



衛署藥製字第048678號 G-9559

息癲適[®]液 Hecalis Solution

使用本藥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，故本藥應僅限用於無法以其它藥物控制症狀，或有其它原因無法使用其它藥物治療之孕婦。

【成分、含量】

每毫升息癲適液含valproate sodium 200 mg。

【賦形劑】

Alcohol 95%, D.I. water, methyl paraben, propyl paraben, urea.

【適應症】

癲癇之大發作、小發作、混合型及顛葉癲癇。

說明

成人及兒童：可以單藥治療或與其它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。

考量使用本藥可能有使孩童智商降低、發生神經管缺陷及其它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。

處方應以mg為單位，每瓶valproate隨藥附有一支有劑量(mL)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。

Valproate 應以少量非發泡性飲料稀釋後服用。

開始使用valproate sodium治療

- 若病人已服用其它抗癲癇藥物治療時，應以漸進方式逐漸加入valproate sodium，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，每隔二到三天逐次增加valproate sodium的劑量，約在一星期內可達到最適當的治療劑量。

- 如果需要加入其它的抗癲癇藥物，應以漸進方式逐漸加入。(請參考【交互作用】)

【禁忌】《依文獻記載》

本藥禁用於以下情況：

- 治療癲癇

• 在懷孕狀態下，除非沒有適合的替代療法

• 具有生育能力的婦女，除非能確實履行避孕計畫

- 治療躁鬱症

• 在懷孕狀態下

• 具有生育能力的婦女，除非能確實履行避孕計畫

- 對valproate、divalproate、valpromide 或本藥其它成分過敏者。

- 急性肝炎病人。

- 慢性肝炎病人。

- 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】《依文獻記載》

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它併用藥物的改變或藥動學的交互作用(請參考【交互作用】)、毒性(肝功能異常或腦病變，請參考【警語】及【不良反應】)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它藥物，以防止valproic acid (如divalproate、valpromide)的過量。

- 本藥使用於孕婦可能傷害胎兒，依據國外資料顯示，孕婦使用本藥可能造成胎兒神經管缺陷和其它結構異常(例如：顛面缺陷、心血管畸形，且畸形可能會涉及全身各個系統)。使用本藥治療相較於單一使用其它抗癲癇藥物治療的婦女，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。

- 使用本藥可能導致孩童有較低的智商。流行病學研究顯示，懷孕期間使用本藥治療之婦女，比起使用其它抗癲癇藥物或未使用癲癇藥物之婦女，其孩童有較低的認知測驗分數。一篇於美國及英國進行之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)比起單一使用其它抗癲癇藥物母親之孩童，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物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藥，除非使用其它治療皆無法有效控制症狀，或有其它原因無法接受其它治療方法，於該等情況下，使用本藥之治療效益可能仍大於風險。

- 考量本藥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。女性在使用本藥時應有效避孕。而對於有計畫懷孕的婦女，應告知使用本藥之風險與治療效益，並考慮使用其它替代療法。

- 為避免癲癇發作，正接受本藥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藥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。

肝病

好發條性：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(請參考好發條性)。

* 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(或兒童病人的家屬)若發生任何上述症狀時應馬上告訴醫師，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，又伴有其它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】)，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、嚴重癲癇病人、腦部受傷癲癇病人及同時使用多種抗癲癇藥物治療的病人，一旦發生胰臟炎，其癒後大多不佳。胰臟炎病人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。

高血氨症

使用valproic acid可能導致高血氨症，且肝功能檢查結果可能呈現正常。患者如有不明原因嗜睡、嘔吐或精神狀態異常，須懷疑為高血氨腦病變症狀，應考慮測量血氨濃度。若血氨增加，應停用valproic acid。當高血氨症開始出現，應當儘快採取適當治療措施，同時應檢查患者是否患有尿素循環障礙。較常見的是無症狀之高血氨症，這時需要密切監測血氨濃度。若血氨持續增加，應考慮停用valproic acid。

高血氨症及併用topiramate之相關腦病變：

併用topiramate和valproic acid對單獨使用任一種藥物具耐受性的患者發生併有或不併有腦病變之高血氨症有關。高血氨腦病變的臨床症狀包括意識或認知能力的變化、嗜睡和嘔吐。在大多數的情況下，當停用兩種藥中任一種，症狀可得到緩和。此不良反應並非因藥物動力學間的影響所引起，若患者有先天性代謝障礙或肝粒線體活動障礙，可能增加高血氨症(併有或不併有腦病變)的風險。雖缺乏相關研究，topiramate和valproic acid的交互作用可能會加劇或呈現出敏感者本身已有的缺陷。患者如有原因不明的嗜睡、嘔吐或心智狀態改變的症狀，應考慮測量血氨濃度來判斷是否為高血氨腦病變。

