

เดพากิน®

โซเดียม วาลโปรเอท

เอกสารกำกับยา

ส่วนประกอบ

เดพากิน โครโน 500 มิลลิกรัม ใน 1 เม็ด ประกอบด้วย

โซเดียม วาลโปรเอท 333 มิลลิกรัม และกรดวาลโปรอิก 145 มิลลิกรัม (ซึ่งเทียบเท่ากับโซเดียม วาลโปรเอท 167 มิลลิกรัม) รวมมีสารออกฤทธิ์เทียบเท่ากับปริมาณโซเดียม วาลโปรเอท 500 มิลลิกรัม

เดพากิน 200 มิลลิกรัม ชนิดเม็ดเคลือบละลายในลำไส้ ใน 1 เม็ด ประกอบด้วย

โซเดียม วาลโปรเอท 200 มิลลิกรัม

เดพากิน ชนิดน้ำ ประกอบด้วย

โซเดียม วาลโปรเอท 200 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร

เดพากิน ชนิดฉีด ประกอบด้วย

โซเดียม วาลโปรเอท 400 มิลลิกรัม พร้อมสารละลายปราศจากเชื้อสำหรับฉีด 4 มิลลิลิตร

ข้อบ่งใช้

โรคลมชัก (Epilepsy)

- ใช้ได้ทั้งในกรณีให้ยาชนิดเดียวหรือให้ยาร่วมกับยากันชักตัวอื่น
- ใช้รักษาโรคลมชักแบบทั่วทั้งสมอง (generalized epilepsy): clonic tonic, tonico-clonic seizures, absence, myoclonic or atonic seizures; Lennox-Gastaut syndrome
- ใช้รักษาโรคลมชักแบบชักเฉพาะส่วน (partial epilepsy): การชักเฉพาะส่วนที่มีหรือไม่มีอาการชักทั่วทั้งสมองในตอนหลัง
- ใช้รักษาภาวะชักต่อเนื่องที่มีอาการเกร็งกระตุกทั่วร่างกาย (status epilepticus): เดพากินชนิดฉีดสามารถใช้ร่วมกับยากันชักชนิดอื่นได้ โดยพิจารณาตามความเหมาะสม

ภาวะคลุ้มคลั่ง (Mania)

- ใช้รักษาและป้องกันภาวะคลุ้มคลั่งในโรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorders)

ขนาดและการบริหารยา

ควรปรับขนาดยาที่ให้ต่อวันตามอายุและน้ำหนักตัว อย่างไรก็ตามควรพิจารณาถึงความไวต่อยาลโปรเอทในผู้ป่วยแต่ละรายด้วย

โรคลมชัก (Epilepsy)

การเริ่มต้นการรักษาด้วยเดพาकिन (โดยการรับประทาน)

- ในผู้ป่วยซึ่งไม่ได้รับยากันชักชนิดอื่น ควรค่อยๆ เพิ่มขนาดยาโดยให้ห่างกัน 2-3 วัน เพื่อที่จะให้ได้รับขนาดยาที่เหมาะสมในระยะเวลาประมาณ 1 สัปดาห์
- ในผู้ป่วยซึ่งได้รับยากันชักชนิดอื่นอยู่ก่อนแล้ว ควรค่อยๆ เปลี่ยนมาให้เดพาकिन โดยได้รับยาขนาดที่พอเหมาะในระยะเวลาประมาณ 2 สัปดาห์ และค่อยๆ ลดขนาดยาอื่นลงจนกระทั่งหยุดใช้ยานั้น
- การให้ยากันชักชนิดอื่นร่วมด้วย ควรให้เมื่อจำเป็นเท่านั้น (ดู "ปฏิกริยากับยาอื่นๆ และรูปแบบอื่นของปฏิกริยา")

การให้เดพาकिनชนิดรับประทาน: ข้อควรพิจารณา

ขนาดยา

ขนาดเริ่มต้น ปกติให้วันละ 10-15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม แล้วจึงปรับขนาดยาขึ้นให้ได้ขนาดยาที่เหมาะสม (ดู "การเริ่มต้นการรักษา")

