



妥撫癲持續性藥效膜衣錠 500毫克

Vakin Chrono Film Coated Tablets 500 mg

衛署藥製字 第 048878 號

須由醫師處方使用

版本日期 2025-09-09

使用本藥可能會導致重大的先天性畸形，特別是神經畸形（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。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每膜衣錠含valproate sodium.....333mg

valproic acid.....145mg

主成分相當於valproate sodium 500mg

1.2 賦形劑

Colloidal silicon dioxide, ethylcellulose, hypromellose, magnesium stearate, silicon dioxide, trisodium phosphate.

膜衣:

Ethylcellulose, hypromellose, micronized talc, titanium dioxide, triethyl citrate.

1.3 劑型

持續性膜衣錠。

1.4 藥品外觀

有刻痕的錠劑 (Scored Tablet)。

2 適應症

癲癇之大發作、小發作、混合型及顳葉癲癇：躁病。

【說明】癲癇

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。

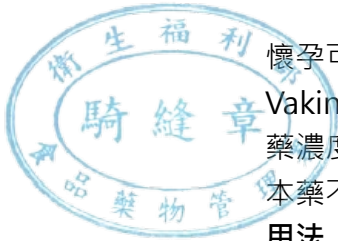
-局部性癲癇發作：局部性癲癇發作或局部性癲癇發作後繼發全面性癲癇發作。

3 用法及用量

3.1 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。

Vakin Chrono是一種緩釋型的藥物, 這種持續釋放的劑型能降低最高血藥濃度並確保血藥濃度在一天中更平均。基於劑量之考量, 本藥適用於成人及體重17公斤以上之兒童。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)。

用法

口服使用。每日劑量分一至二次服用, 建議與餐點同時服用。

對於控制良好的癲癇病人, 建議一天服藥一次。

吞服本藥時不可壓碎或咬碎錠劑

劑量

起始日劑量通常為10-15mg/kg, 而後增加到適當的劑量(請參考開始使用valproate sodium治療)。

每日平均劑量為20-30mg/kg, 但若病情在此劑量下未能充分控制, 可能要增加劑量並密切觀察。

兒童的常用劑量為每天30mg/kg。

成人的常用劑量為每天20-30mg/kg。

較年長的病人, 劑量須以發作控制的情形來調整。

每日劑量依年齡及體重來決定, 但仍應考量病人對valproate敏感度的個別差異。每日劑量, 藥物血漿中濃度及療效之間的最佳調整方法尚未確立; 劑量的決定應以臨床反應為基礎。當癲癇沒有被控制下來或懷疑有副作用產生時, valproic acid的血藥濃度可以作為臨床上後續追蹤。有效治療濃度通常介於40-100mg/L(280至700μmol/L)。

開始使用valproate sodium治療

-若以持續性藥效錠取代valproate sodium的一般錠劑時, 在病情控制下, 建議維持原先使用之日劑量。

-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】)。

躁病

建議以日劑量600mg開始給藥, 再以日劑量200mg, 每三天為間隔, 逐步增加至病情被控制為止。一般劑量範圍為1000mg/day到2000mg/day(即20-30mg/kg), 若在此劑量範圍內仍未能控制病情, 可增加劑量至最高2500mg/day。

Bowden之臨床研究顯示, 血漿濃度超過45μg/mL時有較佳之療效(此血中濃度可改善躁症評估表超過20%)。Bowden亦觀察到當血漿濃度超過125μg/mL時, 有較多藥物不良反應發生。在此劑量範圍內, 其劑量和濃度之相關性並不清楚。

4 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。
- 一般而言,本藥不建議與lamotrigine併用。

5 警語及注意事項

《依文獻記載》

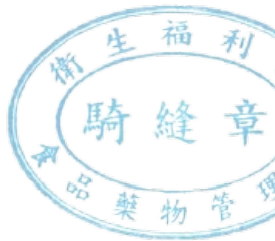
5.1 警語/注意事項

-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: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,並導致孕產婦或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。

-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，病人可能會發生更嚴重之癲癇發作，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(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)。

*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，癲癇仍反覆發作。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，能夠反應出蛋白質合成功能之檢測，尤其是PL (prothrombin level) 檢測，最具有重要之相關性，若證實prothrombin level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】)，則須停止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

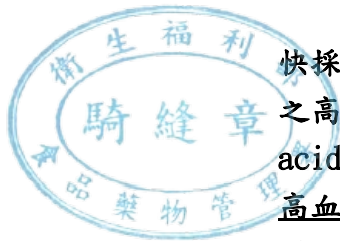
有極少數的胰臟炎病例報告，某些病例甚至有致死的結果。此併發症可能發生在任何的年齡層及治療期的任何時間，尤其是幼童特別容易暴露於此

