

帝拔癲腸溶錠200公絲

DEPAKINE Gastro-Resistant Tablet 200mg

sanofi aventis

衛署藥輸字第 014899 號
本藥須由醫師處方使用

【成份、含量】

每錠含sodium valproate 200 mg。

【適應症】

泛發性與局部性癲癇症、兒童抽搐或兒童熱性抽搐、行為失常並伴有癲癇症者。

說明

成人及兒童：可以治療下列癲癇：

- 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 syndrome。
- 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。

兒童：

- 可使用於發燒時之熱痙攣(febrile seizure)之預防。

【用法用量】

本藥須由醫師處方使用

劑量

本藥不適用於六歲以下的孩童(考慮吞食錠劑可能引起窒息的危險)。

每24小時平均劑量如下：

- 孩童：30 mg/kg(建議使用糖漿或口服液之劑型給藥)。
- 青少年及成人：20~30 mg/kg(建議使用錠劑或持續性藥效錠之劑型給藥)。

用法

口服使用。每日劑量分二到三次服用，建議與餐點同時服用。

開始使用sodium valproate治療

- 若病人已服用其他抗癲癇藥物治療時，應以漸進方式逐漸加入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。(請參考“交互作用”欄)

【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。
- 肝性吡咯紫質沉著症(hepatic porphyria)。
- 和mefloquine合併使用。
- 和St.-John's-Wort合併使用。

【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，病人可能會增加原來癲癇發作的頻率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的交互作用(請參考“交互作用”欄)、毒性(肝功能異常或腦病變，請參考“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)，以防止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，發生機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(請參考“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(或兒童病患的家屬)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PL (prothrombin level)之檢測，最具有重要之相關性。若證實PL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，請參考“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。胰臟炎病患併發肝臟衰竭時會增加死亡的危險。

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。

自殺的風險

因不同病因而接受抗癲癇藥物治療的患者曾有出現自殺念頭及行為的報告。根據一項隨機、有安慰劑對照組的抗癲癇藥物研究之統合分析數據指出，接受抗癲癇藥物治療者產生自殺念頭及行為的比例稍高於使用安慰劑者。造成該風險的原因不明，現有的數據亦無法排除valproate會提高該風險的可能性。

因此，病患應接受嚴密監測以發現是否有任何自殺念頭及行為的徵兆，同時也可以考慮給予適當的治療。若有自殺的念頭及行為之徵兆，病患(及其看護者)應尋求醫療方面的諮詢。

與其他藥物的併用

本藥不建議與lamotrigine併用(請參考“交互作用”欄)。

【注意事項】

在接受Depakine治療前應先做肝功能測試(請參考“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(請參考“警語”及“注意事項”欄)。

因為大部份抗癲癇藥物具有使胺基移轉酵素(transaminase)增加的作用，特別是在治療初期階段，這些酵素是單獨、暫時性之增加，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 level)，可能需要做適當之劑量調整及重覆之生化檢驗。

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的危險。若評估後仍須使用本藥治療，則建議採取單一藥品的治療方式(請參考“警語”及“注意事項”欄)。

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

基於其肝毒性(請參考“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。

Valproate sodium不建議使用於有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使用。

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，須確定該孕齡婦女並未懷孕，並且在開始治療前進行有效的避孕(請參考“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閥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。這些藥品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)、chloroquine、bupropion和tramadol。

不可與下列藥物併用

+ Mefloquine

由於mefloquine本身有致痙攣作用且會加速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

+ Lamotrigine

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

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使用後，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治療時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

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，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。

+ Rifampicin

Rifampicin會增加valproate的肝臟代謝，因此可能會提高癲癇發作的風險。

抗痙攣藥物與rifampicin併用的治療期間及停藥後，應進行臨床及實驗檢驗之監測，並進行可能的劑量調整。

+ Zidovudine

Valproic acid會降低zidovudine的代謝，因此會提高zidovudine不良反應之風險，特別是在血液方面。定期進行臨床及實驗檢驗之監測。藥物併用後的最初兩個月應檢驗血球數目以確定是否有貧血的情況發生。

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齡婦女。

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(**craniostenosis**)，心臟缺陷，腎臟及泌尿生殖器畸形以及四肢方面畸形。

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的病例曾被報告過。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**foliac 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。不論是否服用**foliac 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**foliac 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，特別是在使用多種抗癲癇藥物治療或和其他可能會加強昏昏欲睡症狀之藥物併用時。

【不良反應】

先天性、家族性及遺傳

• 致畸性的風險 (請參考“懷孕與哺乳”欄)

血液及淋巴系統

- 曾有與劑量相關之血小板減少症的報告，這通常為全身性反應且沒有任何臨床上的影響。若患者的血小板減少症沒有症狀，在可行的情況下，可根據血小板的數目及在疾病可控制的範圍內降低本藥物之劑量，這通常能使血小板減少的情況獲得緩解。
- 曾有纖維蛋白原減少或出血時間延長的報告，特別是在高劑量的情況下，這通常並無臨床反應。**Valproate**會抑制血小板凝集的第二階段。其他較為罕見的個案包括貧血、巨紅血球症、白血球減少症，及更罕見的全血球減少症。
- 骨髓再生不全或單純紅血球再生不良。

