

安妥安 250 毫克 500 毫克

Apo-Divalproex Tables 250mg, 500mg
衛署藥輸字第 024464 號 (250mg)
衛署藥輸字第 024601 號 (500mg)

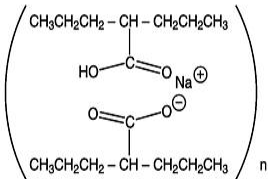
警語(依文獻記載)

致畸胎性：

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。因此，本品禁用於懷孕婦女偏頭痛之預防，且應僅限用於無法以其他藥物控制症狀，或有其他原因無法使用其他藥物治療之孕婦（請參考“警語”和“病人使用說明”欄）。

性状

Divalproex sodium 為一由 sodium valproate 和 valproic acid 以一比一克分子關係所組成的穩定化合物，當 valproic acid 為 0.5 當量的 sodium hydroxide 部分中和時即可形成 divalproex sodium。其化學名為 sodium hydrogen bis(2-propylpentanoate)，結構式如下：



divalproex sodium 為一白色粉末具特殊氣味。Apo-Divalproex 錠為口服使用，含 divalproex sodium 270mg 相當於 250mg 的 valproic acid；含 divalproex Sodium 540mg 相當於 500mg 的 valproic acid。

劑型

250 毫克：橘黃色，橢圓形雙凸腸溶錠，二面皆刻有“250”的字樣。

500 毫克：深粉紅色，橢圓形雙凸腸溶錠，二面皆刻有“500”的字樣。

賦形劑：

250 毫克：Microcrystalline cellulose、Hydroxypropyl methyl cellulose、Hydroxypropyl cellulose、Polyethylene glycol 3350、Sunset yellow Supra、Triethyl citrate、Talc、Titanium dioxide、Guar Gum、Methacrylic acid copolymer dispersion、purified water
500 毫克：Microcrystalline cellulose、Hydroxypropyl methyl cellulose、Hydroxypropyl cellulose、Polyethylene glycol 3350、Red ferric oxide NF-orange shade#34690、Triethyl citrate、Talc、Titanium dioxide、D&C Red# 33.86%、Guar Gum、Methacrylic acid copolymer dispersion、purified water

臨床藥理學(依文獻記載)

藥效學特性

Divalproex sodium 有抗驚厥特性，化學上屬於 valproic acid，Divalproex sodium 在胃腸道中解離為 valproate 離子 (valproate ion)，雖然它的作用機轉尚未建立，但它對癲癇的作用曾被提及可能與增加大腦中 gamma-aminobutyric acid (GABA) 濃度有關。Valproic acid 血中最高濃度在 3~4 小時發生。

Valproic acid 血中半衰期一般為 6~16 小時，如與食物同時服用，吸收會輕微延緩，但不影響整體的吸收。Valproic acid 可迅速分佈全身，與人類血漿蛋白有很強的結合（90%），劑量增加會導致蛋白結合的下降及 valproic acid 廓清率及排除的若干改變。Valproate 主要的代謝在肝臟，在肝臟主要的代謝形式是 glucuronide conjugate，其他在尿液的代謝物為 C-3、C-4 及 C-5 之氧化產物。Valproic acid 和它的代謝物主要由尿液排除，少量由排泄物和呼氣排除，非常少量未代謝藥物在尿液中排除。請參閱【警語】有關於致命性肝功能不良說明。

藥動學特性(依文獻記載)

吸收 / 生體可用率-口服相當劑量的 divalproex sodium 藥品和 valproic acid 膠囊可傳遞入體內等量的 valproate 離子。雖然 valproate 離子的吸收率會隨著給予的處方劑型（液劑、固體製劑或 sprinkle）、使用的時機（如：禁食或餐後）、給藥的方式（如：將膠囊的內含物灑在食物上服用或服用整顆膠囊）而不同，但此差異對於在達到穩定狀態的癲癇長期慢性治療的患者而言，應僅有極微小的臨床重要性。然而，不同的 valproate 藥品的 T_{max} 和 C_{max} 差異可能在治療初期是很重要的，例如在單劑量的臨床研究顯示，進食對錠劑的吸收速率的影響（T_{max} 從 4 小時

增加到 8 小時）遠大於對 sprinkle 膠囊的吸收速率的影響（T_{max} 從 3.3 小時增加到 4.8 小時）。雖然因給藥間隔和處方劑型的不同，valproate 的胃腸吸收速率和血中濃度也隨之上下波動，但長期使用 valproate 作為抗癲癇劑時其療效不太會被影響。給藥間隔從一天一次到一天四次以及在靈長類癲癇模式的研究以靜脈點滴給藥的經驗告訴我們，癲癇的控制主要決定於每日的生體可用率（吸收的總量），和不同處方的 valproate 所導致血中濃度曲線的波峰 / 波谷比例不同，在實際的臨床上並無直接的關聯性。吸收速率是否會影響 valproate 在躁病和偏頭痛之療效仍未知。valproate 藥品可和食物併用，不同的 divalproex sodium 和 valproic acid 處方亦可互相取代來治療癲癇，應不會影響臨床上的問題（請參考“劑量和用法”欄）。任何劑量改變或增減併用藥品時應小心監測臨床症狀和 valproate 的血漿濃度。

分布-血漿蛋白結合:valproate 和血漿蛋白的結合和 valproate 的血漿濃度有關，其游離部分的比例在血漿濃度 40μg/mL 時約 10%，在血漿濃度 130μg/mL 時約 18.5%。老年人、慢性肝病患者、腎功能不良患者和與其他藥物（如：aspirin）併用時 valproate 的血漿蛋白結合率會下降。反之，valproate 可能會取代某些 and 血漿蛋白結合的藥物（如：phenytoin，carbamazepine，warfarin 和 tolbutamide）（更詳細的 valproate 和其他藥品之藥物學交互作用請參考“注意事項”和“藥品交互作用”欄）

中樞神經系統之分布:valproate 在腦脊液中的濃度約為血漿中未結合藥品之濃度（約血漿總濃度的 10%）。

代謝 -valproate 幾乎完全由肝臟代謝，以 valproate 單一藥品治療的成人病患，授予劑量的 30~50% 是以 glucuronide 結合物的型態存在於尿液中；另一個主要的代謝途徑為粒腺體的 β 氧化作用，約佔總劑量的 40% 強。通常低於 15~20% 的劑量經由其他的氧化作用排除。少於 3% 的劑量以原型排泄於尿液中。劑量和 valproate 總濃度的關係非線性相關，血中濃度並不會隨著劑量成比例增加，其血中濃度的增加較慢主要是由於血漿蛋白結合飽和的原故。未結合藥品之藥動學為線性相關。

排除-全部的 valproate 的平均血漿廓清率和分布體積分別為 0.56L/hr/1.73m² 和 11L/1.73m²。游離態的 valproate 的平均血漿廓清率和分布體積分別為 4.6L/hr/1.73m² 和 92L/1.73m²。口服給與 250 至 1000mg 的 valproate 單一藥物治療的平均最終半衰期 (mean terminal half-life) 約 9 到 16 小時。上述的估計數值僅適用於沒有服用會影響肝臟代謝酶系統藥物的病人。若病人服用會誘導酵素的抗癲癇藥（carbamazepine，phenytoin 和 phenobarbital），其清除 valproate 的速率會變快；由於 valproate 的廓清率改變，當增加或減少併用的抗癲癇藥時，應加強監測抗癲癇藥品的血中濃度。