ขนาดยาที่เหมาะสม ปกติอยู่ในช่วง 20-30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม อย่างไรก็ตาม หากไม่สามารถควบคุมอาการชักได้เมื่อให้ยาในช่วงขนาดนี้ ก็อาจให้ยาขนาดสูงขึ้นอีกจนเพียงพอ ควรติดตามอาการของผู้ป่วยด้วยความระมัดระวังเมื่อขนาดยาที่ให้ต่อวันสูงกว่า 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (ดู "คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา")

- เด็ก ขนาดปกติให้วันละประมาณ 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม
- ผู้ใหญ่ ขนาดปกติให้วันละ 20 - 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม
- ผู้สูงอายุ ถึงแม้ว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาในผู้สูงอายุจะแปรเปลี่ยนไป แต่มีผลทางคลินิกที่จำกัด จึงควรปรับขนาดยาตามการควบคุมอาการชัก
- เด็กหญิง หญิงวัยเจริญพันธุ์ผู้มีโอกาสตั้งครรภ์ และหญิงตั้งครรภ์

ต้องให้เดพาकिनภายใต้การดูแลของแพทย์เฉพาะทางที่มีประสบการณ์ในการรักษาโรคลมชักและโรคไบโพลาร์ ไม่ควรใช้วาลโปรเอทในเด็กหญิง และหญิงวัยเจริญพันธุ์ผู้มีโอกาสตั้งครรภ์ เว้นเสียแต่ในกรณีที่มีการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ ไม่ได้ผล หรือทนต่อยาไม่ได้ (ดู "ข้อห้ามใช้" "คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา" และ "สตรีมีครรภ์ และสตรีระยะให้นมบุตร") การสั่งใช้และจ่ายยาลโปรเอทเป็นไปตาม Pregnancy Prevention Program (มาตรการป้องกันการตั้งครรภ์; ดูรายละเอียด PPP ใน "คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา")

ในกรณีที่วาลโปรเอทเป็นทางเลือกเดียวในการใช้รักษาโรคลมชักในหญิงตั้งครรภ์ ควรจ่ายยาเดพาकिनโดยการให้เป็นยาเพียงชนิดเดียว (monotherapy) และใช้ขนาดยาต่ำที่สุดที่ให้ผลการรักษา และหากเป็นไปได้ ให้จ่ายด้วยยาดำรับออกฤทธิ์เนิ่น ในกรณีที่ใช้ยาดำรับที่ไม่ใช่การออกฤทธิ์เนิ่น

ในหญิงตั้งครรภ์ควรแบ่งขนาดยาต่อวันออกเป็นอย่างน้อยวันละ 2 ครั้ง (ดู “สตรีมีครรภ์ และสตรีระยะให้นมบุตร”)

- ผลิตภัณฑ์ที่มีเอสโตรเจนเป็นส่วนประกอบ

วาลโปรเอทไม่มีผลลดประสิทธิภาพของยาฮอร์โมนสำหรับคุมกำเนิด

อย่างไรก็ตาม ผลิตภัณฑ์ที่มีเอสโตรเจนเป็นส่วนประกอบ รวมถึงยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนที่มีเอสโตรเจน อาจเพิ่มการกำจัดวาลโปรเอท ทำให้ระดับของวาลโปรเอทในเลือดลดลง และมีผลลดประสิทธิภาพของยา แพทย์ผู้สั่งจ่ายยาควรติดตามผลทางคลินิก (เช่น การควบคุมอาการชัก และการควบคุมอารมณ์) เมื่อเริ่มใช้ หรือหยุดใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีเอสโตรเจน และพิจารณาการตรวจระดับวาลโปรเอทในเลือด (ดู “ปฏิกิริยากับยาอื่น และรูปแบบอื่นของปฏิกิริยา”)

