

Sodium Valproate Oral Solution 200mg/ml “Center” (Sodium Valproate)

GMP
衛署藥製字第 048161 號
G-9214

主 成 分：每毫升(ml)含有
Sodium Valproate200 mg

適 應 症：

癲癇之大發作、小發作混合血液型及顫栗癲癇。

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

劑量：

每 24 小時平均劑量如下：

- 孩童：30mg/kg。
- 青少年及成人：20~30mg/kg。

用法：

口服使用。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。

癲別液應以少量碳酸飲料稀釋後服用。

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，在兩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。
- 沒有服用其他抗癲癇藥物的病人，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。
- 如果需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：(依文獻記載)

- 對 valproate、divalproate、valpromide 或本藥其他成分過敏者。
- 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。

一般而言，本藥不建議與 lamotrigine 併用。

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型態，和原有的癲癇發作型態完全不同。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途徑的其他藥物，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患者，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。大部分的案例中，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 transaminase 的濃度增加，請參考“警語”及“注意事項”欄)，則須停止 sodium valproate 的治療。因水楊酸類 (salicylates) 藥物和 sodium valproate 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。

注意事項：(依文獻記載)

在接受癲別液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複之生化檢驗。

三歲以下的孩童若接受 sodium valproate 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)。

基於其肝毒性 (請參考“警語”欄) 和出血的危險，孩童接受 sodium valproate 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，則應診斷是否為胰臟炎。若血中胰臟酵素濃度增高，應停藥並改用其他合適的治療方

式。

Sodium valproate 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 sodium valproate 治療之前應監測禁食及餐後之血漿氨濃度。

雖然 sodium valproate 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。

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。這些藥品主要包括大部分的抗憂鬱劑（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

+ 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，應嚴密監測臨床症狀。

併用時應小心使用

+ 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漿濃度，並適時調整兩藥的劑量。

+ Carbapenems, monobactams: meropenem, panipenem 外推至 aztreonam, imipenem

癲癇病人：上述藥物可能使 valproic acid 血漿濃度降低導致癲癇發作的危險。應做臨床監測及測量血漿濃度，在抗感染藥物治療期間調整 valproic acid 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

因癲癇液會抑制 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 sodium valproate 的代謝進而減低血漿 valproic acid 濃度，因此，在合併治療的最初 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漿濃度。

+ Phenytoin

癲癇液會改變 phenytoin 的血漿濃度，此外，phenytoin 增加 sodium valproate 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漿濃度，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激素-黃體素（oestrogen-progestogens）的效果。

懷孕與哺乳：（依文獻記載）

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方面的畸形。

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（spina bifida）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。這些畸形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，必須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 sodium valproate 曾有極少數的新生兒有出血的症狀，此 sodium valproate 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：(依文獻記載)

- 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 sodium valproate 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 sodium valproate 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。
- 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)

Valproate 主要作用在中樞神經系統。動物及人體試驗已證實此藥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：(依文獻記載)

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，若超過 200mg/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 (antivitamin K) 代謝加速。

賦 形 劑：Glycerin；Sorbitol；Methyl Paraben；Sodium Benzoate；Edetate Disodium；Essence of Lemon；Purified Water

包 裝：10~4000 毫升塑膠瓶裝

儲 存：

- (1)本品應置於兒童不及之處。
- (2)請密封儲存於 25℃ 以下，請勿冰存並避免陽光直射。

晟德大藥廠股份有限公司(公司)

CENTER LABORATORIES INC.

地 址：臺北市松山區民權東路三段 189 號 8 樓

晟德大藥廠股份有限公司新竹廠(製造廠)

廠 址：新竹縣湖口鄉實踐路 2 號

公司電話：(02) 2547-4332 圖文傳真：(02)2545-3562

工廠電話：(03) 598-1829 圖文傳真：(03) 598-1820

CTRA-052 20101101

14S05-A01