

# 帝拔癲 持續性藥效膜衣錠500公絲

## DEPAKINE Chrono 500mg Film Coated Tablets

衛署藥輸字第 022008 號  
本藥須由醫師處方使用

### 【成份、含量】

每錠含 Sodium Valproate .....333 mg  
Valproic Acid ..... 145 mg  
主成分相當於 Sodium Valproate 500mg 為有刻痕的錠劑 (Scored Tablet)。

### 【適應症】

癲癇之大發作、小發作、混合型及顛葉癲癇；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發全面性癲癇發作。

#### 躁病

### 【用法用量】

本藥須由醫師處方使用

### 癲癇

Depakine Chrono 是一種緩釋型的 Depakine，這種持續釋放劑型能降低最高血藥濃度並確保血藥濃度在一天中更平均。

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。

本藥不適用於六歲以下的孩童（考慮吞食錠劑可能引起室息的危險）。

### 劑量

起始日劑量通常為 10-15mg/kg，而後增加到適當的劑量（請參看“開始使用 Sodium valproate 治療”）。

每日平均劑量為 20 ~ 30mg/kg。但若病情在此劑量下未能充分控制，可能要增加劑量並密切觀察。

兒童的常用劑量為每天 30mg/kg。

成人的常用劑量為每天 20-30mg/kg。

較年長的患者，劑量須以發作控制的情形來調整。每日劑量依年齡及體重來決定，但仍應考量病人對 valproate 敏感度的個別差異。

每日劑量，藥物血漿中濃度及療效之間的最佳調整方法

尚未確立：劑量的決定應以臨床反應為基礎。當癲癇沒有被控制下來或懷疑有副作用產生時，valproic acid 的血藥濃度可以作為臨床後續追蹤。有效治療濃度通常介於 40-100mg/l (280 至 700 μmol/l)。

### 用法

口服使用。每日劑量分一至二次服用，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

- 若以持續性藥效錠劑取代 sodium valproate 的一般錠劑時，在病情控制下，建議維持原先使用之日劑量。
- 若病人已服用其他抗癲癇藥物治療時，應以漸進方式逐漸增加 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。
- 沒有服用其它抗癲癇藥物的病人，每隔 2 到 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。
- 如果須要加入其他的抗癲癇藥物，應以漸進方式逐漸加入。（請參看“交互作用”欄）

### 躁病

建議以日劑量 600 mg 開始給藥，再以日劑量 200 mg，每三天為間隔，逐步增加劑量至病情被控制為止。一般劑量範圍為 1000 mg/day 到 2000 mg/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 2500 mg/day。

Bowden 之臨床研究顯示，血漿濃度超過 45 μg/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 μg/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。

### 【禁忌】

- 對 valproate、divalproate, valpromide 或本藥其他成份過敏者。
- 急性肝炎患者。
- 慢性肝炎患者。
- 有嚴重肝炎之個人或家族病史者，特別是藥物引起的肝炎。
- 肝性吡咯紫質沉着症 (hepatic porphyria)。
- 和 mefloquine 合併使用和 St. John's-Wort 合併使用（請參看“交互作用”欄）。

### 【警語】

開始使用抗癲癇藥物治療，不論原有發作之波動情況如何，在極罕見的情況下，病人可能會發生更嚴重之癲癇

發作，或產生新的癲癇發作形態。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交互作用（請參看“交互作用”欄）、毒性（肝功能異常或腦病變）（請參看“警語”及“不良反應”欄）或過量。本藥進入人體後，會在體內轉化成 valproic acid，因此不應該併用經相同轉化路徑的其他藥物（如 divalproate, valpromide），以避免 valproic acid 的過量。