การบริหารยา

ยาชนิดเม็ดเคลือบละลายในลำไส้ ชนิดน้ำ รับประทานวันละ 2 ครั้ง

การให้ยาชนิดออกฤทธิ์นาน (เดพากิน โครโน) สามารถรับประทานวันละครั้งได้

อาจใช้เดพากิน โครโนในเด็ก ถ้าเด็กสามารถรับประทานยาในรูปแบบนี้ได้

สืบเนื่องจากในกระบวนการผลิตยาชนิดที่ออกฤทธิ์เนิ่นและคุณสมบัติของส่วนประกอบอื่นๆ ในตำรับ ทำให้ส่วนที่ไม่ออกฤทธิ์ (inert matrix) ไม่ถูกดูดซึมโดยทางเดินอาหาร และถูกกำจัดออกมาในอุจจาระหลังจากตัวยาสำคัญได้รับการปลดปล่อย

การให้เดพากินชนิดฉีด

ผู้ป่วยซึ่งได้รับยาเดพากินชนิดรับประทาน โดยได้รับผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ อาจจะให้ขนาดยาที่ได้รับอยู่ต่อไป โดยการให้ยาหยดเข้าหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่อง หรือแบบให้ซ้ำ เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับขนาด 25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ต่อวันอยู่แล้ว ควรให้ยาต่อเนื่องต่อไปโดยการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำด้วยอัตราเร็ว 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง

ส่วนผู้ป่วยอื่นๆ อาจเริ่มต้นให้ยาในการฉีดเข้าหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ (นานกว่า 3 นาที) ปกติให้ขนาด 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ตามด้วยการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำในอัตราเร็วปกติ 1-2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง และปรับขนาดยาตามการตอบสนองทางคลินิก

ภาวะคลุ้มคลั่ง (Mania)

ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำ คือ 1,000 มิลลิกรัม/วัน ขนาดยานี้อาจจะเพิ่มขึ้นได้อย่างรวดเร็วเท่าที่จะทำได้เพื่อให้ได้ขนาดต่ำสุด ซึ่งให้ผลทางคลินิกที่น่าพอใจ ขนาดยาสำหรับการรักษาแบบประคับประคองที่แนะนำสำหรับโรคไบโพลาร์ คือ ขนาดระหว่าง 1,000 มิลลิกรัม และ 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน ในกรณียกเว้น ขนาดยาอาจเพิ่มขึ้นได้แต่ต้องไม่เกิน 3,000 มิลลิกรัม ต่อวัน ควรจะปรับขนาดยาตามการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วยแต่ละราย การให้ยาเพื่อป้องกันควรปรับตามผู้ป่วยแต่ละรายให้ได้ผลดีโดยใช้ขนาดยาที่ต่ำที่สุด

ยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพของเดพากินสำหรับการรักษาภาวะคลื่นคลั่งในโรคอารมณ์สองขั้วในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี

ดูหัวข้อ "คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา" และ "อาการไม่พึงประสงค์" สำหรับข้อมูลความปลอดภัย

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้เดพากิน ในสถานการณ์ดังต่อไปนี้

การรักษาโรคลมชัก

- ในหญิงตั้งครรภ์ เว้นเสียแต่จะไม่มีทางเลือกอื่นที่เหมาะสม (ดู "คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา" และ "สตรีมีครรภ์ และสตรีระยะให้นมบุตร")
- ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ผู้มีโอกาสตั้งครรภ์ เว้นเสียแต่มีการใช้ pregnancy prevention program อย่างครบถ้วน (ดู "คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา" และ "สตรีมีครรภ์ และสตรีระยะให้นมบุตร")

การรักษาโรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder)

- ในหญิงตั้งครรภ์ (ดู "คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา")
- ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ผู้มีโอกาสตั้งครรภ์ เว้นเสียแต่มีการใช้ pregnancy prevention program อย่างครบถ้วน (ดู "คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา" และ "สตรีมีครรภ์ และสตรีระยะให้นมบุตร")