特殊病人群

年齡的效應：

新生兒-兩個月以內的嬰兒其排除 valproate 的能力遠低於較大的孩童和成人，可能是廓清率低（可能由於和清除 valproate 相關的 glucuronosyltransferase 和其他酵素系統尚未發育成熟）且分布體積高（部分源自血漿蛋白的結合能力降低）的原故。例如，一研究顯示 10 天以下嬰兒的半衰期為 10 到 67 小時而年齡大於二個月的孩童其半衰期為 7 到 13 小時。

孩童-小兒病人（年齡介於 3 個月到 10 歲），以每公斤體重計算其廓清率比成人高 50% (mL/min/kg)；超過 10 歲以上，孩童的藥動學參數和成人類似。

老年人-老年病人（年齡 68 到 89 歲）的 valproate 排除速率比年輕人（年齡 22 到 26 歲）顯著下降，廓清率 (intrinsic clearance) 本身約下降 39%，游離部分增加 44%，因此老年人的起始劑量應降低（請參考“劑量與用法”欄）。

性別的效應：以體表面積校正後的游離態的 valproate 的廓清率 (unbound clearance) 在男性與女性間並無差異（男性及女性，每 1.73m² 分別為 4.8±0.17L/hr 和 4.7±0.07L/hr）。

人種的效應：valproate 藥動學的人種差異尚未被研究。

疾病的效應：

肝病-（請參考“警語”和“配伍禁忌”欄）肝病會損害身體排除 valproate 的能力。一研究顯示，以 6 個健康受試者為比較標準，7 位肝硬化病人的游離態 valproate 廓清率下降 50%，4 位急性肝炎患者的游離態 valproate 廓清率則下降 16%；valproate 的半衰期從 12 小時增加到 18 小時。肝病亦和血中白蛋白濃度總量和游離態的 valproate 增加（增加 2 到 2.6 倍）相關連，因此僅監測總血中濃度可能會誤導判斷，因為肝病病人游離態的 valproate 濃度可能會顯著的升高而總血中濃度可能仍維持正常。

腎病-曾有報導腎功能衰竭的病人 (creatinine clearance<10mL/minute) 其游離態的 valproate 廓清率輕微下降 (27%)；然而血液透析會降低 valproate 濃度約 20%，因此腎衰竭病人並非一定需要調整劑量。血漿蛋白結合率明顯降低的病人若僅監測血中濃度總量可能為誤導判斷。

血漿濃度和臨床療效

血漿濃度和臨床療效間的關係尚未完全證實，其中一個因素為 valproate 的非線性且會因濃度而異的蛋白結合率會影響藥品的廓清率。因此監測 valproate 的血

中總量並無法提供一可信賴的療效指標。例如由於 valproate 的血漿蛋白結合依濃度的不同而異，其游離態的 valproate 的血中濃度 40μg/mL 時約 10%，在 130μg/mL 時約 18.5%，老年人、低血脂病人和肝病及腎病病人的游離態比例可能更高。

癲癇：雖然某些病人可能以較低或較高的血漿濃度控制病情，一般治療癲癇的血中 valproate 總量的療效範圍為 50 到 100μg/mL。

躁病：以安慰劑對照治療急性躁病的臨床試驗顯示，病人依臨床反應給藥其血中濃度曲線波谷的血漿濃度 (trough plasma concentration) 介於 50 和 125μg/mL 之間（請參考“劑量和用法”欄）

臨床試驗

Divalproex sodium 對躁病、偏頭痛、和癲癇的臨床療效試驗摘要，因內容繁多，請參考 PDR monograph 之 Clinical Trials 的 Manic, Migraine 和 Epilepsy 部分。

適應症

躁病、癲癇小發作、大發作混合型、偏頭痛之預防。

說明(依文獻記載)

躁病-Divalproex sodium 主要用於治療和兩極性精神異常相關的躁病，躁病之發作為一段特定期間其不正常且持續的情緒升高、擴張、刺激。躁病的典型症狀包括言語表達困難、活動力過剩、睡眠需求降低、點子飛馳、虛幻、判斷力差、具攻擊性且可能有敵意。三週的臨床試驗奠定 divalproex sodium 對符合 DSM-III-R 原則的兩極性精神異常的住院或急性躁病病人的療效。Divalproex sodium 長期用於躁病之安全性和有效性（如：持續用藥大於三週），尚未進行有系統的對照臨床研究，因此醫師選擇長期使用 divalproex sodium 治療病人時應依個別病人的情況評估長期使用本藥之療效。

癲癇-Divalproex sodium 可以單一藥劑或其他藥物併用治療單獨的或複合式的癲癇發作 (complex partial seizures) 或其他類型的癲癇發作病人 (simple and complex absence seizures)。

偏頭痛之預防-於國外進行之臨床試驗，結果並不完全一致，有些顯示本品具有預防偏頭痛之效果，有些則無。在我國所執行之臨床試驗，無法支持 valproic acid 對於我國之偏頭痛患者有預防發作之效果（詳請參見【臨床試驗乙節】）。Divalproex Sodium 對於急性的偏頭痛無效。（請參考“警語-懷孕之使用”和“注意事項-病人使用說明”欄），有關致命的肝毒性請參考“警語”欄。

禁忌(依文獻記載)

Divalproex sodium 不可用於肝病患者及有嚴重肝功能不良的患者。

Divalproex sodium 禁用於對本藥過敏者。

懷孕婦女偏頭痛之預防。

Divalproex sodium 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。

警語(依文獻記載)

服用 valproic acid 及其衍生物之病人曾發生肝功能衰竭導致死亡病例。經驗告訴我們兩歲以下的兒童，其發展成致命的肝毒的危險性會增加，尤其是對那些服用多種抗癲癇劑、先天性代謝不良、伴有智能遲鈍的嚴重癲癇發作和器質性腦部疾病的患者。當 divalproex sodium 使用於上述病患，應特別小心，並應單獨使用本劑，不可與其他藥品併用，且須評估此治療的效益和危險性。兩歲以上之病患，根據治療癲癇的經驗，致命的肝毒性發生率隨著年齡的漸增而減少。

上述事件通常在剛開始治療的最初六個月發生，嚴重或致命的肝毒可能在事前會有非特定的症狀，如身體不適、衰弱、昏眩、臉部浮腫、厭食及嘔吐，癲癇的病人可能會發生癲癇發作失控。若病人出現上述症狀，應小心監測之。治療前應先測定肝功能，治療中亦需經常測定肝功能，尤其在治療的最初六個月。

服用 valproic acid 之病人曾發生肝功能衰竭導致死亡的病例。上述事件通常在剛開始治療的最初六個月發生，嚴重或致命的肝毒可能在事前會有非特定的症狀，如身體不適、衰弱、昏眩、臉部浮腫、厭食及嘔吐，癲癇的病人可能會發生癲癇發作失控。若病人出現上述症狀，應小心監測之。治療前應先測定肝功能，治療中亦需經常檢測肝功能，尤其在最初的六個月，然而醫師不可完全依賴血清生化檢驗，因為這些檢驗結果可能不會在所有的情況下均發生異常，因此必須小心考慮醫療病史及內科檢查。