### 肝病：

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三歲以下的兒童，特別是那些伴隨有腦部受傷，心智遲緩 (mental retardation)，以及患有先天性代謝異常或退化性疾病者，都屬於高危險群的病人。三歲以上，發生率便隨著年齡的增長而明顯下降。大部份的案例中，此種肝傷害多發生在治療期的最初六個月，最常發生在治療期的第二至第十二週，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（請參看“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，癲癇仍反覆發作。要告知病人（或兒童病歷的家屬）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：在開始治療的最初六個月應定期做肝功能檢測。在一般檢驗項目中，能夠反應出蛋白質合成功能之檢測，尤其是 PR (Prothrombin rate) 之檢測，最具有重要之相關性，若證實 prothrombin rate 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，或是膽紅素以及 transaminases 的濃度增加，請參看“警語”及“注意事項”欄），則需停止 valproate sodium 的治療。因水楊酸類 (salicylates) 藥物和 valproate sodium 是經由同一個代謝途徑代謝，為了小心起見，若有併用，水楊酸類，亦需一併停藥。

### 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。胰臟炎併發肝臟功能不良時會增加死亡的危險。與其他藥物的併用

本藥不建議與 lamotrigine 併用（請參看“交互作用”欄）。

### 【注意事項】

在接受 Depakine 治療前應先做肝功能測試（請參看“禁忌”欄），並在治療期的最初六個月內做定期監測，特別是高危險群的病人（請參看“警語”欄）。

因為大部份抗癲癇藥物具有使胺基轉移酵素 (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、中度的增加，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 prothrombin rate），可能需要做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 valproate sodium 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和胰臟炎的危險。若評估後仍須使用本藥治療，則建議採取單一藥物的治療方式（請參看“警語”欄）。

治療前、接受手術前以及有自發性血腫或出血現象時（請參看“不良反應”欄）建議做血液檢驗（血球包括血小板計數，出血時間和凝血試驗）。

基於其肝毒性（請參看“警語”欄）和出血的危險，孩童接受 valproate sodium 治療時應避免同時服用水楊酸類藥物 (salicylates)。

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。

病人出現急性腹痛或抱怨胃腸不適，如噁心、嘔吐或厭食時，應診斷是否為胰臟炎。若血中胰臟酵素濃度增高，應停藥並改用其它合適的治療方式。

Valproate sodium 不建議用於有 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。

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、心智遲緩或有新生兒或兒童死亡之家族病史，在使用 valproate sodium 治療之前應做代謝性試驗，特別是監測禁食及餐後之血漿氨濃度。在極少的情況下 valproate sodium 可能導致免疫功能的異常，因此患有紅斑性狼瘡的病人，須小心評估利弊得失後才可施用。

一旦決定要開始治療，須告知病人體重可能增加以及以適當的方法，主要是飲食控制，來減少這種情形。

一旦決定要開始治療，須確定該孕婦並未懷孕，並且在開始治療前進行有效的避孕（請參看“懷孕與哺乳”欄）。

### 【交互作用】

考量與某些會誘發癲癇或使癲癇發作閾值降低的藥物併用的危險，依危險的嚴重性分為應小心考量、應小心併用、不建議併用及不可併用。這些藥物主要包括大部份的抗憂鬱劑 (imipramine 抗憂鬱劑、選擇性血清素回收抑制劑)、抗精神病藥 (phenothiazines 及 butyrophenones)、mefloquine (如下述)、bupropion 和 tramadol。

不可與下列藥物併用（請參看“禁忌”欄）

### + Mefloquine

由於 mefloquine 本身有致癲癇作用且會加速 valproic acid 的代謝，有導致癲癇發作的危險。

### + St. John's-Wort

會降低抗癲癇藥物的濃度和效果。不建議與下列藥物併用（請參看“警語”欄）

### + Lamotrigine

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

### 併用時應小心使用

+ Aztreonam, Imipenem, Meropenem.  
上述藥物可能使 valproic acid 血漿濃度降低導致癲癇發作的危險。在抗感染藥物治療期間及停止該類藥物之後使用，應做臨床監測及測量血中藥物濃度，可能須調整 valproic acid 的劑量。

+ 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中藥物濃度，並適時調整兩藥的劑量。

+ Felbamate  
增加 valproic acid 的血漿濃度，導致過量的危險。應做臨床監測及實驗室檢查，在併用 felbamate 治療前及停藥後可能須調整 valproic acid 的劑量。

