

帝拔癲口服液

DEPAKINE Oral Solution

衛署藥輸字第 014902 號

本藥須由醫師處方使用

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。

組成

主成分:每毫升帝拔癲口服液含 sodium valproate 200 mg。

賦形劑: urea, sodium hydroxide, purified water

適應症

癲癇之大發作、小發作、混合型及顳葉癲癇。

說明

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。

用法用量

本藥須由醫師處方使用

考量使用本品可能會有使孩童智商降低、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。

劑量

每 24 小時平均劑量如下：

- 孩童：30 mg/kg (建議使用口服液劑)。
- 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)。

處方應以 mg 為單位，每瓶的帝拔癲口服液隨藥附有一支有劑量(mg)刻度指示的調劑針筒。

用法

口服使用。僅可使用瓶內所附的調劑針筒量取。

每日劑量分次服用如下，建議與餐點同時服用。

- 一歲以下的病人分兩次服用。
- 一歲以上的病人分三次服用。

帝拔癲口服液應以少量非發泡性飲料稀釋後服用。

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。
- 已知由粒線體聚合酶 γ 基因突變所致粒線體疾病的患者(POLG, 例如 Alpers-Huttenlocher Syndrome) 以及臨床上懷疑有 POLG 相關疾病的兩歲以下兒童(請參考“警語”欄)。
- 尿素循環代謝異常者(請參考“注意事項”欄)。

警語

開始使用抗癲癇藥物治療，在極罕見的情況下，病人可能會改變原來癲癇發作的頻率或產生新的癲癇發作形態，和原有的癲癇發作形態完全不同。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，以防止 valproic acid(如 divalproate, valpromide)的過量。

肝病：

好發條件：在特殊情況下，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)，以及患有代謝異常或基因變性疾病者，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，通常會突然發作，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，PL(prothrombin level)檢測，最能反應出蛋白質合成的功能，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，兩者不可同時使用。

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。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功能不良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，則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。

具生育能力之婦女

本品不應該被用在女性兒童、女性青少年、具生育能力的女性和懷孕婦女，除非其他替代治療無效或不能耐受之情況下才可使用。因為本品具有高致畸胎能力以及母親懷孕期間暴露在 valproate 下的嬰兒具有發育障礙的風險。在常規治療檢查、青春期以及當具生育能力之女性突然計畫懷孕或已懷孕的情況下，使用本品的利益與風險應該被謹慎重新考量。

具生育能力的婦女在本品治療期間必須有效避孕，並且被告知在懷孕期間使用 Depakine 的相關風險。

尤其是醫生必須確認病患了解以下情況：

- 於懷孕期間使用本品造成風險的特性與大小，尤其是致畸胎的風險與發育障礙的風險。
- 需要有效避孕。
- 需要治療時的常規檢查。
- 如果有想要懷孕或可能懷孕的情況下，需要立即與醫生討論。

女性計畫懷孕時，盡可能在懷孕前轉化為其它適當的替代治療。

必須經由具處理癲癇或雙極性精神障礙經驗的醫生，針對病患使用 valproate 之利益與風險的再評估後，valproate 治療才可被繼續。

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)。

Carbapenems 製劑：Valproate 不建議與 carbapenem 製劑併用。

已知或懷疑患有粒線體疾病的患者

Valproate 可能引發或惡化由粒線體 DNA 及核酸編碼 POLG 基因突變所致的粒線體疾病之臨床表徵。特別是在，由粒線體聚合酶 γ 基因突變引起的遺傳性神經代謝症候群病患中(POLG, 例如 Alpers-Huttenlocher Syndrome), valproate 的治療誘導急性肝功能衰竭和肝相關死亡的比率較高。有家族病史者或類似出現 POLG 相關症狀的病患，應被懷疑患有 POLG 相關疾病，包含但不限於，未經解釋的腦病變、頑固性癲癇(局部性、肌陣攣性癲癇)、癲癇重積狀態的表現、發展遲緩、心理動作能力退化、軸突的感覺運動神經病變、肌肉病變暨小腦運動失調、眼肌麻痺、伴有枕骨預兆的複雜型偏頭痛。對於這類疾病的診斷評估，應該依據目前臨床規範執行 POLG 基因突變測試。

注意事項

女性兒童、女性青少年、具生育能力的女性和懷孕婦女:

本品應該在具有處理癲癇或雙極性精神障礙經驗的專家監督下使用。如果其他治療無效或不具耐受性時，才可開始使用本品治療(請參考注意事項和懷孕欄)。並且其利益和風險應該在常規治療檢查下被謹慎重新考量。本品最好以單一藥物治療和最低有效劑量開立處方，如果可能的話，緩釋劑型為較佳的選擇。在懷孕期間，每日使用劑量應該被分為至少兩次單一劑量。