具生育能力之婦女

除非明確必要(即其它治療無效或不能耐受之情況下)，本藥物不應使用於具生育潛力之女性。在第一次開始使用valproate 治療之前，或使用valproate之女性計畫懷孕時，應進行此項評估。具生育潛力之女性在治療過程中，必須使用有效的避孕措施。

自殺的風險

因不同病因而接受抗癲癇藥物治療的病人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，病人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，病人(及其看護者)應尋求醫療方面的諮詢。

與其它藥物的併用

本藥不建議與lamotrigine併用(請參考【交互作用】)。

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

【注意事項】《依文獻記載》

在接受valproate治療前應先做肝功能測試(請參考【禁忌】)，並在治療期的最初六個月內作定期監測，特別是高危險群的病人(請參考【警語】及【注意事項】)。

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。若評估後仍需使用本藥治療，則建議採取單一藥物的治療方式(請參考【警語】及【注意事項】)。

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】)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】)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】)。

本藥含鈉，每100 mg的valproate sodium含有13.88 mg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】《依文獻記載》

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)、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治療的病人，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valproate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

Valproate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

併用Valproic acid and Topiramate可能發生併有或不併有腦病變之高氨血症。

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。

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)。

其它交互作用

+ 口服避孕藥

Valproate sodium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】《依文獻記載》

懷孕：

- 與癲癇相關的風險

在懷孕期間，孕婦的癲癇大發作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valproate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。

在人類：

母親患有癲癇並服用valproate sodium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1000 mg且併用其它抗癲癇藥物會顯著增加此種畸形的危險。

Valproate單方治療或合併其它抗癲癇藥物治療與胎兒異常的發生相關。目前資料顯示，valproate合併其它抗癲癇藥物治療比起valproate單方治療，有較高的致畸胎率。

資料顯示於懷孕期間(*in utero*)暴露於valproate sodium的幼兒，可能與發展遲緩的發生機率相關，尤其是語言能力。發展遲緩經常與胎兒畸形或形體異常有關，然而，包括：母親或父親的低智商、基因、社會或環境因素、懷孕期間癲癇控制不佳等複雜因素尚無法釐清，尚未確立其因果關係。

懷孕時於子宮內暴露於valproate的嬰幼兒，曾有自閉症(autism)個案的報告。

基於上述資料，應審慎考慮下列建議：除非明確必要(即其它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valproate治療之前，或使用valproate之女性計畫懷孕時，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，valproate治療應被重新評估：

- Bipolar disorder：應考慮停止valproate 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valproate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它形式的胎兒畸形。

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。

哺乳：

Valproate由乳汁中排除的量很低，懷孕期間(*in utero*)暴露於valproate sodium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】《依文獻記載》

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它可能會加強昏昏欲睡症狀藥物併用治療時。

【不良反應】《依文獻記載》

先天性、家族性及遺傳

• 致畸性的風險(請參考**【懷孕與哺乳】**)

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。

若病人的血小板減少症沒有症狀，在可行的情形下，可根據血小板的數目及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。

其它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。

• 高血氨症

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。

• 錐體外系統失調可能為不可逆性，包括可逆性的帕金森氏症狀。

• 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伴隨大腦萎縮的完全失智症的狀態，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治療的病人，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，曾有病人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】**及**【注意事項】**)。

• 頭痛也曾被報告過。

• 靜脈投予valproate 後幾分鐘內，可能發生頭暈的症狀，該症狀於幾分鐘內即緩解。

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

• 有些病人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】**及**【注意事項】**)。

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。

• 曾有可逆性Fanconi’s syndrome的零星報告，目前未知其作用機轉。

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。

血管系統

• 血管炎

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，因此應密切監測病人的體重(請參考**【警語】**及**【注意事項】**)。

• 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。

肝膽異常

• 肝臟疾病(請參考**【警語】**及**【注意事項】**)。

生殖系統及乳房

• 停經及月經失調也曾被報告過。

• 男性不孕症。

食慾改變

• 國內曾有厭食(anorexia)之通報案件。

【過量】《依文獻記載》

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案例被報告過。

【藥理特性】《依文獻記載》

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valproate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：

- Valproate sodium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，若需較高血清濃度，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150 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。

- 不像其它抗癲癇藥物，由於沒有cytochrome P450酵素誘導的作用，valproate sodium不會增加本身的代謝，也不會使其它藥物如口服避孕藥(oestrogen-progestogens)及口服抗凝血劑(antivitamins K)代謝加速。

【包裝及儲存】

4000 mL 以下玻璃瓶裝，附量器。

請存放在室溫25°C以下，並避免陽光直射。

委託者： 瑩碩生技醫藥股份有限公司

地 址： 臺北市南京東路二段206號8樓之3

製造廠： 歐帕生技醫藥股份有限公司

地 址： 新竹縣湖口鄉光復路1號