對於曾患肝病的病人應小心使用 divalproex sodium。對那些服用多種抗癲癇劑、兒童、先天性代謝不良、伴有智能遲鈍的嚴重癲癇發作和器質性腦部疾病的患者，可能有特別的危險性。經驗告訴我們兩歲以下的孩童，其發展成致命的肝毒的危險性會增加，當 divalproex sodium 使用於上述病患，應特別小心並單獨使用本劑，且須評估此治療的效益和危險性。兩歲以上之病患，從治療癲癇的經驗告訴我們致命的肝毒性發生率隨著年齡的漸增而減少。

若懷疑或出現嚴重的肝功能不良時，應立即停藥，在某

些病例即使停藥其肝功能仍持續惡化。

不良反應的發生率可能和劑量有關。在一以 divalproex sodium 單一藥劑治療癲癇病人的臨床試驗，接收平均約 50mg/kg/day 的劑量，126 位患者中有 34 位 (27%) 其血小板數值至少有一個 $\leq 75 \times 10^9/L$ 。其中大約有一半的病人停止治療後其血小板計數隨著治療停止而恢復正常。其餘的病人其血小板計數隨著持續的治療而恢復正常。在本試驗中，血小板缺乏症出現的可能性隨著 valproate 的血中總濃度的增加 (女性 $\geq 110 \mu g/mL$ 或男性 $\geq 135 \mu g/mL$) 而顯著地增加。欲使用高劑量治療前應衡量其利益與副作用增加的處境。

高血氣症

使用 valproic acid 可能導致高血氣症，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，須懷疑為高血氣腦病變症狀，應考慮測量血氣濃度。若血氣增加，應停用 valproic acid。當高血氣症開始出現，應當儘快採取適當治療措施，同時應檢查患者是否有尿素循環障礙。較常見的無症狀之高血氣症，這時需要密切監測血氣濃度。若血氣持續增加，應考慮停用 valproic acid。

高血氣症及併用 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氣症有關。高血氣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，當併用兩種藥中任一種，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，可能增加高血氣症 (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重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，應考慮測量血氣濃度來判斷是否為高血氣腦病變。

懷孕

(一) 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結構異常 (例如：顱面缺陷、心血管畸形，且畸形可能涉及全身各個系統)。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。

(二) 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的婦女，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)，與人類似。故本品藥用於懷孕婦女偏頭痛之預防。且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。

(三) 考量使用本品可能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，否則不應使用於具有生育能力或有懷孕可能性之婦女，特別是被使用在不曾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。而對於有計劃懷孕的婦女，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。

(四) 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乏之生命威脅。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。

服用 valproate 的病人可能有凝血異常的現象，一有低纖維蛋白原的病人，服用包括 valproate 的多種抗癲癇藥物，生出一缺乏纖維蛋白原的嬰兒，嬰兒出生之後即因出血而死亡。若懷孕時使用 valproate 應小心監測其凝血參數。

懷孕時使用 valproate 曾有報告顯示有一新生兒和一嬰兒因肝衰竭而致死。

服用抗癲癇藥來預防大發作的病人不可突然停藥，因突然停藥會引起缺血性癲癇，引起組織缺氧而造成母親及未出生嬰兒的危險。小發作的藥物治療，懷孕前與懷孕中的停藥應評估其先天性的缺陷，對特殊之病例及特殊之家庭病史。

危險及效益必須被小心評估，對於雙極性疾患產齡婦女，懷孕期間或即將懷孕，服用 divalproex sodium 時應警告其對胎兒的危險性。

【注意事項】(依文獻記載)

肝功能不良：請參考「警語」及「禁忌」欄

高血氣症：請參考「警語」欄

高血氣症及併用 topiramate 之相關腦病變：請參考「警語」欄

一般注意事項

由於曾有血小板減少症 (請參考「警語」欄)、血小板凝集的第三相被抑制、凝血參數異常 (如：纖維蛋白原偏低) 的報告，病人應在治療前定期檢測血小板計數和凝血功能。在進行手術前，服用 divalproex sodium 的病人應檢測血小板計數和凝血參數。

在一個以 divalproex sodium 為單一藥品治療癲癇的臨床試驗，平均劑量為 50mg/kg/day，在 126 位病人中有 34 位病人其血小板計數之數值至少有一次低於 $75 \times 10^9/L$ 。這 34 位病人中約有一半的病人停藥，停藥後其血小板計數回復正常。其餘的病人則繼續使用 valproate 治療，其血小板計數亦隨著持續的治療而回復正常。在此試驗中，血中 valproate 總濃度大於 $110 \mu g/mL$ (女性) 或 $135 \mu g/mL$ (男性) 時血小板減少症的發生率顯著增高。

若有出血、瘀血、止血或凝血異常時應降低劑量或停藥。併發有昏迷或無昏迷的高血氣症 (Hyperammonemia) 曾被報告過，且可能發生在肝功能測試無異常的情況下。常見無症狀的 ammonia 血中濃度升高現象，當出現此現象時須更頻繁的監視臨床反應，若有明顯的臨床反應發生時，應調整或停止 divalproex sodium 的治療。

由於 divalproex sodium 和會誘導酵素的藥物併用時可能有交互作用，在治療初期應定期監測 valproate 和併用藥物之血中濃度 (請參考「注意事項-藥物交互作用」欄)。

部分以 keto-代謝物的形式經由尿液排除，此 keto-代謝物可能會誤導尿液 ketone 測試結果之判讀。

曾有甲状腺功能改變和 valproate 相關之報告，其臨床床上之重要性則未知。

自殺傾向 (Suicidal ideation) 為某些既存之精神異常之表徵，且可能會在精神異常的症狀明顯改善時發生，高危險群的病人在治療初期應嚴密監視。

病人需知

由於 divalproex sodium 可能會引起中樞神經系統的抑制作用 (CNS depression) 特別是和其他中樞神經抑制劑併用時 (如：酒精)。除非確定病人不會因服藥而昏昏欲睡，應囑咐病人勿從事危險的活動如開車或操作危險的機械。

偏頭痛的患者：於國外進行之臨床試驗，結果並不完全一致，有些顯示本品具有預防偏頭痛之效果，有些則無。在我國所執行之臨床試驗，無法支持 valproic acid 對於我國之偏頭痛患者有預防發作之效果 (詳請參見「臨床試驗乙節」)。

【藥物交互作用】(依文獻記載)

1) 併用藥物對 valproate 廓清率的影響

會影響肝臟代謝酵素的藥物，特別是那些會提高 glucuronosyl transferases 的藥物可能會增加 valproate 的廓清率。例如：phenytoin, carbamazepine 和 phenobarbital (或 primidone) 可使 valproate 的廓清率增加一倍。因此接受單一藥劑治療的病人比接受多種抗癲癇藥物的病人其 valproate 有較長之半衰期和較高的血中濃度。