危險中。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。

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氮症，這時需要密切監測血氮濃度。若血氮持續增加，應考慮停用valproic acid。

高血氮症及併用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有或不併有腦病變之高血氮症有關。高血氮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，可能增加高血氮症（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，應考慮測量血氮濃度來判斷是否為高血氮腦病變。

在接受本藥治療前應先做肝功能測試（請參考【禁忌】），並在治療期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】）。

因為大部分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，則建議採取單一藥物的治療方式（請參考【警語】）。

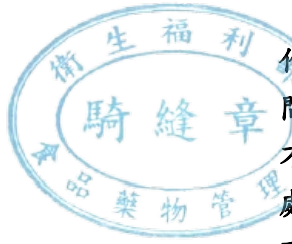
治療前、接受手術前以及有自發性血腫或出血現象時（請參考【不良反應】）建議做血液檢驗（血球包括血小板計數、出血時間和凝血試驗）。

基於其肝毒性（請參考【警語】）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，考慮游離型valproic acid血中濃度增加，應減低劑量。病人出現急性腹痛或抱怨腸胃不適，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。Valproate sodium不建議使用於有ureacycle酵素缺乏的病人，此類病人有高氮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valproatesodium治療之前應做代謝性試驗，特別是監測禁食及餐後之血漿氮濃度。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。

男性病人：

一項歐洲回溯性觀察研究發現，父親在母親受孕前3個月內使用valproate，相對於使用lamotrigine或levetiracetam之父親，其生育之孩童發生神經發育障礙風險增加。



作為預防性措施，處方醫師應告知男性病人此潛在風險，使用valproate治療期間與停藥後3個月內，該病人與其女性伴侶應採取有效之避孕手段，且在此期間不應捐贈精子。

處方醫師應定期評估男性病人使用valproate治療之適當性。若男性病人計畫生育，應考慮合適之替代治療方案。應個別考量不同案例之情況，建議尋求熟悉治療癲癇、躁鬱症或偏頭痛之專科醫師之建議。

5.3 操作機械能力

《依文獻記載》

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它可能會加強昏昏欲睡症狀之藥物併用時。

6 特殊族群注意事項

《依文獻記載》

6.1 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，但是藥物治療和病人疾病本身各自對畸形的相對影響性則尚未完全確立。常見畸形有唇顎裂及心血管方面的畸形。然而，若突然中斷抗癲癇的治療，可能會使母體的癲癇惡化，對母親和胎兒都有不好影響，也應該要避免。

Valproate sodium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：Valproate sodium可能引起神經管缺損－如脊髓膨出（myelomeningocele）、脊柱裂（spina bifida）……等產前檢查可能可以檢測出之畸形，發生率約為1%-2%。若於懷孕期間服藥，出生前應做致畸性檢查。曾有臉部畸形（facial dysmorphia）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：

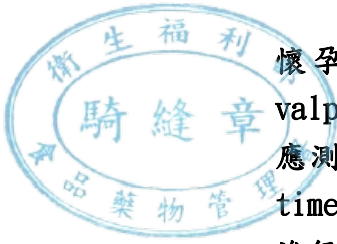
－尚難建議癲癇婦女以valproate sodium治療期間絕對不可受孕，惟須讓病人明確瞭解可能之危險。

－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，則不宜中斷，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。

－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，在懷孕第一個月曾以valproate做治療者，不論是否服用folic acid，其胎兒在出生前均須特別做神經管畸形之監測。

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(ACT:activated cephalin time)，惟若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(ACT)檢測。創傷性生產時，可能會增加出血的危險。

6.2 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，考量副作用的發生情形(特別是出血及肝傷害)，以此藥作為單一藥物治療時或許仍可以考慮餵乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

男性以及父親於母親受孕前3個月內使用 valproate 治療，其後代潛在神經發育障礙風險：

歐洲一項回溯性觀察研究顯示，在母親受孕前3個月內單獨使用 valproate 治療之父親，相對於使用 lamotrigine 或 levetiracetam 之父親，其孩童(0到11歲)發生神經發育障礙風險增加(pooled adjusted hazard ratio: 1.50, 95% CI: 1.09-2.07)；valproate 組發生神經發育障礙之調整累積風險介於4.0%至5.6%，lamotrigine/levetiracetam 組則為2.3%至3.2%。該研究規模不足以確認 valproate 與特定神經發育障礙亞型之關聯性，研究限制包含各組間藥物使用情形與追蹤時間不同，及其他潛在之干擾因子。Valproate 組之孩童平均追蹤歲數為5.0至9.2歲，而 lamotrigine/levetiracetam 組為4.8至6.6歲。雖然父親於母親受孕前3個月內使用 valproate 治療之孩童神經發育障礙風險可能增加，但尚未證實該風險與使用 valproate 治療之因果關係。除此之外，該研究並未評估父親於母親受孕前停用 valproate 超過3個月，即在未暴露於 valproate 之下進行精子生成後，所生之孩童之神經發育障礙風險。

