

成份

每毫升帝拔癲液含 Sodium Valproate 200 毫克。

適應症

癲癇之大發作、小發作、混合型及顫葉癲癇

用法用量

本品的劑量依年齡和體重來調整，不過個別病人對 Valproate 的感受性亦應納入考量。在日劑量、血清藥品濃度和療效之間尚未能有良好的關聯性時，本藥的劑量應依臨床反應來調整。若癲癇發作未能達到良好的控制或疑似有不良反應發生時，除了臨床監測外，亦可考慮測定 valproic acid 的血漿濃度。有效的血中濃度範圍為 40-100mg/L(300-700umol/L)。

如何開始使用 Depakine solution(口服治療)

- 沒有服用其它抗癲癇藥物的病人，每隔 2 到 3 天逐次增加 Depakine 的劑量，以期在一星期內達到最適當的劑量。
- 若要以 Depakine 取代原先服用的其他抗癲癇藥物時，Depakine 應先以漸進方式逐漸增加，在二星期內增加至適當劑量，而原先的藥物在此二個星期內慢慢減量，直至完全停用。
- 若有必要加入其他抗癲癇藥物來治療時，亦應逐步地調整(請參考“藥物交互作用”欄)。

口服使用 Depakine solution:實用考量(practical consideration)

劑量：起始日劑量通常為 10-15mg/kg，之後調整劑量至最適劑量(請參考“如何開始使用 Depakine solution”欄)。

最適劑量通常介於 20-30mg/kg 範圍內，不過若在此劑量範圍內，仍未能控制癲癇發作，可再增高劑量；當病人使用的日劑量超過 50mg/kg 時，應小心監測之(請參考“注意事項”欄)。

- 兒童：正常劑量為每日 30mg/kg。
- 成人：正常劑量為每日 20-30mg/kg。
- 老年人：雖然老年人的 Depakine 藥動學特性和成人有差異，其對臨床反應影響有限，其劑量仍應以癲癇的控制狀況來調整。

用法：Depakine 可以每日兩次給藥。

禁忌

- 急性肝炎
- 慢性肝炎
- 個人或家族有嚴重肝炎病史者，特別是藥物引起的肝炎
- 對 Sodium Valproate 過敏者
- 肝性吡咯紫質沉著症

警語**可能導致肝功能異常：**

好發條件：已有因嚴重肝傷害而導致死亡之個案報告。患有嚴重發作症狀之嬰兒和三歲以下的兒童，特別是那些伴隨有腦部受傷，智能不足，以及先天性代謝異常或退化性疾病者，都屬於高危險群的病人，尤其是發生在多種抗癲癇治療之案例。三歲以上，發生機率便隨著年齡增長而明顯下降。

大部份的案例中，此種肝傷害多發生在治療期的前六個月。

可能發生之症狀：

臨床症狀為早期診斷所必須。要特別注意發生黃疸之前有下述現象產生的病人，尤其是高危險群的病人(請參考“好發條件”)。

- * 一般症狀：突發性的衰弱無力，厭食，嗜睡，並伴隨反覆性嘔吐和腹痛。
- * 癲癇反覆發作。

要告知病人(或兒童病患的家屬)若發生任何此種症狀應馬上告訴醫生，並且立即接受臨床檢驗和肝功能檢查。

檢測：

治療期前六個月應定期做肝功能檢測，在一般檢測項目中，能反應出蛋白合成功能，尤其是凝血速率(prothrombin time)，能明顯地反應出肝功能，若證實凝血速率確實過低，又伴有其他生化功能的異常時(凝血因子和纖維蛋白原的減少，或是膽紅素以及 transaminases 的增加)，則需停止 Depakine 的治療。因水楊酸類(salicylates)藥物和 Depakine 是經由同一個代謝途徑，為了小心起見，兩者不可同時使用。

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)，並在治療期前六個月內做定期監測，特別是高危險群的病人(請參考