相反的，若併用藥物為 cytochrome P450 的抑制劑時 (如：抗憂鬱劑)，可能對 valproate 的廓清率影響不大，由於 valproate 主要經由 glucuronidation 和 beta-氧化途徑代謝，其經由 cytochrome P450 則為次要的代謝途徑。

由於上述 valproate 廓清率的改變，當加入或減少酵素誘導劑時應監測 valproate 和併用藥物的血中濃度。

下列為一些常見的處方藥對 valproate 藥動學可能之影響，而 valproate 有交互作用的藥品並不僅限於此，新的交互作用仍陸續被報告。

1.1) 已觀察到和 valproate 可能有重要的交互作用的藥品

Aspirin：一臨床試驗研究小兒科病人同時使用退燒劑量的 aspirin (11 到 16mg/kg) 和 valproate 時，顯示 valproate 的蛋白結合降低且代謝降低。游離態的 valproate 在和 aspirin 併用時比單獨使用 valproate 時增加 4 倍。當與 aspirin 併用時，2-E-valproic acid, 3-OH-valproic acid 和 3-keto-valproic acid 組成的 β -氧化路徑代謝物，其佔總代謝物的比例從 25% 降低到 8.3%。valproate 和影響凝集的藥物併用時應小心 (例如 Aspirin 及 Warfarin)，請詳閱 valproate 對其他藥物的影響及【不良反應】。

Carbamazepine/Carbamazepine-10,11-Epoxyde：Carbamazepine 併用 valproic acid 可能會引起 valproate 濃度及半衰期下降，這是由於肝臟微粒體酵素活性誘導代謝的增加。

Cimetidine：Cimetidine 可能會改變 valproic acid 之代謝，而導致其清除率下降及半衰期增加。

Felbamate：一研究癲癇病人 (n=10) 併用 felbamate (1200mg/day) 和 valproate 的臨床研究，結果顯示其 valproate 的平均最高血中濃度較單

獨使用 valproate 時增加 35% (從 $86 \mu g/mL$ 增加至 $115 \mu g/mL$)。若 felbamate 每日劑量增加到 2400mg 時則 valproate 的平均最高血中濃度增加至 $133 \mu g/mL$ (再增加 16%)。因此若開始併用 felbamate 治療時降低 valproate 的劑量是必要的，當與 felbamate 併用時，降低 valproate 的劑量是需要的。

Rifampin：一研究顯示，連續服用 600mg 的 rifampin 5 天，36 小時後再給予一單劑量的 valproate (7mg/kg) 則 valproate 的口服廓清率增加 40%。當 valproate 和 rifampin 併用時，可能需要調整 valproate 的劑量。

Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)：某些證據顯示 SSRIs 抑制 valproate 的代謝，導致 valproate 濃度比預期的高。

抗精神病藥、MAO 抑制劑及三環類抗憂鬱劑：除了增強中樞神經系統 (CNS) 的抑制外，當 valproic acid、抗精神病藥、三環類抗憂鬱劑、及 MAO 抑制劑同時併用，可能會降低發作的閾值，為控制發作，劑量的調整是必要的。

1.2) 和 valproate 無交互作用或其交互作用在臨床上不明顯的藥品

Antacids (Maalox, Trisogel 和 Titralac 160mEq) 併用時不會影響 valproate 的吸收。

Chlorpromazine：一研究顯示，已經服用 valproate (一天兩次，每次 200mg) 的精神分裂症病人給予 100-300mg/day 的 chlorpromazine，其波谷之 valproate 血漿濃度增加 15%。

Haloperidol：一研究顯示，已經服用 valproate (一天兩次，每次 200mg) 的精神分裂症病人給予 6-10mg/day 的 haloperidol，其 valproate 的血漿濃度曲線波谷之濃度不變。

2) valproate 對其他藥物的影響

Valproate 為某些 P450 isozymes, epoxide hydrazase 和 glucuronyl transferases 的弱抑制劑。

Valproic acid 和蛋白結合強的藥物併用 (如 aspirin, carbamazepine, dicumarol, warfarin, tolbutamide 及 phenytoin) 會導致血中藥物濃度的改變。

下列為一些常見處方藥和 valproate 同時服用對藥動學或藥效學可能之影響。

2.1) 已觀察到和 valproate 可能有重要的交互作用

Alcohol：Valproate 增強 alcohol 對 CNS 抑制的作用。

Aspirin：Valproate 與此藥物併用會影響血液凝集，必須注意，請詳閱【不良反應】及【注意事項-Valproate 藥物併用之影響】。

Benzodiazepines：Valproic acid 可能降低某些 benzodiazepines 在肝臟的氧化代謝，導致該類藥品血中濃度的增加，請參閱 Diazepam 及 Lorazepam。Carbamazepine/

Carbamazepine-10,11-Epoxyde：癲癇病人同時併用 valproate 及 carbamazepine (CBZ)，而 carbamazepine 的血中濃度降低 17%，而 Carbamazepine-10,11-Epoxyde (CBZ-E) 增加 45%，因此當其中一種藥物被加入或停止使用時，血中濃度的監測是需要的，請詳閱【注意事項-Valproate 藥物併用之影響】。

Clonazepam：有失神發作 (absence type seizures) 病史的病人，併用 valproic acid 和 clonazepam 可能會誘發失神發作的狀態 (absence status)。

Diazepam：valproate 會將 diazepam 從其與血漿白蛋白結合部位取代下來，且抑制其代謝，健康志願受試者 (n=6) 併用 diazepam (10mg) 和 valproate (每日服用 1500mg) 會增加游離態的 diazepam 達 90%，在 valproate 存在時，游離態的 diazepam 之血漿廓清率及分布體積分別降低 25% 和 20%，diazepam 的排除半衰期則不變。

Ethosuximide：valproate 會抑制 ethosuximide 的代謝，每日服用 800-1600mg 的 valproat 的健康志願受試者 (n=6) 服用單劑量的 ethosuximide 500mg 後，ethosuximide 的排除半衰期增加 25%，總廓清率則降低 15%，服用 valproate 和 ethosuximide 的病人，特別是那些還有併用其他抗癲癇藥物的病人，應小心監測兩藥之血中濃度變化。

Lamotrigine：Valproic acid 減少 lamotrigine 的總排除率，增加血漿排除的半衰期，lamotrigine 的腎臟清除率並沒有改變，當病人併用其他抗癲癇藥物治療之開始、停止或劑量改變時，應該小心監視臨床症狀。

Phenobarbital：valproate 會抑制 phenobarbital 的代謝，正常人 (n=6) 併用 valproate (一天兩次，共 14 天，每次 250mg) 和 phenobarbital (單一劑量 60mg)，phenobarbital 的半衰期增加 50%，血漿廓清率則降低 30%，其以原形排除的比例增加 50%。

Phenytoin：valproate 會把和血漿白蛋白結合的 phenytoin 取代出來，並抑制其肝臟代謝。

癲癇病人併用 valproate 和 phenytoin 曾有突破性癲癇發作 (breakthrough seizures) 被報告，若臨床上有需要應調整 phenytoin 的劑量。