ทุกข้อบ่งใช้

- มีประวัติแพ้วาลโปรเอท โซเดียม หรือส่วนประกอบสำคัญตัวหนึ่งตัวใดในยานี้
- โรคตับอักเสบชนิดเฉียบพลัน หรือเรื้อรัง
- มีประวัติส่วนตัวหรือประวัติครอบครัวที่เป็นโรคตับอักเสบขั้นรุนแรง โดยเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา
- โรคพอร์ไฟเรียที่มีอาการทางตับ
- การใช้ยาร่วมกับ mefloquine
- ผู้ป่วยที่ทราบว่ามีภาวะผิดปกติเกี่ยวกับ mitochondria เนื่องจากการกลายพันธุ์ของยีนในนิวเคลียส ที่ถอดรหัส mitochondrial enzyme polymerase γ (ยีน POLG, เช่น กลุ่มอาการ Alpers-Huttenlocher) และในเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปีซึ่งคาดว่าจะมีความผิดปกติของยีน POLG
- ผู้ป่วยโรคพันธุกรรมเมตาบอลิกที่มีความบกพร่องของวงจรยูเรีย (urea cycle disorder) (ดู "คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา")
- ผู้ป่วยที่มีภาวะ systemic primary carnitine deficiency ร่วมกับมีคาร์นิทีนในเลือดต่ำ (ดู "คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา")

โดยทั่วไป ไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ร่วมกับ lamotrigine

คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา

คำเตือนพิเศษ

Pregnancy Prevention Program (PPP หรือ มาตรการป้องกันการตั้งครรภ์)

วาลโปรเอทมีฤทธิ์ก่อให้เกิดทารกวิรูปที่รุนแรง และในเด็กที่ได้รับสัมผัสวาลโปรเอทตั้งแต่อยู่ในครรภ์ ก็มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิด (congenital malformations) และ ความผิดปกติในการพัฒนาของระบบประสาท (neurodevelopmental disorders)

ห้ามใช้เดพากิน ในสถานการณ์ดังต่อไปนี้

การรักษาโรคลมชัก

- ในหญิงตั้งครรภ์ เว้นเสียแต่ที่ไม่มีการรักษาทางเลือกอื่นที่เหมาะสม (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา” และ “สตรีมีครรภ์ และสตรีระยะให้นมบุตร”)
- ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ที่มีโอกาสตั้งครรภ์ เว้นเสียแต่มีการใช้ pregnancy prevention program อย่างครบถ้วน (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา” และ “สตรีมีครรภ์ และสตรีระยะให้นมบุตร”)

การรักษาโรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder)

- ในหญิงตั้งครรภ์ (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา”)
- ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ที่มีโอกาสตั้งครรภ์ เว้นเสียแต่มีการใช้ pregnancy prevention program อย่างครบถ้วน (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา” และ “สตรีมีครรภ์ และสตรีระยะให้นมบุตร”)

เงื่อนไขของ Pregnancy Prevention Program:

ผู้สั่งจ่ายยาต้องแน่ใจว่า

- มีการประเมินสถานะของในผู้ป่วยแต่ละราย และหารือร่วมกับผู้ป่วย ทั้งนี้เพื่อรับประกันว่าผู้ป่วยจะให้ความร่วมมือ และมีความเข้าใจทางเลือกในการรักษา รวมถึงความเสี่ยง และมาตรการที่จำเป็นต่อการลดความเสี่ยง
- มีการประเมินความเป็นไปได้ที่จะตั้งครรภ์ในผู้ป่วยหญิงทุกราย
- ผู้ป่วยมีความเข้าใจ และรับรู้ถึงความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิด และความผิดปกติในการพัฒนาของระบบประสาท รวมไปถึง ระดับความเสี่ยงเหล่านั้นต่อเด็กที่สัมผัสวาลโปรเอทระหว่างอยู่ในครรภ์