療初期階段，這些酵素是單獨、暫時性之增生，沒有任何臨床徵兆。這時應建議病人做進一步的生化檢測(包括凝血速率)，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 Depakine 治療，則建議採單一藥物治療方式，但要注意病人是否為肝功能異常之高危險群，除非必要，否則並不建議使用 Depakine 治療(請參考“警語”欄)，基於其肝毒性，應避免同時服用水楊酸類藥物(salicylates)。
- 治療、接受手術之前以及自發性出血時(參考“副作用欄”)建議做血液檢驗(包括血球數，血小板數，出血時間和凝血試驗)。
- 腎功能不全之病人，可能要減低劑量，由於血中濃度監測的結果可能會誤導判斷，應依臨床症狀來調整劑量(請參考“藥動學特性”欄)。
- 雖然在使用 Depakine 期間不必特別注意免疫功能的異常，但患有紅斑性狼瘡的病人，除非必要，否則不建議使用 Depakine 治療。
- 已有少數導致胰臟炎的報告，因此，曾患有急性腹痛的病人，做手術前，則應做血中胰臟酵素的檢測。
- 當懷疑有 urea cycle 酵素缺乏時，用藥前應先檢查病人的代謝情形，以避免 valproate 引起 hyperammonemia 的危險。

藥物交互作用**Valproate 對其他藥物的影響**

- 致類神經病劑(Neuroleptics), MAO 抑制劑，抗憂鬱劑和 benzodiazepines 類藥物
Depakine 可能會加強其他影響心神藥物(psychotropics)如：致類神經病劑, MAO 抑制劑，抗憂鬱劑和 benzodiazepines 類藥物的作用，故應進行臨床監測，必要時要調整藥物的劑量。
- Phenobarbital
Depakine 會增加 phenobarbital 之血中濃度(因抑制 phenobarbital 之肝臟代謝)，並且導致鎮靜作用，特別是發生在孩童身上。因此，在合併治療期間前 15 天，應做臨床監測，若產生鎮靜作用則立刻降低 phenobarbital 之劑量，並適時測定 phenobarbital 之血中濃度。
- Primidone
Depakine 會增加 primidone 之血中濃度，並加重副作用的產生(如鎮靜作用)，但長期治療下，此症狀會消失，因此在合併治療之初期，建議做臨床監測，並適時調整劑量。
- Phenytoin
Depakine 會降低 phenytoin 之血中濃度，並且增加 phenytoin 在血中的自由態(free from)而導致中毒症狀(valproic acid 取代 phenytoin 與蛋白結合，並降低 phenytoin 在肝臟的代謝)，所以建議做臨床監測，並且要估算 phenytoin 在血中自由態的比例。
- Carbamazepine
當 valproate 和 carbamazepine 併用時，曾有臨床上毒性反應被報告，其主要的原因可能是 valproate 會加強 carbamazepine 的毒性的緣故。建議做臨床監測，特別是在併用治療的初期，需要時應調整劑量。
- Lamotrigine
Valproate 可能會降低 lamotrigine 的代謝且增加其平均半衰期，需要時應調整劑量(減低 lamotrigine 的劑量)。曾有建議併用 lamotrigine 和 valproic acid 可能會增加紅疹的危險，仍有待進一步證實。
- Zidovudine
Valproate 可能會增加 zidovudine 的血漿濃度導致 zidovudine 中毒。

其他藥物對 Valproate 的影響

具酵素誘發作用的抗癲癇藥物(包括 phenytoin, phenobarbital 和 carbamazepine)會降低 valproate 的血中濃度，因此在合併治療時依其血中濃需適當調整劑量。

另一方面，valproate 和 felbamate 併用時會增高 valproate 的血清濃度，應監測 valproate 的劑量。

具痙攣作用的 mefloquine 會增加 valproic acid 的代謝，所以在合併使用時可能會有反覆發作的副作用。

+ 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 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

Valproic acid 和 topiramate 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。

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：

癲癇與抗癲癇藥物的危險性：

母親患有癲癇並服用抗癲癇藥物所生的小孩，據報告指出，畸形的比例是一般小孩 (約 3%) 的二至三倍。雖然在多種藥物治療下，有報告指出畸形小孩數目有增加的趨勢，但是藥物治療和疾病對畸形的影響則尚未完全確立。常見畸形有唇顎裂及心血管管方的畸形。

然而，突然中斷抗癲癇的治療，會使母體的癲癇惡化，對母親和胎兒都有不好影響，應該要避免。

sodium valproate 的致畸胎危險性：

動物方面：對小白鼠、大鼠及兔子有催畸性。

人類方面：sodium valproate 引起之神經管缺損：如脊髓膨出 (myelomeningocele)、脊髓裂 (spinabifida) 等，之發生率約為 1-2%。若於懷孕期間服藥，出生前應做致畸性的檢查。