Primidone：Primidone 代謝後會變成 barbiturate，可能和 barbiturate 有類似的交互

作用。

Topiramate:併用 valproic acid 和 topiramate 可能發生併有或不併有腦病變之高血氨症。

Zidovudine:口服 valproate 後 zidovudine 清除率會下降，但 zidovudine 半衰期並不受影響。

2.2) 和 valproate 無交互作用或其交互作用在臨床上不顯著的藥品

Acetaminophen: 3 個癲癇病人併用 valproate 和 acetaminophen，valproate 不會影響 acetaminophen 的藥動學參數。

Amitriptyline/Nortriptyline: 15 位健康志願受試者 (10 位男性 5 位女性) 口服 valproate (一天兩次，每次 500mg)，再口服單劑量 50mg 的 amitriptyline，其 amitriptyline 的血漿廓清率降低 21%，nortriptyline 則降低 34%。

Clozapine: 在 11 位精神科病人中，valproate 併用 clozapine 未發生交互作用。

Lithium: 男性健康志願受試者 (n=16) 併用 valproate (一天兩次，每次 500mg) 和 lithium carbonate (一天三次，每次 300mg) 對穩定狀態的 lithium 的藥動學無影響，請參閱 Valproate 藥物併用之影響。

Lorazepam: 健康志願受試者 (n=9) 併用 valproate (一天兩次，每次 500mg) 和 lorazepam (一天兩次，每次 1mg)，lorazepam 的血漿廓清率降低 17%。

Oral Contraceptive Steroids: 使用 valproate 治療 2 個月的 6 個婦女 (一天兩次，每次 200mg) 給予單劑量的 ethinylloestradiol (50µg) / levonorgestrel (250µg) 無任何藥動學交互作用。

【致癌性：突變性，生殖力不良】(依文獻記載)

致癌性: 以 valproate 給予 Sprague Dawley 大鼠和 ICR (HA/ICR) 大鼠口服二年，劑量分別為 80 和 170mg/kg/day (以 mg/m² 來換算約為人類最大日劑量的 10~50%)，兩種動物均被發現有許多腫瘤，接受高劑量的雄性大鼠產生 subcutaneous fibrosarcomas 和接受 valproate 的雌性大鼠產生 benign pulmonary adenomas 的發生率在統計上有明顯增加。在人類的發生情況則未知。

突變性: 在體外的細菌實驗 (Ames test) 結果顯示 valproate 非突變原，在大鼠並未產生致死作用，亦不會增加大鼠體內細胞基因試驗 chromosome aberration 的頻率。在一研究癲癇孩童服用 valproate，其 sister chromatid exchange (SCE) 的頻率增加，但此現象在成人的試驗中並未發現，SCE 的頻率增高可能和癲癇有關，其生化方面的影響則未知。

生育力: 幼鼠、成鼠和狗的慢性毒性研究證實，在口服日劑量分別為 400mg/kg/day (以 mg/m² 來換算約等於或大於人類最大日劑量)，400mg/kg/day 和 150mg/kg/day (以 mg/m² 來換算約為人類最大日劑量的 1.5 倍) 或以上時，會降低羣鼠增生和產生精子的能力。在大鼠試驗連續給藥 60 天，劑量 350mg/kg/day (以 mg/m² 來換算約為人類最大日劑量) 對生育力則無影響。valproate 對人類的精子、羣鼠的發育和生育力的影響則未知。

懷孕

(一) 治療雙性疾患之躁症發作、癲癇小發作、大發作混合型之懷孕用藥分級 (Pregnancy Category): D。

預防懷孕婦女偏頭痛之懷孕用藥分級 (Pregnancy Category): X。

(二) 考量使用本品可能有造成孩童智商降低、神經管缺陷及其他致命性的不良反應風險，且該等風險可能發生於懷孕早期，故除非必要使用，否則本品不應使用於具生育能力或有懷孕可能性之婦女，特別是被使用在不曾伴有永久性傷害或死亡 (例如偏頭痛) 的情況下。

(三) 本品禁用於懷孕婦女偏頭痛之預防。且對於有生育能力或有計劃懷孕之女性皆不應使用本品。

哺乳

valproate 會分泌到人的乳汁中，乳汁中濃度約為血清濃度的 1~10%，其對嬰兒的影響則未知，服用 divalproex sodium 的婦女應考慮停止授乳，因其對哺乳嬰孩會有什麼影響尚未明瞭。

生殖力

Valproate 對於羣鼠的發育、精子的產生、及生殖力的影響尚未明瞭。

用於小孩病人

兩歲以下的小兒病人使用時，其產生肝毒性的危險性會增加，特別是上述的狀況 (請參考「警語」欄)。當 divalproex sodium 使用於此類病人，應特別小心使用且應單獨使用 divalproex sodium 不與其他藥物併用，並且應評估治療的利弊。2 歲以上的兒童，在癲癇病人的經驗隨著年齡的增加其致命肝毒性的發生率隨之降低。

年齡較小的兒童，特別是那些有併用酵素誘導藥的病人，需要較大的維持劑量才可達到未結合 valproic acid 有效治療濃度。由於 valproic acid 的游離態比例變化大，臨床監測 valproic acid 的總血清濃度效果有限，孩童的 valproic acid 的血中濃度的詮釋應考量肝臟代謝功能和蛋白結合情形。

divalproex sodium 用於治療急性躁病的安全性和有效性對於 18 歲以下的病患尚未被研究。

老年人

年老的病人 (68-89 歲) 對 valproate 排除的能力比年輕之成人 (22-26 歲) 低，因此對於年老病人起始劑量應減低，請詳閱【用法與用量】。

Divalproex sodium 用於癲癇及躁症之老年病人，其安全性和有效性尚未做臨床試驗。

65 歲以上的病人使用 divalproex sodium 治療預防偏頭痛之安全性和有效性資料尚不足。

駕駛及危險性工作

由於 divalproex sodium 可能會引起中樞神經系統的抑制作用 (CNS depression)，特別是和其他中樞神經抑制劑併用時，如：酒精。除非確定病人不會因服藥而昏昏欲睡，應囑咐病人勿從事危險的活動如開車或操作危險的機械。

【不良反應】(依文獻記載)

躁病

以 divalproex sodium 治療後不良反應的發生率主要是根據兩個以 divalproex sodium 治療躁病且以安慰劑對照的臨床試驗數據合併而來。不良反應通常為輕度到中度的，但有時亦有嚴重到需停止治療的情形。在臨床試驗中因耐受性差導致停藥的比例在安慰劑治療組、divalproex sodium 治療組和 lithium carbonate 治療組間無統計上的差異，安慰劑治療組、divalproex sodium 治療組和 lithium carbonate 治療組因耐受性差導致停藥的比例分別為 4%、8% 和 11%。

表一為臨床試驗中 divalproex sodium 治療組，其不良反應大於 5% 且大於安慰劑治療組者，嘔吐為唯一有顯著差異 (P ≤ 0.05) 的不良反應。

表一：治療急性躁病且以安慰劑對照的臨床試驗中 divalproex sodium 治療組，其不良反應大於 5% 且大於安慰劑治療組者¹

不良反應	divalproex sodium 治療組 (n=89)	安慰劑治療組 (n=97)
噁心	22%	15%
嗜睡	19%	12%
眩暈	12%	4%
嘔吐	12%	3%
衰弱	10%	7%
腹痛	9%	8%
消化不良	9%	8%
發疹	6%	3%