• 顆粒性白血球缺乏症。

神經系統

- 曾有暫時性及/或與劑量相關之不良反應的報告：輕微的姿勢性顫抖及昏睡感。
- 曾有運動失調的報告，但不常見。
- 曾有可逆性之巴金森氏症狀的罕見報告。
- 曾有極罕見的個案出現潛伏性及進展性的認知干擾，這種狀況有可能惡化至完全痴呆的狀態，但其為可逆，在停藥後數週至數個月之後就會消失。
- 混淆或痙攣：接受**valproate**治療的患者，有些曾出現過昏迷或昏睡，有時則會導致暫時性的昏厥(腦病)，這有可能單獨發生，也有可能伴隨著癲癇的發作增加，但在治療停藥或劑量降低後情況就會好轉。這些狀態最常發生於多重藥物併用(特別是**phenobarbital**或**topiramate**)或**valproate**劑量突然增加的情況下。
- 肝功能檢查結果正常，但卻只出現中度高血氨症的情形很常見，特別是在多重藥物併用治療的情況下，但這並不會導致治療的中斷。然而，曾有患者同時出現高血氨症及神經方面的症狀(甚至可能惡化而導致昏厥)，這就需要進行額外的檢查(請參考“警語與注意事項”欄)。
- 頭痛也曾被報告過。

耳朵及內耳

• 某些特殊的個案，曾出現可逆或不可逆的聽力喪失。

腸胃道

- 有些患者在治療剛開始時會出現腸胃道不適(噁心、嘔吐、胃痛、腹瀉)，這些症狀通常在幾天之後就會消失，不需要停藥。
- 曾有非常罕見的胰臟炎個案而導致提前停藥的報告。這種情況有時可能會致命(請參考“警語與注意事項”欄)。

腎臟及泌尿道

- 曾有腎臟受損的特殊個案報告。
- 曾有非常罕見的遺尿及尿失禁個案報告。

皮膚及皮下組織

- 曾有暫時性及/或與劑量有關的掉髮報告。
- 皮膚反應曾出現過皮疹。較特殊的個案，如**Lyell's** 症候群、**Steven-Johnson** 症候群及多形性紅斑也曾被報告過。

代謝及營養失調

- 有極罕見的低血鈉個案。
- 不適當的抗利尿激素分泌症候群。

全身不適及注射部位的情況

- 曾有體重增加的報告。體重增加是多囊性卵巢症候群的危險因子，因此應密切監測患者的體重(請參考“警語與注意事項”欄)。
- 曾有不嚴重的周邊水腫之極罕見個案報告。

免疫系統

• 血管水腫、**DRESS**症候群(藥物疹伴隨嗜伊紅血球過多及全身性症狀)或藥物過敏症候群。

肝臟異常

• 肝臟疾病(請參考“警語與注意事項”欄)。

生殖系統及乳房

• 停經及月經失調也曾被報告過。

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。一般過量之預後尚佳，但也有因過量而致死的案例被報告過。

【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。

Valproate會縮短睡眠的intermediate phase同時增加slow sleep的長度。

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。
- 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)及口服抗凝血劑(antivitamins K)代謝加速。

【貯存】

本藥應貯存在室溫下(低於25°C)乾燥處。

製造廠：SANOFI-AVENTIS, S.A.

地址：(P) Ctra. C35 de la Batlloria a Hostalric, km 63.09, 17404, Riells i Viabrea (Girona), Spain

(O) Product license holder : 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: Oct 12, 2009 & DOH970304

與其他藥物的相互作用(參見“警告”)。人體應避免與本品同時服用，因為本品與某些藥物(如丙戊酸)同時服用時，可能會導致嚴重的副作用。本品不應與lamotrigine併用(請參閱“交互作用”)。

【注意事項】

1. 警告：本品可能導致肝臟損害，特別是高危險性病人(請參閱“警告”及“注意事項”)。

2. 警告：本品可能導致血小板減少，增加出血的風險。本品可能導致凝血酶原時間延長，增加出血的風險。

3. 警告：本品可能導致低鈣血症，增加出血的風險。本品可能導致低鈣血症，增加出血的風險。

4. 警告：本品可能導致低鈣血症，增加出血的風險。本品可能導致低鈣血症，增加出血的風險。

5. 警告：本品可能導致低鈣血症，增加出血的風險。本品可能導致低鈣血症，增加出血的風險。

6. 警告：本品可能導致低鈣血症，增加出血的風險。本品可能導致低鈣血症，增加出血的風險。

7. 警告：本品可能導致低鈣血症，增加出血的風險。本品可能導致低鈣血症，增加出血的風險。