+ Phenobarbital, primidone  
因 Depakine 會抑制 phenobarbital 或 primidone 之肝臟代謝，進而增加 phenobarbital 和 primidone 之血漿濃度，產生過量的徵兆，這特別容易發生在孩童身上。此外，因 phenobarbital 和 primidone 會增加 valproate sodium 的代謝進而減低血漿 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，並適時測定兩併用藥物的血中藥物濃度。

+ Phenytoin (並外推至 fosphenytoin)  
Depakine 會改變 phenytoin 的血漿濃度，此外，phenytoin 增加 valproate sodium 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  
Valproic acid 和 topiramate 併用時，可能會引起高氨血症或腦病變。一般認為是 valproate 所引起。在初始治療時，或發生可疑症狀時，應進行臨床及實驗室檢查。

### 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 的降血壓的效果。

### 其他交互作用

+ 口服避孕藥  
Sodium valproate 沒有酵素活化作用，不會降低婦女使用荷爾蒙類避孕藥之動情素-黃體素 (oestrogen-progestogens) 的效果。

### 【懷孕與哺乳】

#### 懷孕：

未有足夠的資料，sodium valproate 不建議使用於懷孕及未進行有效避孕之孕婦。母親患有癲癇並服用 Sodium valproate 所生的小孩，據報告指出，畸形的比例是一般小孩 (約 3%) 的三至四倍。常見畸形有神經管閉合不全 (約 2-3%)，顏面畸形，唇顎裂，顱縫狹窄 (craniosynostosis)，心臟缺陷，腎臟及泌尿生殖器畸形以及四肢方畸形。

劑量大於每天 1000mg 且併用其他抗癲癇藥物會顯著增加此種畸形的危險。

於懷孕期間 (in utero) 暴露於 sodium valproate 的幼兒，依目前流行病學數據顯示，並未減少整體性的智商。然而，輕微的降低語言能力及/或經語言治療師轉診病例的增加或須加以矯正病例曾被報告過。此外，一些零星的自閉症 (autism) 及相關疾病個案也曾被報告過。必須進一步的研究來確認或排除所有的這些結果。

準備懷孕的婦女  
若婦女準備懷孕，必需重新考量抗癲癇的治療方式。如果一定要使用 sodium valproate (如果沒有其他的取代藥物)：

建議使用持續性藥效劑型。建議採單一藥物治療，每日給予最低的有效劑量並分多次服用。以避免到達最高血中濃度。

未有足夠的資料證實癲癇婦女補充 folic acid 的療效。考量可能產生的益處，可建議在懷孕前 1 個月和後 2 個月每天補充 5mg 的劑量。不論是服用 folic acid，其胎兒在出生前均須特別做畸形之監測。

#### 懷孕期間

如果非得使用 sodium valproate 來繼續治療 (沒有其他取代藥物)，建議使用最低有效劑量，儘可能不要高於每天 1000mg，不論是否使用 folic acid，均須做畸形的監測。

#### 生產前

母親於生產前，須進行凝血試驗，包括血小板計數，纖維蛋白原和凝血時間 (aPTT) 的檢測。

#### 新生兒：



懷孕時母親服用valproate sodium曾有極少數的新生兒有出血的症狀，此valproate sodium所引起的出血症狀可能和Vitamin K缺乏無關。在母親生產前所進行的凝血試驗，測量之結果正常也並不能完全排除新生兒之止血異常。故新生兒仍應進行血小板計數、纖維蛋白原的血漿濃度、凝血時間(aPTT)檢測。