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，且畸形可能會涉及全身各個系統)。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。

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，或有其他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。

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。

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。

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)。

如同大部份抗癲癇藥物，在治療初期可觀察到胺基移轉酵素(transaminase) 單獨而暫時性的增加，而無任何臨床徵兆。這時病人應建議其做進一步的生化檢測(特別應包括 prothrombin level)，可能需要給予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)。

治療前以及因自發性血腫或出血而需接受手術前(請參考“不良反應”欄)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)。

Valproate 治療期間不建議服用酒精性飲料。

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 治療之前應監測禁食及餐後之血漿氨濃度。

雖然 valproate sodium 只在特殊的情況下，可能導致免疫功能的異常，患有紅斑性狼瘡的病人，仍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)。

患有肉鹼棕櫚醯基轉移酶缺乏症第二型(carnitine palmitoyltransferase (CPT) type II deficiency)之患者，在服用本品時，會有橫紋肌溶解症之高風險。

本藥品含鈉，每 100mg 的 sodium valproate 含有 13.88mg 的鈉，對於須嚴格限制低鈉飲食的病人，此點應納入考量。

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 會降低 lamotrigine 的代謝並使其平均半衰期延長近兩倍，此交互作用會使 lamotrigine 的毒性增加，尤其是嚴重的皮膚紅疹。因此，若必須要併用此兩藥物時，應嚴密監測臨床症狀並降低 lamotrigine 使用劑量。

併用時應小心使用

+ Carbapenem (Panipenem, Aztreonam, Imipenem, Meropenem...)

與 carbapenem 併用時曾有 valproic acid 血漿濃度降低的報告，此併用會使 Valproic acid 的血中濃度在兩天內降低 60-100 %，可能導致癲癇發作的危險，由於此併用使 Valproic acid 的血中濃度快速且大量降低，對於已使用 Valproic acid 治療的患者，應避免使用 Carbapenem 類抗生素，若無法避免使用此類抗生素，應嚴密監測 valproic acid 的血中藥物濃度。

+ 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藥濃度，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。

Valproic acid 可能降低 Felbamate 的清除率平均達 16 %，另一方面，併用 Felbamate 與 Valproate 會使 Valproic acid 的清除率降低 22-50 %，導致 Valproic acid 的血漿濃度上升，應監控 Valproate 劑量。

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，進而產生過量的徵兆，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藥濃度。

+ 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藥濃度，並適時調整兩藥的劑量。

+ Topiramate, acetazolamide

Valproic acid 和 topiramate 或 acetazolamide 併用時，可能會引起高氨血症或腦病變。在開始治療的第一個月，若發生可疑症狀，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，特別是在血液學方面。

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。

+ Olanzapine

Valproic acid 可能會降低 olanzapine 的血漿濃度。

+ Rufinamide

Valproic acid 可能會導致 rufinamide 的血漿濃度增加，其增加程度取決於 valproic acid 的濃度。應小心使用，尤其是小孩，因為對這個族群的影響較大。

+ Propofol

Valproic acid 可能會導致 propofol 的血漿濃度增加。當 Propofol 與 valproate 合併使用時，應考慮降低 propofol 的使用劑量。

+ Phenytoin, phenobarbital

與 Phenytoin 或 phenobarbital 合併使用時，Valproic acid 的代謝物濃度會增加，應緊密被監測是否有高氨血症的徵象和症狀。

+ 蛋白酶抑制劑

併服蛋白酶抑制劑，例如 lopinavir、ritonavir 會降低 valproate 的血漿濃度。

+ Cholestyramine

Cholestyramine 可能會導致 valproate 血漿濃度的降低。

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。

- + Valproate 與高蛋白結合率的藥物併用(如: aspirin)，血中游離的 valproic acid 濃度可能上升。
- + 與 cimetidine 或 erythromycin 併用，valproic acid 的血中濃度可能上升(因肝臟代謝的降低)。

其他交互作用

+ Quetiapine

Valproate 與 quetiapine 並用時，會增加嗜中性白血球低下/白血球減少症之風險。

+ 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。

+ 鋰鹽：Valproate 不會影響血中 lithium 的濃度。

懷孕與哺乳

懷孕：

- 與癲癇相關的風險

在懷孕期間，孕婦的大發作癲癇或癲癇重積狀態所產生的缺氧情形，對母體及胎兒可能造成死亡的風險。

- 與 Depakine 相關的風險

在動物：在小鼠，大鼠和兔子已證實有致畸胎作用。

先天畸形

在人類：

母親服用 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(尿道下裂)以及四肢方面畸形。

Meta-analysis 資料顯示，患有癲癇之母親在懷孕期間使用 valproate 單一治療所生的小孩，其先天畸型的發生率為 10.73% (95%CI: 8.16~13.29)，產生嚴重畸形的風險比一般族群(風險約 2-3%)來得高。此風險與劑量高低有關，但低於閾值濃度就沒有風險存在是不成立的。