- ผู้ป่วยมีความเข้าใจ และรับรู้ถึงความเสี่ยงต่อการที่ทารกแรกเกิดอาจมีน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์ สำหรับเด็กที่สัมผัสสวาลโปรเอทระหว่างอยู่ในครรภ์ (ดู “สตรีมีครรภ์”)
- ผู้ป่วยเข้าใจถึงความจำเป็นต่อการเข้ารับทดสอบการตั้งครรภ์ก่อนเริ่มการรักษา และระหว่างการรักษาเมื่อจำเป็น
- ผู้ป่วยได้รับการให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการคุมกำเนิด และสามารถปฏิบัติตามอย่างเคร่งครัดในการคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพ (ดูหัวข้อย่อยเรื่อง การคุมกำเนิด ในคำเตือนนี้) โดยปราศจากการถูกรบกวนตลอดระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยสวาลโปรเอท
- ผู้ป่วยเข้าใจถึงความจำเป็นของการทบทวนการรักษาอย่างเป็นประจำ (อย่างน้อย ปีละครั้ง) โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ที่มีประสบการณ์ในการจัดการกับโรคคอมซึกและโรคอารมณ์สองขั้ว
- ผู้ป่วยเข้าใจถึงความจำเป็นของการขอคำปรึกษาจากแพทย์ประจำตัวทันทีที่วางแผนจะตั้งครรภ์ เพื่อให้แน่ใจว่าการพิจารณาจะเกิดขึ้นอย่างทันเวลา และการเปลี่ยนเป็นยาทางเลือกอื่นก่อนเริ่มตั้งครรภ์ และก่อนหยุดการคุมกำเนิด
- ผู้ป่วยเข้าใจถึงความจำเป็นที่ต้องแจ้งให้แพทย์ประจำตัวทราบอย่างเร่งด่วนหากมีการตั้งครรภ์
- ผู้ป่วยควรได้รับคู่มือสำหรับผู้ป่วย (patient guide)
- ผู้ป่วยได้รับทราบและมีความเข้าใจถึงอันตราย และข้อควรระวังที่จำเป็น ซึ่งเกี่ยวกับการใช้สวาลโปรเอท (Annual Risk Acknowledgement Form)

เงื่อนไขดังกล่าวยังรวมไปถึงหญิงที่ยังไม่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ด้วย เว้นแต่ผู้ส่งใช้ยาพิจารณาแล้วว่าไม่เกิดผลที่ชัดเจนในการบ่งชี้ว่าไม่มีความเสี่ยงต่อการตั้งครรภ์

เภสัชกร และบุคลากรทางการแพทย์ ต้องแน่ใจว่า

- มีการแจกจ่ายบัตรประจำตัวผู้ป่วย (patient card) ให้กับผู้ป่วยที่ได้รับสวาลโปรเอททุกราย และมั่นใจว่าผู้ป่วยเข้าใจข้อความในบัตร
- ผู้ป่วยได้รับการแนะนำ ไม่ให้หยุดยาสวาลโปรเอท และติดต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทันทีที่วางแผนจะตั้งครรภ์ หรือสงสัยว่าตั้งครรภ์

เด็กหญิง

- ผู้ส่งใช้ยาต้องแน่ใจว่า ผู้ปกครอง หรือผู้ดูแลของเด็กหญิง มีความเข้าใจถึงความจำเป็นในการติดต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเมื่อเด็กหญิงที่กำลังใช้สวาลโปรเอทเริ่มมีประจำเดือนครั้งแรก
- ผู้ส่งใช้ยาต้องแน่ใจว่า ผู้ปกครอง หรือผู้ดูแลของเด็กหญิงที่เริ่มมีประจำเดือนครั้งแรก ได้รับข้อมูลที่ครอบคลุมเกี่ยวกับความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิด และความผิดปกติในการพัฒนาของระบบประสาท รวมถึงระดับของความเสี่ยงดังกล่าวต่อเด็กที่มีการสัมผัสสวาลโปรเอทตั้งแต่อยู่ในครรภ์ ผู้ส่งใช้ยาต้องแจ้งเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อการที่ทารกแรกเกิดอาจมีน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์ด้วย