此外，曾有新生兒在出生後第一個星期發生低血糖的報告。

**哺乳：**valproate由乳汁中排除的量很低，懷孕期間(in utero)暴露於sodium valproate的幼兒，可能降低語言能力(如上述)，建議治療時不要授乳。

**【對開車及操作機器能力的影響】**

應警告病人可能有昏昏欲睡的危險，尤其是須要開車或操作機械的患者。特別是在使用多種抗癲癇藥物治療和其他可能增加昏昏欲睡症狀之藥物併用時。

**【不良反應】**

- 有極少數數膜腦炎的病例被報告，須儘早停止治療，嚴重者可能造成死亡。(請參考“警語”和“注意事項”欄)
- 肝功能異常(請參考“警語”和“注意事項”欄)
- 催乳性(請參考“懷孕”和“哺乳”欄)
- 有極少數病例引起可逆性巴金森氏徵候群曾被報告過。
- 有極罕見病例發生潛伏性的辨識力異常的症狀並逐步惡化(可能惡化至有完整臨床症狀的痴呆)，停藥數星期至數個月後可能恢復正常。
- 精神混亂或癲癇發作：有一些精神恍惚或昏昏欲睡的病人使用valproate sodium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(特別是和phenobarbital合用)或在valproate的劑量增加太快時。
- 在剛開始治療時，有些病人可能有消化方面的症狀(噁心、嘔吐、胃痛、腹瀉)，但通常不需停藥，幾天後就會消失。
- 偶而有肝功能正常的中度高氨血症的個案被報告，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(請參考“警語”和“注意事項”欄)。
- 極罕見血鈉過少。
- 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。
- 曾有頭痛病例。
- 運動失調病例不常見。

- 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之影響。對於沒有症狀的血小板缺乏症病人，若病人之癲癇控制狀況和血小板數目在可接受的狀況下，減低valproate sodium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，有病人出現凝血纖維蛋白原降低和出血時間延長的現象，特別在使用高劑量時容易發生上述現象(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)。更罕見有貧血、巨紅血球血症(macrocythemia)和白血球減少症的病例及全血球減少の特例。
- valproate可能引起皮膚反應，如紅疹。曾有極少數的毒性表皮壞死症(Lyell's syndrome)、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。
- 極罕見遺尿和小便失禁。
- 在特殊情況下，不論復原與否，曾有聽力喪失的病例。
- 曾有非嚴重性周邊水腫的極罕見病例。
- 體重可能增加，這是一個多囊性卵巢症候群的危險因子，女性患者的體重須小心監測(請參考“警語”和“注意事項”欄)。
- 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。

**【過量】**

急性的valproate過量所引起的臨床症狀為不同深淺度的昏迷伴有肌肉張力降低、反射減弱、縮腫、自主性的呼吸減弱及代謝性酸中毒等。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病例被報告過。

**【藥理特性】**

**藥效學特性**  
抗癲癇劑(ATC code: N03AG01)  
valproate主要作用在中樞神經系統。動物及人體試驗已證實Depakine對許多種類型的癲癇具有抗癲癇的作用。Valproate主要具有兩種抗癲癇作用。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。Valproate會降低睡眠的intermediate phase的長度同時

增加slow sleep。

**【藥動學特性】**

- 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可快速交換的細胞外液。valproic acid會進入腦脊髓液和腦中。Valproate在腦脊髓液中的濃度接近於血漿中的游離型藥物濃度。
  - 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，若須較高血清濃度，則必須評估預期效果與發生不良反應的可能，尤其是與劑量有關之作用。若超過150mg/l，應降低劑量。
  - 口服給藥，血中濃度在三至四天內可達到穩定狀態。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。
  - valproate分子能被透析，但透析所能直接影響者僅限於游離型(free form)藥物(約10%)。
  - 不像其他抗癲癇藥物，由於沒有cytochrom 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(oestrogen-progestogens)及口服抗凝劑代謝加速。
- 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。
  - 生體可用率相同。
  - 最高藥物總濃度及最高游離藥物濃度(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)，此最高藥物總濃度之降低使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。
  - 劑量及血中藥物濃度間的線性關係較佳(藥物總濃度及游離藥物濃度)。
- 【貯存】**  
本藥應貯存在室溫下(低於25°C)乾燥處。
- 製造廠：Sanofi Winthrop Industrie  
地址：1, rue de la Vierge AMBARES ET LAGRAVE  
33565 CARBON BLANC CEDEX, France.  
國外許可證持有者：Sanofi-Aventis France  
1-13, boulevard Romain Rolland 75014  
Paris, France.  
藥商：賽諾菲安萬特股份有限公司  
台北市復興北路337號12,13,14樓  
SmPC:Jan25,2006 & DOH970304