¹ 下列不良反應在安慰劑治療組的發生率大於或等於 divalproex sodium 治療組：背痛、頭痛、便秘、腹瀉、顫抖和咽炎。

在以安慰劑對照的臨床試驗中 89 位 divalproex sodium 治療組病人中，其不良反應介於 1%~5% 者詳列如下：

全身性一般不良反應：胸痛、發冷、發冷和發熱、發熱、頭部疼痛、頸部僵硬。

心臟血管系統：高血壓、低血壓、心悸、姿勢性低血壓、心跳過速、血管鬆弛。

消化系統：厭食、排便失禁、脹氣、胃腸炎、舌炎、牙周膿腫。

血液及淋巴系統：瘀斑。

代謝及營養失調：水腫、周邊水腫。

骨骼肌肉系統：關節痛、關節病、腿部抽痛、局部痙攣。

神經系統：作夢異常、步式異常、精神激動、運動失調、緊張性精神病、精神混亂、憂鬱、視視、發育不良、幻覺、張力過強、運動機能減退、失眠、感覺異常、反射性增加、遲發性運動困難、思考方式異常、眩暈。

呼吸系統：呼吸困難、鼻炎。

皮膚及指甲毛髮等附屬物：禿髮、圓盤狀紅斑性狼瘡、皮膚乾燥、癬病、斑丘疹、皮脂漏。

感覺異常：視覺遲鈍、結膜炎、耳聾、眼睛乾燥、耳朵疼痛、眼睛疼痛、耳鳴。

泌尿系統：經痛、排尿困難、排尿失禁。

偏頭痛

根據兩個以安慰劑對照的臨床試驗結果及其延長之長期試驗結果，divalproex sodium 的耐受性佳且大部份為輕度到中度的不良反應，202 位使用 divalproex sodium 的患者，約有 17% 的患者因耐受性差而停藥，81 位使用安慰劑的患者，約有 5% 的患者因耐受性差而停藥。包括其延長之長期試驗結果，248 位使用 divalproex sodium 的患者，其停藥比例大於 1% 的不良反應如下：禿髮 (6%)、噁心/嘔吐 (5%)、體重增加 (2%)、顫抖 (2%)、嗜睡 (1%)、SGOT/SGPT 升高 (1%)、憂鬱 (1%)。

表二為臨床試驗中 divalproex sodium 治療組，其不良反應大於 5% 且大於安慰劑治療組者。

表二：治療偏頭痛且以安慰劑對照的臨床試驗中 divalproex sodium 治療組，其不良反應大於 5% 且大於安慰劑治療組者¹

不良反應	Divalproex Sodium 治療組 (n=202)	安慰劑治療組 (n=81)
胃腸系統		
噁心	31%	10%
消化不良	13%	9%
腹瀉	12%	7%
嘔吐	11%	1%
腹痛	9%	4%
胃口增加	6%	4%

神經系統

衰弱	20%	9%
嗜睡	17%	5%
眩暈	12%	6%
顫抖	9%	0%
其他		
體重增加	8%	2%
背痛	8%	6%
禿髮	7%	1%

¹ 下列不良反應在 divalproex sodium 治療組的發生率大於 5% 且安慰劑治療組的發生率大於或等於 divalproex sodium 治療組：感冒症狀和咽炎。

在以安慰劑對照的臨床試驗中 202 位 divalproex sodium 治療組病人中，其不良反應介於 1%~5% 者詳列如下：

全身性一般不良反應：胸痛、發冷、臉部水腫、發熱和身體不適。

心臟血管系統：血管鬆弛。

消化系統：厭食、便秘、口乾、脹氣、胃腸不適和胃炎。血液及淋巴系統：瘀斑。

代謝及營養失調：周邊水腫、SGOT 增加和 SGPT 增加。骨骼肌肉系統：腿部抽痛和肌痛。

神經系統：作夢異常、健忘、精神混亂、憂鬱、情緒化、失眠、神經質、說話異常、思考方式異常、眩暈。

呼吸系統：咳嗽增加、呼吸困難、鼻炎和竇炎。

皮膚及指甲毛髮等附屬物：搔癢和發疹。

感覺異常：結膜炎、耳朵異常、味覺反常、耳鳴。

泌尿系統：膀胱炎、子宮出血和陰道出血。

癲癇

根據以安慰劑對照治療癲癇 (complex partial seizures) 的臨床試驗結果，divalproex sodium 的耐受性佳且大部份為輕度到中度的不良反應，使用 divalproex sodium 的患者，約有 6% 的患者因耐受性差而停藥，使用安慰劑的患者，約有 1% 的患者因耐受性差而停藥。

表三為以 divalproex sodium 輔助治療癲癇的臨床試驗中 divalproex sodium 治療組，其不良反應大於 5% 且大於安慰劑治療組者。由於研究的病人大多併用其他抗癲癇藥，其不良反應無法分辨為單獨使用 divalproex sodium 的結果或為 divalproex sodium 併用其他抗癲癇藥的結果。

表三：以 divalproex sodium 輔助治療癲癇且以安慰劑對照的臨床試驗中 divalproex sodium 治療組，其不良反應大於 5% 且大於安慰劑治療組者

不良反應	divalproex sodium 治療組 (n=77)	安慰劑治療組 (n=70)
全身性一般不良反應		
頭痛	31	21
衰弱	27	7
發熱	6	4
胃腸系統		
噁心	48	14
嘔吐	27	7
腹痛	23	6
腹瀉	13	6
厭食	12	0
消化不良	8	4
便秘	5	1
神經系統		
嗜睡	27	11
顫抖	25	6
眩暈	25	13
複視	16	9
弱視	12	9
運動失調	8	1
眼球震顫	8	1
情緒化	6	4
思考方式異常	6	0
健忘	5	1
呼吸系統		
感冒症狀	12	9
感染	12	6
支氣管炎	5	1
鼻炎	5	4
其他		
禿髮	6	1
體重減輕	6	0

表四為以安慰劑對照且以 divalproex sodium 單一藥物治療癲癇的臨床試驗中 divalproex sodium 高劑量治療組，其不良反應大於 5% 且大於 divalproex sodium 低劑量治療組者。由於研究的病人在試驗的第一階段仍有併用其他抗癲癇藥，之後才逐漸以 divalproex sodium 單一藥物取代治療，其不良反應無法分辨為單獨使用 divalproex sodium 的結果或為 divalproex sodium 併用其他抗癲癇藥的結果。

表四：以 divalproex sodium 輔助治療癲癇且以安慰劑對照的臨床試驗中 divalproex sodium 高劑量治療組，其不良反應大於 5% 且大於 divalproex sodium 低劑量治療組者¹