曾有臉部畸形 (facial dysmorphism) 和四肢方面畸形 (特別是短少的) 的病例被報告。這些畸型的發生率尚未清楚確立。

由以上資料得知：

- 不建議癲癇婦女以 sodium valproate 治療期間受孕。
- 假如婦女準備懷孕，必需重新考量抗癲癇的治療方式。
- 懷孕期間，若 valproate 的抗癲癇治療有效的話，則不可中斷，建議採單一藥物治療，每日給予最低的有效劑量，應分次服用。
- 未有足夠的資料證實癲癇婦女可以用 folic acid 來預防神經管缺損。基於此，在懷孕第一個月以 valproate 治療時，不論是否服用 folic acid，出生前須特別做神經管監測。

新生兒的危險性：

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，應測量母親的血小板計數，纖維蛋白原和凝血時間 (APTT: Activated Partial Thromboplastin Time)，若測量之結果正常並不能排除新生兒之止血異常。

新生兒亦應進行血小板計數、纖維蛋白原的血漿濃度、凝血時間 (APTT) 檢測。

創傷性生產時可能會增加出血的危險。

哺乳：valproate 由乳汁中排除的量很低，至今只有一個三個月大的嬰兒因血小板減少症而導致停止餵奶的病例。不但文獻上只有很少的例子，臨床使用經驗也沒有顯示哺乳中嬰兒有任何的副作用。因此，考量副作用的情形 (特別是出血及肝傷害)，以此藥作為單一藥物治療時或許可以考慮餵乳。

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

- 有極少數胰臟炎的病例被報告，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)
- 催畸性 (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 (可能惡化至有臨床症狀的痴呆)，停藥數星期至數個月後可恢復正常。
- 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時 (特別是和 phenobarbital 合用) 或在突然增加 valproate 的劑量後。
- 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 (此神經方面的症狀可能導致昏迷) 亦曾被報告過，此時應做進一步檢查 (請參考“警語”和“注意事項”欄)。

- 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。

- 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床上之影響。對於沒有症狀的血小板缺乏症的病人，若病人之癲癇和血小板濃度在可控制的狀況下，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，病人有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 (macrocythaemia) 和白血球減少症的病例及全血球減少的特例。

- valproate 可能引起皮膚反應，如紅疹。曾有極少數的 Lyell's 症候群、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。

- 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。

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。一般過量之應後尚佳，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。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 40~50 mg/l，一般有效之血清濃度為 40~100 mg/l，若超過 200 mg/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 在經由葡萄糖醛結合作用和 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：Sanofi Winthrop Industrie

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

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

DEPAKINE 200 mg/ml, oral solution

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 ml of solution is equivalent to 200 mg of sodium valproate.

CLINICAL PARTICULARS

THERAPEUTIC INDICATIONS

- In the treatment of generalized or partial epilepsy, particularly with the following patterns of seizures:

- . absence
- . myoclonic
- . tonic-clonic
- . atonic
- . mixed

As well as, for partial epilepsy:

- . simple or complex seizures
- . secondary generalized seizures
- . specific syndromes (West, Lennox-Gastaut)

POSLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION

Daily dosage should be established according to age and body weight ; nevertheless the wide individual sensitivity to valproate should be also considered.

A good correlation has not been established between daily dose, serum concentration and therapeutic effect and optimum dosage should be determined essentially according to the clinical response ; the determination of valproic acid plasma levels may be considered in addition to clinical monitoring when adequate seizure control is not achieved or when adverse effects are suspected. The reported effective range is usually between 40-100 mg/L (300-700 µmol/L).

Initiation of Depakine solution therapy (oral administration)

- In patients without other antiepileptic drugs, the dosage should be preferably increased by successive dose levels at 2-3 day intervals in order to reach the optimum dosage in about one week.
- In patients previously receiving antiepileptic agents, substitution with Depakine should be progressive, the optimum dosage being reached in about 2 weeks and other treatments being tapered then stopped.
- Addition of an other antiepileptic agent should be done progressively where it is necessary (see "DRUG INTERACTIONS").

Oral administration of Depakine solution : practical considerations

Dosage

Initial daily dosage is usually 10-15 mg/kg, then doses are titrated up to the optimum dosage (see "Initiation of Depakine solution therapy"). This is generally within the range 20-30 mg/kg. Nevertheless, where seizure control is not achieved within this range, the dose may be further increased adequately ; patients should be carefully monitored when receiving daily doses higher than 50 mg/kg (see "Precautions")

- In children, usual dosage is about 30 mg/kg per day.
- In adults, usual dosage is within the range 20-30 mg/kg per day.
- In elderly, although the pharmacokinetics of Depakine are modified, they have limited clinical significance and dosage should be determined by seizure control.