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。

發育障礙

資料顯示，母親懷孕期間暴露在 valproate 下的小孩，其智力和身體的發展可能有不良的影響。這風險似乎是劑量依賴性，但低於閾值濃度就沒有風險存在，根據目前可得的資料是無法成立的。對於這些影響，風險產生的確切懷孕周期是不確定的，但無法排除整個懷孕期具有風險的可能性。

研究指出，母親懷孕期間暴露於 valproate 的學齡前小孩，其發育前期高達 30-40%有遲緩的現象，例如說話和走路發展較慢、智商較低、較弱的語言能力(說話及理解力)及記憶能力的問題。

針對學齡兒童(6 歲)測量其智商，母親懷孕期間暴露於 valproate 下的小孩，其智商比服用其他抗癲癇藥物者平均低 7 至 10 分。雖然混擾因子的作用無法被排除，但有證據顯示暴露於 valproate 的嬰

幼兒智力損傷的風險與母親的智商是獨立的。長期結果的數據是有限的。

資料顯示，母親懷孕期間暴露於 valproate 的小孩，患有自閉症的風險升高(評估風險增加 3 至 5 倍)，包含兒童自閉症。

有限的資料顯示，母親懷孕期間暴露在 valproate 下的小孩更可能發展為注意力不足/過動症(ADHD)。Valproate 單方治療或合併其他抗癲癇藥物治療與胎兒異常的發生相關。目前資料顯示，Valproate 合併其他抗癲癇藥物治療比起 Valproate 單方治療，有較高的致畸胎率。

基於上述資料，應審慎考量下列建議：除非明確必要（即其他治療無效或不能耐受之情況下），懷孕期間或具生育能力之婦女不應使用本藥物，在第一次開始使用 Depakine 治療之前，或使用 Depakine 之女性計劃懷孕時，應審慎進行評估。生育年齡婦女在治療期間必須進行有效之避孕措施。育齡婦女應被告知懷孕期間服用 valproate 可能的風險與效益。

計畫懷孕或懷孕婦女

不論何種適應症，Depakine 治療應被重新評估：

- Bipolar disorder，應考慮停止 Depakine 治療。
- 癲癇：不應在重新評估治療風險/效益之前貿然停藥。若經審慎評估治療風險/效益，於懷孕期間仍需持續 Depakine 治療，建議每日給予最低的有效劑量並分多次服用，緩釋劑型藥物可能為較佳的選擇。
- 此外，如果合適，懷孕前應儘早開始補充葉酸(5 毫克/每日)，可能可以降低神經管缺陷的風險。
- 應進行專門的產前評估，以偵測可能的神經管缺陷或其他形式的胎兒畸形。

-與新生兒相關的風險

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 所引起的出血症狀和血小板減少、血纖維素原過少、和/或其他凝血因子減少有關。

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凝血異常。

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，懷孕第三期使用 Valproate 治療的孕婦，曾有新生兒在出生後第一個星期發生低血糖的報告。

母親在懷孕時服用 valproate 之新生兒，曾有甲狀腺功能低下的報告。

母親在懷孕的最後三個月服用本品，其新生兒可能會出現戒斷症狀(例如，特別是，激動、易怒、緊張不安、運動機能亢進、肌肉僵直性疾病、顫抖、抽蓄、進食障礙)。

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藥物併用治療時。

不良反應

以下是根據系統性器官分類及發生率的遞減順序：

極常見(≥10%)；常見(≥1%,<10%)；不常見(≥0.1%,<1%)；罕見(≥0.01%,<0.1%)；極罕見(<0.01%)；未知。

先天性、家族性及遺傳 (請參考“懷孕與哺乳”欄)

血液及淋巴系統

- 常見：貧血、血小板減少 (請參考“注意事項”欄)
- 不常見：全血球減少症、白血球減少症
- 罕見：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、大血球性貧血、巨紅血球症。

調查

- 罕見：凝血因子減少(至少一個)，凝血功能檢查異常(如凝血酶原時間延長，活化部分凝血活酶時間(aPTT)延長，凝血酶時間延長，INR 延長) (請參考“注意事項”、“懷孕與哺乳”欄)，生物素缺乏症/生物素醯胺酶缺乏症。