不良反應	高劑量治療組 (n=131)	安慰劑治療組 (n=134)
------	----------------	----------------

全身性一般不良反應		
衰弱	21	10
胃腸系統		
噁心	34	26
腹瀉	23	19
嘔吐	23	15
腹痛	12	9
厭食	11	4
消化不良	11	10
血液及淋巴系統		
血小板減少症	24	1
瘀斑	5	4
代謝及營養失調		
體重增加	9	4
周邊水腫	8	3
神經系統		
顫抖	57	19
嗜睡	30	18
眩暈	18	13
失眠	15	9
神經質	11	7
健忘	7	4
眼球震顫	7	1
憂鬱	5	4
呼吸系統		
感染	20	13
咽炎	8	2
呼吸困難	5	1
皮膚及指甲毛髮等屬物		
禿髮	24	13
感覺異常		
弱視	8	4
耳鳴	7	1

¹ 頭痛為唯一其不良反應大於 5%且 divalproex sodium 高劑量治療組等於 divalproex sodium 低劑量治療組者。

在以安慰劑對照治療 complex partial seizures 的臨床試驗中 358 位 divalproex sodium 治療組病人中，其不良反應介於 1%~5%者詳列如下：

全身性一般不良反應：胃痛、胸痛、身體不適。
心臟血管系統：心跳過快、高血壓、心悸。
消化系統：胃口增加、脹氣、吐血、打嗝、胰臟炎、牙周膿腫。
血液及淋巴系統：紫斑。
代謝及營養失調：SGOT 增加、SGPT 增加。
骨骼肌肉系統：肌痛、局部痙攣、關節痛、腿部抽痛、肌無力。
神經系統：焦慮、精神混亂、步式異常、說話異常、低張力、協調不良、作夢異常、人格異常。
呼吸系統：賣炎、咳嗽增加、肺炎、鼻出血。
皮膚及指甲毛髮等附屬物：發疹、搔癢、皮膚乾燥。
感覺異常：味覺反常、視力異常、耳鳴、中耳炎。
泌尿系統：排尿失禁、陰道炎、經痛、停經、頻尿。
其他病人群

各種 valproate 劑型且來自癲癇臨床試驗、通報系統及其他來源的不良反應如下。

胃腸系統：在治療初期最常見的不良反應為噁心、嘔吐及消化不良，這些不良反應通常為短暫的且很少需要停藥。腹瀉、腹部痙攣、便秘、厭食伴有體重減輕及食慾增加伴有體重增加亦為常見的不良反應。服用緩釋錠的 divalproex sodium 對某些病人可能可以減低胃腸不良反應。

中樞神經系統：鎮靜曾發生在單獨使用 valproate 的病人，但經常發生在併用其他藥物的病人，鎮靜亦會隨著降低其他併用藥物的劑量而消失。顫抖（可能和劑量相關）、幻覺、運動失調、頭痛、眼球震顫、作夢異常、複視、肌肉無力、眼前有斑點、發音不良、昏昏欲睡、精神混亂、知覺遲鈍、眩暈和協調異常。單獨使用 valproate 或併用 phenobarbital 的病人很少發生昏迷的不良反應。在極少的病例曾在給予 valproate 單一藥物治療後發生腦部病變及發燒且無肝功能異常或過高的血中濃度，所有病人停藥後即恢復正常。曾有報告 valproate 治療與可逆性腦部萎縮和癡呆相關。

皮膚：短暫掉髮、皮膚發疹、光敏感性、全身性搔癢、多形紅斑、Stevens-Johnson syndrome。有極少數表皮壞死的病例被報告，包括一個六歲大嬰兒服用 valproate 和其他數種藥物導致表皮壞死而死亡的病例。另一個因表皮壞死而死亡的病例為服用數種藥物且有多重皮膚藥物反應病史的 AIDS 病人。
精神科：情緒不安、憂鬱、精神病、侵犯性、活力過度、有敵意的、行為變壞。
骨骼肌肉：衰弱。

血液學：血小板減少症和血小板凝集的第二相被抑制的症狀有出血時間改變、紫斑、瘀血、形成血腫、鼻出血、直接出血（請參考“注意事項—一般注意事項”和“藥物交互作用”欄）。相對的淋巴球過多症、巨紅血球症、血纖維素原過少症、白血球減少症、嗜伊紅血球增多症、包括缺乏葉酸或不缺乏葉酸的巨紅血球性貧血、骨髓抑制、全部血球減少症、再生不能性貧血和急性間性性吡咯紫質沉著症。

肝臟：常見 transamines（如：SGOT 和 SGPT）和 LDH 輕微升高且其升高和劑量相關，有時偶而實驗室檢驗結果顯示血清 bilirubin 增加和其他肝功能測試結

果異常，這些結果可能反應有嚴重的肝毒性。

內分泌：月經不規則、續發性停經、胸部變大、溢乳和腮腺腫大、中甲狀腺功能測試異常（請參考“警語”欄）。曾有少數多囊卵巢疾病被報告。

胰臟：急性胰臟炎，可能致死。

代謝：高血氬症（請參考“警語”欄）、低鈉血症和 ADH 分泌異常。曾有少數發生 Fanconi’s syndrome 的報告，主要發生在孩童身上。曾有 carnitine 濃度降低的報告，其臨床上的相關性則未知。曾有低血糖症發生，若病人本來就患有非酮病的低血糖症又發生低血糖症時可能會致死。

泌尿生殖：遺尿和泌尿道感染。

特殊感覺：可逆性或不可逆性的聽覺喪失曾被報告過，其原因則未知，耳痛亦曾被報告過。

其他：四肢水腫、紅斑性狼瘡、骨頭痛、咳嗽增加、肺炎、中耳炎、心跳過慢、皮膚血管炎和發熱。

【臨床試驗】（依文獻記載）

於國外進行之臨床試驗，有些顯示用藥組可達到與控制組具統計上顯著之差異，然其 effect size 不大；有些則無法顯示兩組間有顯著之療效差異。於我國所執行之臨床試驗無法支持 valproic acid 對於我國之偏頭痛患者有預防發作之效果。

一項於國外進行之隨機分配，雙盲對照臨床試驗，收錄有 107 位受試者。用藥組有 70 人，placebo 組則有 37 人。收錄之偏頭痛之患者必須在收錄前之三個月，每個月至少有兩次發作，且不能是已經使用過兩種預防性治療而皆無效者。沒有頭痛之偏頭痛，或是伴有每月發作達 15 天以上之緊張性頭痛之患者，則皆在排除之列。經 4 週之劑量調整期將最低血中藥物濃度調至約 70-120mg/L 後，再持續治療 8 週。結果用藥組之平均用藥是 1087mg/day，平均血中濃度是 66mg/L。而用藥組及控制組之每 4 週頭痛次數，分別降至 3.5 及 5.7 次（p<0.05，基礎值大約皆為 6 次）。

一項於國外進行之隨機分配，雙盲對照臨床試驗，收錄有 237 位受試者。用藥組有 122 人，placebo 組則有 115 人。收錄之偏頭痛患者與前一試驗大致相若，但將上述之排除已經使用過兩種預防性治療而皆無效者，改為排除已經使用過 valproic acid 者。結果在 12 週之治療後，用藥組及控制組之每 4 週頭痛次數，分別降低 1.2 及 0.6 次（p<0.05，基礎值大約皆為 4.2 次）。