Administration

Depakine solution may be given twice daily.

CONTRA-INDICATIONS

- Acute hepatitis
- Chronic hepatitis
- Personal or family history of severe hepatitis, especially drug related
- Hypersensitivity to sodium valproate
- Hepatic porphyria

SPECIAL WARNINGS AND SPECIAL PRECAUTIONS FOR USE

Special Warnings

Liver dysfunction:

- Conditions of occurrence:

Severe liver damage resulting sometimes in fatalities have been exceptionally reported.

Experience in epilepsy has indicated that patients most at risk especially in cases of multiple anticonvulsant therapy are infants and young children under the age of 3 with severe seizure disorders, particularly those with brain damage, mental retardation and (or) congenital metabolic or degenerative disease.

After the age of 3, the incidence of occurrence is significantly reduced and progressively decreases with age.

In most cases, such liver damage occurred during the first 6 months of therapy.

- Suggestive signs:

Clinical symptoms are essential for early diagnosis. In particular, the following conditions which may precede jaundice should be taken into consideration, especially in patients at risk (see "Conditions of occurrence").

- non specific symptoms, usually of sudden onset, such as asthenia, anorexia, lethargy, drowsiness, which are sometimes associated with repeated vomiting and abdominal pain.
- in patients with epilepsy, recurrence of seizures.

Patients (or their family or children) should be instructed to report immediately any such signs to a physician should they occur. Investigations including clinical examination and biological assessment of liver function should be undertaken immediately.

- Detection:

protein synthesis particularly prothrombin rate, are most relevant. Confirmation of an abnormally low prothrombin rate, particularly in association with other biological abnormalities (significant decrease in fibrinogen and coagulation factors: increased bilirubin level and raised transaminases) requires cessation of Depakine therapy. As a matter of precaution and in case they are taken concomitantly salicylates should also be discontinued since they employ the same metabolic pathway.

Precautions

- Liver function tests should be carried out before therapy (see "CONTRAINDICATIONS"), and periodically during the first 6 months especially in patients at risk (see "Special Warnings"). As with most antiepileptic drugs, mild increased liver enzymes may be noted, particularly at the beginning of the therapy; they are transient and isolated, without clinical sign. More extensive biological investigations (including prothrombin rate) are recommended in those patients; an adjustment of dosage may be considered when appropriate and tests should be repeated as necessary.
- Monotherapy is recommended in children under the age of 3 years when prescribing Depakine, but the potential benefit of Depakine should be weighed against the risk of liver damage in such patients prior to initiation of therapy (see "Special Warnings"). The concomitant use of salicylates should be avoided in those children under 3 due to the risk of liver toxicity.
- Blood tests (blood cell count, including platelet count, bleeding time and coagulation tests) are recommended prior to initiation of therapy or before surgery, and in case of spontaneous bruising or bleeding (see "UNDESIRABLE EFFECTS").
- In patients with renal insufficiency, it may be necessary to decrease dosage. As monitoring of plasma concentrations may be misleading, dosage should be adjusted according to clinical monitoring. (see "Pharmacokinetic properties")
- Although immune disorders have been only exceptionally noted during the use of Depakine, the potential benefit of Depakine should be weighed against its potential risk in patients with systemic lupus erythematosus.
- Exceptional cases of pancreatitis have been reported; therefore patients experiencing acute abdominal pain should have pancreatic enzymes estimated prior to surgery.
- When an urea cycle enzymatic deficiency is suspected, metabolic investigations should be performed prior to treatment because of the risk of hyperammonemia with valproate.