- ในผู้ป่วยที่เริ่มมีประจำเดือนครั้งแรก ผู้ส่งใช้ยาต้องประเมินความจำเป็นในการใช้วาลโปรเอททุกปี และพิจารณาการรักษาที่เป็นทางเลือกอื่น หากวาลโปรเอทเป็นยาเดียวที่เหมาะสมต่อการรักษา ต้องมีการพูดคุยเกี่ยวกับความจำเป็นในการคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพ และเงื่อนไขอื่น ๆ ทั้งหมดใน pregnancy prevention program แพทย์ผู้เชี่ยวชาญควรพยายามอย่างเต็มที่ในการเปลี่ยนยาของผู้ป่วยเป็นยาทางเลือกอื่นก่อนที่ผู้ป่วยเด็กหญิงจะเข้าสู่ความเป็นผู้ใหญ่

การทดสอบการตั้งครรภ์

- ก่อนเริ่มการรักษาด้วยวาลโปรเอทในหญิงวัยเจริญพันธุ์ผู้มีโอกาสตั้งครรภ์ ต้องมีการทดสอบการตั้งครรภ์ และยืนยันว่าผลการทดสอบการตั้งครรภ์เป็นลบ โดยผู้ให้บริการทางการแพทย์ เพื่อป้องกันกรณีการใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์โดยไม่ได้ตั้งใจ

การคุมกำเนิด

หญิงในวัยเจริญพันธุ์ที่ได้รับการส่งใช้วาลโปรเอทต้องได้รับการคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพ โดยปราศจากการถูกรบกวนตลอดระยะเวลาที่รับการรักษาด้วยวาลโปรเอท ผู้ป่วยต้องได้รับข้อมูลที่ครอบคลุมเกี่ยวกับ pregnancy prevention program และได้รับการส่งต่อเพื่อขอคำแนะนำในการคุมกำเนิดหากไม่ได้ใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพ ควรใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพอย่างน้อย 1 วิธี (โดยเฉพาะรูปแบบที่ไม่ขึ้นกับผู้ใส่ เช่น ห่วงอนามัย (intrauterine device) หรือยาคุมกำเนิดแบบฝัง) หรือ ใช้วิธีคุมกำเนิดที่สอดคล้องกัน 2 วิธี รวมถึง ควรมีการใช้วิธีคุมกำเนิดแบบใช้สิ่งกีดขวาง (barrier method) ควรมีการประเมินสภาวะแวดล้อมรายบุคคลในผู้ป่วยแต่ละราย และให้ผู้ป่วยมีส่วนร่วมในการเลือกวิธีในการคุมกำเนิด เพื่อรับประกันถึงความมีส่วนร่วม และความร่วมมือในการใช้วิธีคุมกำเนิดที่ผู้ป่วยเลือก ผู้ป่วยต้องปฏิบัติตามคำแนะนำในการคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพ ถึงแม้จะไม่มีประจำเดือนก็ตาม

การทบทวนการรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทุกปี

แพทย์ผู้เชี่ยวชาญควรมีการทบทวนการรักษาอย่างน้อยปีละครั้ง ว่าการใช้วาลโปรเอทยังเป็นการรักษาที่เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วยหรือไม่ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญควรมีการพูดคุยกับผู้ป่วยเกี่ยวกับรายละเอียดข้อควรปฏิบัติในเอกสาร risk acknowledgement form ตั้งแต่เริ่มต้นการใช้ยาและทบทวนการรักษาทุกปี เพื่อให้มั่นใจว่าผู้ป่วยมีความเข้าใจในรายละเอียดเหล่านั้น

การวางแผนตั้งครรภ์

สำหรับการรักษาโรคลมชัก หากผู้ป่วยหญิงวางแผนที่จะตั้งครรภ์ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่มีประสบการณ์ในการจัดการโรคลมชัก ต้องทำการประเมินการรักษาด้วยวาลโปรเอทใหม่ และพิจารณาถึงการรักษาทางเลือกอื่น แพทย์ควรพยายามอย่างเต็มที่ในการเปลี่ยนวิธีการรักษาให้เหมาะสมที่สุดก่อนเริ่มแผนการตั้งครรภ์ และก่อนหยุดการคุมกำเนิด (ดู “สตรีมีครรภ์ และสตรีระยะให้นมบุตร”) หากไม่สามารถปรับเปลี่ยนได้ ผู้ป่วยหญิงควรได้รับคำปรึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับความเสี่ยงของวาลโปรเอทต่อทารกในครรภ์ เพื่อเป็นข้อมูลในการตัดสินใจของผู้ป่วย ตามการวางแผนครอบครัว