神經系統

- 極常見：震顫
 - 常見：錐體外系統失調、麻木*、嗜睡、痙攣*、記憶力衰退、頭痛、眼球震顫、頭暈 (用於靜脈注射，可能在幾分鐘內發生頭暈，並且通常在幾分鐘內自動緩解)
 - 不常見：昏迷*、腦病變*、昏睡*、可逆性的帕金森氏症狀、運動失調、感覺異常
 - 罕見：和可逆性大腦萎縮相關之可逆性癡呆、認知障礙
- *麻木和昏睡有時會導致暫時性昏迷/腦病變，在治療期間可能單獨發生或伴隨著痙攣的發作增加，但在治療停止或劑量降低後好轉。這些案例最常發生在併用藥物治療(尤其是和 phenobarbital 或 topiramate)或突然增加 valproate 劑量時。
- 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)。

耳朵及內耳

- 常見：聽力喪失

呼吸道、胸部和縱膈

- 不常見：肋膜積水

腸胃道

- 極常見：噁心*
 - 常見：嘔吐、齒齦疾病(主要為齒齦增生)、口腔炎、上腹部疼痛、腹瀉通常發生在有些患者剛開始治療時，但此症狀通常在不停止治療的情況下幾天之後就會消失。
 - 不常見：胰臟炎，有時有致命性(請參考“注意事項”欄)
- *靜脈給藥後數分鐘可能有噁心症狀，該症狀於數分鐘內會自動解除。

腎臟及泌尿道

- 不常見：腎功能不全。

- 罕見：遺尿、腎小管間質性腎炎、可逆性 Fanconi syndrome 但作用機轉仍不明。
- 未知：曾有腎臟受損之個案報告。

皮膚及皮下組織

- 常見：過敏、暫時性和/或與劑量相關之掉髮，指甲與甲床疾病。
- 不常見：血管性水腫、皮疹、毛髮疾病 (例如，毛髮組織異常、毛髮顏色改變、毛髮異常增生)。
- 罕見：毒性表皮溶解、Steven-Johnson 症候群、多形性紅斑、伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應(DRESS)

肌肉骨骼和結締組織

- 不常見：骨密度降低、骨質缺乏症、長期使用 valproate 治療病患之骨質疏鬆症及骨折。valproate 影響骨質代謝之機轉仍不明。
- 罕見：全身性紅斑狼瘡(SLE) (請參考“注意事項”欄)、橫紋肌溶解症(請參考“注意事項”欄)。

內分泌

- 不常見：抗利尿激素不適當分泌症候群(SIADH) 、雄激素增多症(多毛症、女性男性化、痤瘡、男性禿髮和/或男性賀爾蒙增加)。
- 罕見：甲狀腺功能低下(請參考“懷孕與哺乳”欄)

代謝及營養失調

- 常見：低血鈉、體重增加 *
*體重增加是多囊性卵巢症候群的因子，應謹慎監測體重(請參考“ 注意事項” 欄)
- 罕見：高血氨症*(請參考“注意事項”欄) 、糖尿病
*獨立和中度高血氨症且肝功能測試未改變之案例可能發生，不應導致治療中斷。曾有伴隨神經症狀的高血氨症之報告。在這些情況下，應考慮進一步檢查。

良性、惡性和未明示性質的腫瘤(包含囊腫和息肉)

- 罕見：骨髓發育不良症候群

血管系統

- 常見：出血(請參考“注意事項”、“懷孕與哺乳”欄)
- 不常見：血管炎

全身不適及注射部位的情況

- 不常見：失溫、不嚴重的周邊水腫

肝膽異常

- 常見：肝臟損傷(請參考“警語”欄)

生殖系統及乳房

- 常見：經痛
- 不常見：停經
- 罕見：男性不孕症、多囊性卵巢

精神方面異常

- 常見：意識混亂、幻覺、侵略性*、激動*、注意力障礙*
- 罕見：行為異常*、精神運動性過度活躍*、學習障礙*
- *這些不良反應主要在兒童族群中發現

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、縮瞳、自主性的呼吸減弱及代謝性酸中毒、低血壓及循環性虛脫/休克。有少數因腦水腫導致顱內高血壓的病例亦曾被報告過。鈉含量存在於 valproate 組成分中，當服用過量時可能會導致高鈉血症。

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。此假說可由服用 valproate 後 gamma-aminobutyric acid(GABA)濃度增加有關。Valproate 會降低睡眠的 intermediate phase 同時增加 slow-wave 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快速變換的細胞外液。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，但僅游離型(free form)藥物(約 10%)被排除。
- 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)，避免陽光直射處。

瓶蓋為保護兒童的設計，向下壓並旋轉即可打開瓶蓋。每次使用後須將瓶蓋鎖好。

製造廠：Unither Liquid Manufacturing

地址：(P) 1 et 3 all'ée de la Neste, Z.I. D'en Sigal 31770 Colomiers, France.

(O) Product license holder : Sanofi-Aventis France.
1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris, France

藥 商：賽諾菲股份有限公司
台北市松仁路3號7樓

15-Sep-2015, CCDS v17.1 & v18