DRUG INTERACTIONS

Effects of Valproate on other drugs

- **Neuroleptics, MAO inhibitors, antidepressants and benzodiazepines**
Depakine may potentiate the effect of other psychotropics such as neuroleptics, MAO inhibitors, antidepressants and benzodiazepines; therefore clinical monitoring is advised and dosage should be adjusted when appropriate.
- **Phenobarbital**
Depakine increases phenobarbital plasma concentrations (due to inhibition of hepatic catabolism) and sedation may occur, particularly in children. Therefore, clinical monitoring is recommended throughout the first 15 days of combined treatment with immediate reduction of phenobarbital doses if sedation occurs and determination of phenobarbital plasma levels when appropriate.
- **Primidone**
Depakine increases primidone plasma levels with exacerbation of its adverse effects (such as sedation); these signs cease with long-term treatment. Clinical monitoring is recommended especially at the beginning of combined therapy with dosage adjustment when appropriate.
- **Phenytoin**
Depakine decreases phenytoin total plasma concentration. Moreover Depakine increases phenytoin free form with possible overdosage symptoms (valproic acid displaces phenytoin from its plasma protein binding sites and reduces its hepatic catabolism). Therefore clinical monitoring is recommended; when phenytoin plasma levels are determined, the free form should be evaluated.
- **Carbamazepine**
Clinical toxicity has been reported when valproate was administered with carbamazepine as valproate may potentiate toxic effect of carbamazepine. Clinical monitoring is recommended especially at the beginning of combined therapy with dosage adjustment when appropriate.
- **Lamotrigine**
Valproate may reduce lamotrigine metabolism and increase its mean half life, dosages should be adjusted (lamotrigine dosage decreased) when appropriate. There are suggestions, yet to be proven, that the risk of rash may be increased by co-administration of lamotrigine with valproic acid.
- **Zidovudine**
Valproate may raise zidovudine plasma concentration leading to increase zidovudine toxicity.

Effects of other drugs on Valproate

Antiepileptics with enzyme inducing effect (including **phenytoin**, **phenobarbital**, **carbamazepine**) decrease valproate serum concentrations. Dosages should be adjusted according to blood levels in case of combined therapy.

On the other hand, combination of **felbamate** and valproate may increase valproate serum concentration. Valproate dosage should be monitored.

Mefloquine increases valproic acid metabolism and has a convulsing effect;

與維生素 K 相關的之抗凝血劑(Vitamin K dependent factor

anticoagulant)併用時應作凝血速率(prothrombin rate)的監測。

和 cimetidine 或 erythromycin 同時使用也會造成 valproate 之血中濃度增加(因降低肝臟代謝)。

Panipenem/meropenem:當 valproate 和 panipenem 或 meropenem 併用時，曾觀察到有 valproic acid 血中濃度降低且有時併發痙攣的現象，若須使用此類抗生素時，建議應監測 valproate 的血中濃度。

其他交互作用

Valproate 一般無酵素誘發作用，所以並不會降低女性荷爾蒙避孕藥的效能。

懷孕與哺乳

懷孕：

依據治療患有癲癇的母親的經驗，懷孕時使用 valproate 可能的危險如下：

- 癲癇與抗癲癇藥物的危險性：

母親患有癲癇並服用抗癲癇藥物所生的小孩，據報告指出，畸形的比例是一般小孩(約 3%)的二至三倍。雖然在多種藥物治療下，有報告指出畸形小孩數目有增加的趨勢，但是藥物治療和疾病個別部分的影響則尚未完全確定。常見畸形如唇顎裂及心血管方管的畸形。

突然中斷抗癲癇的治療，會使母體的癲癇惡化，而且也會對胎兒有不好影響。

- sodium valproate 的危險性：

動物方面：對小白鼠、大鼠及兔子有催畸性。

人類方面：服用 valproate 的母親在懷孕前三個月所引起畸形的機率，並不會比服用其他抗癲癇藥物來得高。曾有臉部畸形(facial dysmorphism)的病例被報告，亦有少數發生多重性畸形(multiple malformations)，特別是四肢方面畸形的病例被報告。這些畸形的發生率尚未清楚確立，不過 sodium valproate 較易引起神經管缺損：如脊髓膨出(myelomeningocele)、脊髓裂(spina bifida)……等，發生率約在 1 至 2% 之間。

- 由以上資料得知

- 假如婦女準備懷孕，必需重新考量抗癲癇的治療方式，例如：可考慮補充葉酸。

- 懷孕期間，若 valproate 的抗癲癇治療有效的話，則不可中斷，建議採單一藥物治療，每日給予最低的有效劑量應分次服用，不過必須作特殊產前檢查，以便能檢測出可能發生的神經管缺損或其它畸形。

- 新生兒的危險性：

懷孕時母親服用 sodium valproate 曾有極少數的新生兒有出血的症狀，此出血的症狀和血纖維蛋白過少(hypofibrinaemia)有關，曾有血纖維蛋白缺乏症(afibrinaemia)被報告，且可能會致命。此血纖維蛋白過少的症狀，可能和凝血因子降低有關；然而此血纖維蛋白過少的症狀必須與因使用 phenobarbital 和酵素誘導劑引起的 vitamin-K 依賴因子降低所引起的血纖維蛋白過少的症狀作鑑別診斷。

