附 vigabatrin。而對於治療 vigabatrin 過量血液透析之有效性則未知。於個案報告中，服用治療劑量的 Vigabatrin 之腎衰竭會者，血液透析減少 40% 至 60% vigabatrin 之血漿濃度。

[性質]

抗癲癇藥(N：中樞神經系統)。

Vigabatrin 乃具有明確作用機制之抗癲癇藥。以 vigabatrin 治療會增加 GABA (Gama amino butyric acid)之濃度，GABA 是腦內主要的抑

制性傳導物質。這是因為 Vigabatrin 是 GABA-Transaminase 之選擇性非可逆性抑制劑，GABA-Transaminase 負責破壞 GABA。

對照控制及長期臨床試驗顯示，對傳統療法不滿意之癲癇病人給予 vigabatrin 作為 add-on 治療時，vigabatrin 是一有效的抗癲癇藥。此效果對原發性局部發作之病人尤其明顯。

在一項觀察性、開放性、多中心、比較、平行分組的第 IV 期研究中檢視難治型局部癲癇病人的視野障礙(VFD)盛行率，該研究納入 734 位病人（最小年齡為 8 歲，均患有難治型局部癲癇至少達 1 年）。將病人分成 3 個治療組：目前使用 vigabatrin 治療的病人（第 I 組）、曾接觸到 vigabatrin 的病人（第 II 組）和從未接觸到 vigabatrin 的病人（第 III 組）。

下表列出試驗納入時以及第一次和最後一次評估時，在可評估族群中的主要發現(n=524)：

	兒童(8至12歲)			成人(>12歲)		
	第I組 ¹ N = 38	第II組 ² N = 47	第III組 N = 41	第I組 ³ N = 150	第II組 ⁴ N = 151	第III組 N = 97
無可確立病因而的視野障礙						
納入時觀察到	1 (4.4%)	3 (8.8%)	2 (7.1%)	31 (34.1%)	20 (19.2%)	1 (1.4%)
第一次整體評估時觀察到	4 (10.5%)	6 (12.8%)	2 (4.9%)	59 (39.3%)	39 (25.8%)	4 (4.1%)
最後一次整體評估時觀察到	10 (26.3%)	7 (14.9%)	3 (7.3%)	70 (46.7%)	47 (31.1%)	5 (5.2%)

¹治療期中位數：44.4個月；每日平均劑量：1.48公絲

²治療期中位數：20.6個月；每日平均劑量：1.39公絲

³治療期中位數：48.8個月；每日平均劑量：2.10公絲

⁴治療期中位數：23.0個月；每日平均劑量：2.18公絲

[藥物動力學性質]

Vigabatrin 是水溶性物質並能自胃腸道中快速且完全吸收。食物攝取不會改變 vigabatrin 吸收之程度。該藥以顯見的份量廣泛地分佈在稍大於總身體水體積之全身。血漿及腦脊液之藥品濃度與所推薦劑量範圍內之劑量呈線性關係。

血漿濃度與療效之間無直接之關聯性。藥品作用時間由 GABA 轉胺酵素再合成之速率決定。

Vigabatrin 以 5-8 小時之末期半衰期自血漿排除，服藥後於前 24 小時內可自尿液回收單一劑量 70%原型藥物，無代謝產物。Vigabatrin 不會誘導肝臟之 P450 酵素，也不會被代謝或與蛋白質結合。因此不太能有藥物交互作用。

[前臨床安全性資料]

於大老鼠、小老鼠、狗及猴子中執行之動物安全性研究顯示 vigabatrin 對肝臟、腎臟、肺、心臟或胃腸道沒有明顯之副作用。

每日每公斤體重 30-50 公絲，於大老鼠、小老鼠及狗之腦部白質束上發現微空泡狀態(microvacuolation)。於猴子，這些病灶區域則極微或不明確。此作用乃由髓鞘纖維之外層鞘分離所引起的。

於大老鼠及狗中，停止 vigabatrin 治療，髓鞘內水腫隨即消失，而繼續使用甚至發現組織復原。然而，於齧齒類動物中，則發現有如腫脹軸突（嗜伊紅球狀體 eosinophilic spheroids）及礦質化細胞微體之殘留改變。

於狗中，由電氣生理學研究之結果指出髓鞘內水腫與軀體感覺潛之驅動電位值增加有關，而該作用於停藥後即消失。

人類中則無髓鞘內水腫之證據。以下所作對神經性功能之測試包括：驅動電位，CAT Scan，核磁共振影像圖，腦脊液分析，及於少數案例中作腦切片之神經病理檢查等，並無明顯之副作用。

與 vigabatrin 有關之視網膜毒性僅於白化病大老鼠中發現，但於有色大老鼠、狗或猴子則沒有發現。

白化病大老鼠視網膜改變是因細胞核在視網膜桿細胞與視錐區域之位置錯排而造成病灶或多病灶外核層之組織失序。其它視網膜則不受影響。以每日每公斤 300 公絲口服，80-100%之動物發現這些病灶。這些病灶之組織外觀與於白化病大老鼠經過度暴露在光源後之變化所見者類似。然而，視網膜改變也有可能是藥物直接引起的作用。

動物試驗顯示 vigabatrin 對生殖能力或幼小動物之生長沒有影響。於大老鼠每公斤給予高達 150 公絲之劑量（人類服用劑量之 3 倍）或兔子每公斤給予高達 100 公絲之劑量沒有發現致畸胎作用。但是，於兔子中，每公斤 150-200 公絲之劑量則見到裂顎發生會稍微增加。Vigabatrin 之研究發現無基因突變或致癌作用。

[儲存期與特性儲存條件]

避光存放於 30°C 以下。

盒上所示之有效期限，過期不可使用。

[包裝]

2-1000 錠鋁箔盒裝。

[處方]

首次處方限由神經科醫師、小兒科醫師或精神、神經科醫師開立。

[製造廠]

Patheon France

40 Boulevard de Champaret, 38300 Bourgoin-Jallieu, France

次級包裝廠 (委託貼標、置入仿單)：

台灣大昌華嘉股份有限公司

桃園市楊梅區瑞坪里梅獅路二段 629 號

[藥商]

賽諾菲股份有限公司

台北市信義區松仁路 3 號 7 樓

Reference: CCDS v14, 09-April-2020