作為預防性措施，處方醫師應告知男性病人此潛在風險，使用 valproate 治療期間與停藥後3個月內，該病人與其女性伴侶應採取有效之避孕手段，且在這段期間不應捐贈精子。

處方醫師應定期評估男性病人使用 valproate 治療之適當性。若男性病人計畫生育，應考慮合適之替代治療方案。應個別考量不同案例之情況，建議尋求熟悉治療癲癇、躁鬱症或偏頭痛之專科醫師之建議。

有生育能力的女性與男性：

曾有使用 valproate 的女性發生停經、多囊性卵巢和睪固酮升高之案例報告。男性使用 valproate 亦可能使生育能力受損，部分案例停用至少3個月 valproate 治療可能逆轉生育障礙，少數案例顯示降低劑量可能改善生育功能，但部分案例未知男性生育障礙是否可逆。

7 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)。若必須併用此兩藥物，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中藥物濃度，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中藥物濃度，在抗感染藥物治療期間及停止該類藥物之使用後，可能須調整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

因本藥會抑制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

本藥會改變phenytoin的血漿濃度，此外，phenytoin會增加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

併用valproic acid和topiramate,可能發生併有或不併有腦病變之高氨血症。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。

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

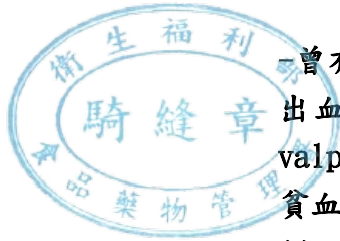
Valproate sodium沒有酵素活化作用,不會降低婦女使用荷爾蒙類避孕藥之動情素-黃體素(oestrogen-progestogens)的效果。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/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】及【注意事項】)。
- 高血氨症(請參考【警語】)。
- 肝功能異常(請參考【警語】及【注意事項】)。
- 催畸性(請參考【懷孕與哺乳】)。
- 有極少數病例引起可逆性巴金森氏症候群曾被報告過。
- 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(可能惡化至有完整臨床症狀的失智症),停藥數星期至數個月後可能恢復正常。
- 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,或停止服藥或降低劑量後,情況就會改善。這種情況最常見於合併多種藥物治療(特別是和phenobarbital併用)或valproate的劑量增加太快時。
- 在剛開始治療時,有些病人可能會有消化方面的症狀(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被報告,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亦曾被報告過(此神經方面的症狀可能逐漸惡化到昏迷),此時應做進一步檢查(請參考【警語】及【注意事項】)。
- 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,若病人之癲癇控制狀況和血小板數目在可接受的狀況下,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,有病人出現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 valproate sodium 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。曾有極少數的毒性表皮壞死症、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,女性病人的體重須小心監測(請參考【警語】及【注意事項】)。

生殖系統及乳房疾病:

-月經停止及經期不規則。

-罕見: 男性不孕症

9 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。

10 藥理特性

《依文獻記載》

10.1 作用機轉

抗癲癇劑(ATC code: N03AG01)

10.2 藥效藥理特性

Valproate 主要作用在中樞神經系統。動物及人體試驗已證實本藥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 會降低睡眠的 intermediate phase 的長度,同時增加 slow sleep。

10.3 臨床前安全性資料

目前尚無資訊。

11 藥物動力學特性

《依文獻記載》

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,但透析所能直接影響者僅限於游離型(free form)藥物(約10%)。
 - 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。
- 緩釋劑型在相同劑量下與腸衣錠劑型比較,特質如下:
- 在投藥後沒有吸收延遲時間。
 - 可延長吸收時間。
 - 生體可用率相同。
 - 最高藥物總濃度及最高游離藥物濃度(Cmax)皆較低(Cmax約降低25%,但在藥後4到14小時可維持相當穩定的濃度),此最高藥物總濃度之降低使valproic acid的濃度在24小時內有較規律和更均勻的分佈,若以每天二次服用相同劑量,可使血中濃度的波動幅度減半。
 - 劑量及血中藥物濃度間的線性關係較佳(藥物總濃度及游離藥物濃度)。

12 臨床試驗資料

目前尚無資訊。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1000錠塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

25°C以下。

製造廠

歐帕生技醫藥股份有限公司

新竹縣湖口鄉湖南村光復路1號

藥商

健喬信元醫藥生技股份有限公司

新竹縣湖口鄉工業一路 6 號