一項於國內進行之隨機分配，雙盲對照臨床試驗，收錄有 176 位受試者。用藥組共分 3 個劑量（500，1,000 及 1,500mg/day，所得之平均血中濃度各為 39.6，62.5 及 72.5mg/L）。最後結果可見控制組與上述 3 個用藥次分組之每 4 週頭痛次數，分別為 4.5、3.3、3.0 及 3.3 次。顯示 valproic acid 之預防偏頭痛之作用，似乎不具有顯著之劑量相關性（500-1,500 mg/day，或血中濃度 39.6-72.5 mg/L）。而且與上述 237 位受試者之臨床試驗結果相似的是，其預防偏頭痛發作之 effect size 並不大（依據這兩個試驗結果，使用 valproic acid 後，其每 4 週之頭痛次數，約只比使用 placebo 者減少 0.6-1.2 次）。

一項於國內進行之隨機分配，雙盲對照臨床試驗，收錄 74 位受試者。有 35 位接受 LaxymigER 500mg，一天一次的治療；有 39 位接受安慰劑治療。收錄之偏頭痛患者必須在收錄前之 3 個月，每個月至少有 2 次發作；排除已經使用過三種以上偏頭痛預防性治療藥物無效者、曾使用過 valproic acid 者以及每個月發作達 15 天以上之頭痛患者。偏頭痛發作之基礎值在用藥組為每個月 2.79 次，控制組為 3.37 次，經過 12 週的治療後，偏頭痛發作之次數在用藥組與控制組分別為每個月 1.54 次與 1.86 次；與基礎值相比，平均每個月減少的次數在用藥組為 1.25 次，控制組為 1.51 次（p>0.05）。此一結果，可能因試驗樣本數未經統計正式計算，其結果僅顯示用藥組偏頭痛發作次數有減少之趨勢，但未達統計上顯著，本試驗結果無法支持 valproic acid 預防國人偏頭痛之預防療效。

過量

valproate 過量可能會導致嗜睡、心臟停止和深度昏迷，曾有致死的病例報告；但亦曾有 valproate 血中濃度高達 2120µg/mL 的病人之後康復者。

在過量的情況下，游離態的藥品比例高，血液透析或血液透析再加上血液灌流可能有效的將藥品清除。灌腸或催吐是否有效則依服藥的時間長短而異。應採取一般支持性療法之措施，且應特別注意維持適當的尿量。曾有報告指出 naloxone 可治療 valproate 過量時之中樞神經系統的抑制作用，由於 naloxone 理論上可消除 valproate 的抗癲癇作用，應小心使用於癲癇病人。

劑量與用法

考量使用本品可能有使孩童智商降低、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。並禁止用於預防懷孕婦女之偏頭痛。

【鑒痛】

建議起始劑量為 250mg 每天 3 次，劑量可迅速增加至最低之治療劑量，達到需要的臨床效應或需要的血中濃度範圍。

在以安慰劑對照的臨床試驗中，84%病人接受及耐受每天劑量在 1,000mg/天到 2,500mg/天之間，最大建議劑量為 60mg/kg/day。

當改變治療，包括合併使用已知會誘導肝臟細胞色素（如 carbamazepine）或與 valproate 交互作用之其他藥物時，請詳閱【注意事項-藥物交互作用】，並應

監視 valproate 血中濃度。

【癲癇】

APO-DIVALPROEX (divalproex sodium) 以口服使用，建議起始劑量 15mg/kg/day，每星期增加 5-10mg/kg/day，直到癲癇發作控制或是副作用排除進一步的增加為止。

最大建議劑量為 60mg/kg/day，當每日劑量大於或等於 250mg 時，要分次授予，請參閱下表。

起始劑量依體重 (based on 15 mg/kg/day)						
體重		每日 總劑量	劑量 (mg) 相當於 valproic acid			
公 斤 (kg)	磅 (lb)	(mg)	劑量 1	劑量 2	劑 量 3	
10-24.9	22-54.9	250	125	0	125	
25-39.9	55-87.9	500	250	0	250	
40-59.9	88-131.9	750	250	250	250	
60-74.9	132-164.9	1000	250	250	500	
75-89.9	165-197.9	1250	500	250	500	

每天劑量、valproate 總血中濃度、及治療效應的一個良好關係尚未建立。然而，大部分的癲癇病人，valproate 治療的血中濃度範圍為 50 至 100µg/ml (350 至 700µmol/L)，某些病人可控制在較低或較高的血中濃度，請詳閱【注意事項】。

病人併用其他抗癲癇藥物治療時，當其他藥物之開始、停止或劑量改變時，應該小心監視臨床症狀，請詳閱【注意事項-藥物交互作用】。

當 divalproex 的劑量增加，phenobarbital 及/或 phenytoin 血中濃度會受到影響，請詳閱【注意事項-藥物交互作用】。

服用抗癲癇藥用來預防大發作的病人不可突然停藥，因突然停藥會引起缺氧性癲癇甚者會致命。

Valproic Acid 轉換為 Divalproex Sodium
Divalproex sodium 在胃腸道中分解成 valproic acid，Divalproex sodium 錠劑可均勻且確實的被吸收，由於它為腸溶錠，與 valproic acid 膠囊比較時，其吸收延緩 1 小時，但 divalproex sodium 錠劑與 valproic acid 膠囊劑具有相等之生體可用率。

如果病患之前接受 valproic acid 治療，開始使用 divalproex sodium 時請依原來每天相同的劑量及用藥時程，在病患適應 divalproex sodium 後，每天 2 至 3 次之用藥時程可選用在選定的病患上。改變 valproate 劑型的服用或是其他的藥物治療，都需要增加監視 valproate 及其他治療藥物的血中濃度以及病人的臨床狀況。

【偏頭痛之預防】

每日一次，每次 500mg。有些病患可能需用到每天 1,000mg。然而國內臨床試驗，未能顯示確切之「療效-劑量」相關性（亦即使用較高劑量，未必有較佳之療效）。

一般給藥建議

一般給藥建議

老年病人：由於游離態的 valproate 廓清率降低，起始劑量應降低，最佳臨床治療劑量應依臨床反應決定。和劑量相關的不良反應：不良反應的發生率（特別是肝臟酵素升高和血小板減少症）可能由於劑量增加而增加，請詳閱【注意事項】；因此，使用高劑量來控制癲癇時應考量其臨床療效的利益和可能會有較大的不良反應發生率的壞處。

胃腸刺激：曾有胃腸道刺激的病人，可和食物一起服藥或從低的起始劑量逐漸增加劑量，本品為腸溶錠，請整錠吞服不可咀嚼。

貯存方式

貯存於室溫（15 至 30℃），置於緊密及避光容器內；應將本品妥善放在兒童拿不到的地方。

包 裝

250 mg：6 - 1000 粒塑膠瓶裝

500 mg：2 - 1000 粒塑膠瓶裝

製造廠：Apotex Inc.
廠 址：150 Signet Drive, Toronto (Weston), Ontario, Canada M9L 1T9

藥 商：鴻汶醫藥實業有限公司
地 址：台中市西屯區文心路二段 236 號 3 樓、238 號 3 樓
電 話：04-23175699/ 02-27033813