因此，新生兒應進行血小板計數、纖維蛋白原的血漿濃度、凝血試驗及凝血因子檢測。

哺乳：

valproate 由乳汁中排除的量很低，濃度約是母親血中濃度的 1-10% 之間。到目前為止，檢測初生兒的結果顯示，被哺乳的嬰兒就臨床上尚未發現任何影響。

對開車及操作機器能力的影響

應警告病人有可能有嗜睡的危險，特別是在使用多種抗癲癇藥物治療或和 benzodiazepine 併用治療時(請參考“藥物交互作用”欄)。

不良反應

* 肝功能異常(請參考“警語”欄)

* 催畸性(請參考“懷孕”欄)

* 神經系統異常：精神混亂；有一些病人使用 sodium valproate 治療曾發生短暫昏迷的情形，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治療時(特別是和 phenobarbital 合用)或在突然增加 valproate 的劑量後。

過。

* 在剛開始治療時，有些病人可能會有消化方面的不正常(噁心、胃痛)，但通常不需停藥，幾天後就會消失。

* 暫時性以及與劑量有關的不良反應：掉頭髮、輕微姿勢性顫抖和嗜睡。靜脈注射 Depakine 之後幾分鐘，可能發生噁心或暈眩，但這些症狀在幾分鐘之內就會自動消失。

* 曾有報告指出，通常在無臨床症狀的情形下，病人有凝血纖維蛋白原降低和出血時間延長的現象(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)，特別在使用高劑量容易發生上述現象。(請參考“懷孕”欄)

* 血液學方面的副作用：貧血、白血球及血小板數目過低或全部血球皆減少。

* 胰臟炎，甚至造成死亡。

* 血管炎、過敏反應。

* 常有肝功能正常的高氨血症的病例被報告，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，此時應做進一步檢查(請參考“注意事項”欄)。

* 體重可能增加，月經停止及經期不規則。

* 發生可逆或不可逆的聽覺喪失，然而此現象發生之因果關係尚未確定。

* valproate 可能引起皮膚反應，如紅疹。曾有極少數的毒性表皮壞死、Stevens-Johnson 症候群、多形紅斑病例被報告。

* 曾有少數病例發生可逆性 Fanconi's 症候群被報告，其作用機轉仍未明。

過量

急性的 valproate 過量所引起的臨床徵兆有昏迷、肌肉張力降低、反射減弱、縮瞳、呼吸功能不良等。

過量的症狀可能不一，當血中 valproate 濃度很高時，曾有發生痙攣的報告。曾有大腦水腫導致顱內壓升高的報告。

醫院依據症狀對藥物過量的處理應包括：洗胃(在食入後十至十二小時內是有效的)、心臟和呼吸系統監測。曾有少數案例是以 naloxone 急救成功。

曾有因過量而致死的案例，不過通常都是可以急救成功的。

藥理特性

藥效學特性

為一廣效之抗癲癇藥物。Valproate 主要作用在中樞神經系統。動物藥理實驗已證實 Depakine 具有抗痙攣的作用(全身性或局部發作)。就人類而言，Depakine 對許多種類型的癲癇也有效果，主要機轉可能與增加大腦中 GABA 的分泌有關。在某些體外試驗顯示，sodium valproate 會刺激 HIV-1 病毒之複製，但此作用輕微、並不一致、亦和劑量無關、且未曾有發生於病人身上之報告。

藥動學特性

- Sodium Valproate 之口服或靜脈注射給藥，生體可用率接近 100%。

- 分佈容積主要侷限於血液和快速變換的細胞外液。Valproic acid 在腦脊液中之濃度接近游離態的血漿濃度。Depakine 可穿過胎盤。授乳母親服用 Depakine，其乳汁濃度極低，僅為血清總濃度的 1-10%。

- 口服給藥，血中濃度很快達到穩定狀態(三至四天)。

- 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 分子能被透析，但僅自由態(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 不會增加本身的分解，也不會使其他藥物如 estroprogestatives 加速分解。

- 半衰期為 8~20 小時，通常孩童之半衰期較短。

- Sodium Valproate 在經由葡萄糖醛酸結合作用(glucuroconjugation)和β-氧化作用的代謝後，主要由尿液排除。

包裝及貯存：存放在室溫下(低於 25°C)，避免陽光直射。效期：3 年

製造廠：Sanofi Winthrop Industrie

地址：(o)94258 Gentilly, Cedex, France

(p)31770 Colomiers, France

藥商：賽諾菲溫沙股份有限公司

台北市南京東路四段 16 號 12 樓 B 室

電話：(02)25772663

傳真：(02)25772977

sanofi