สำหรับการรักษาโรคอารมณ์สองขั้ว หากผู้ป่วยหญิงวางแผนที่จะตั้งครรภ์ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่มีประสบการณ์ในการจัดการกับโรคอารมณ์สองขั้วต้องให้คำปรึกษา ผู้ป่วยต้องหยุดการรักษาด้วยยาลิเทียมหรือโพรเซทก่อนเริ่มแผนการตั้งครรภ์ และก่อนหยุดการคุมกำเนิด หากมีความจำเป็น ควรพิจารณาการรักษาด้วยทางเลือกอื่น

กรณีที่เกิดการตั้งครรภ์

หากผู้ป่วยหญิงที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยาลิเทียมหรือโพรเซทเกิดการตั้งครรภ์ ผู้ป่วยต้องได้รับการส่งต่อไปยังแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทันที เพื่อประเมินการรักษาด้วยยาลิเทียมหรือโพรเซทใหม่ และพิจารณาถึงการรักษาทางเลือกอื่น ผู้ป่วยที่ได้รับยาลิเทียมหรือโพรเซทระหว่างตั้งครรภ์ และคู่ของผู้ป่วย ควรได้รับการส่งต่อไปยังแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อประเมิน และให้คำปรึกษาเนื่องจากการได้รับยาลิเทียมหรือโพรเซทขณะตั้งครรภ์ (ดู “สตรีมีครรภ์ และสตรีระยะให้นมบุตร”)

สื่อที่ใช้ในการให้ความรู้

เพื่อช่วยบุคลากรทางการแพทย์ และผู้ป่วยในการหลีกเลี่ยงการได้รับยาลิเทียมหรือโพรเซทระหว่างตั้งครรภ์ บริษัทผู้จำหน่ายยาได้จัดทำสื่อที่ใช้ในการให้ความรู้เพื่อส่งเสริมคำเตือน และจัดให้มีคำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาลิเทียมหรือโพรเซทในหญิงวัยเจริญพันธุ์ผู้มีโอกาสตั้งครรภ์ และรายละเอียดของ pregnancy prevention program ควรมีการแจกจ่ายคู่มือผู้ป่วย (patient guidance) และบัตรประจำตัวผู้ป่วย (patient card) ให้แก่หญิงวัยเจริญพันธุ์ผู้มีโอกาสตั้งครรภ์ทุกคนที่ใช้ยาลิเทียมหรือโพรเซท

Risk acknowledgement form ควรถูกนำมาใช้ขณะเริ่มต้นการรักษา และระหว่างการทบทวนการรักษาด้วยยาลิเทียมหรือโพรเซทประจำปีโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ และเมื่อผู้ป่วยวางแผนที่จะตั้งครรภ์ หรือกำลังตั้งครรภ์

● **การใช้ในผู้ป่วยชายที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ที่มีความสามารถในการมีบุตร**

การศึกษาวิจัยเชิงสังเกตแบบย้อนหลังบ่งชี้ว่ามีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อความผิดปกติของพัฒนาการของระบบประสาท (neurodevelopmental disorder: NDD) ในเด็กที่บิดาได้รับการรักษาด้วยยาลิเทียมหรือโพรเซทช่วง 3 เดือนก่อนการให้ปฏิสนธิ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ lamotrigine หรือ levetiracetam (ดู สตรีมีครรภ์)

แม้จะมีข้อจำกัดของการศึกษา แต่ด้วยความระมัดระวังไว้ก่อน ผู้ส่งจ่ายยาควรแจ้งให้ผู้ป่วยชายทราบถึงความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นนี้ ผู้ส่งจ่ายยาควรหารือกับผู้ป่วยถึงความจำเป็นในการคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพ รวมถึงคู่ของผู้ป่วยเพศหญิง ในขณะที่ใช้ยาลิเทียมหรือโพรเซทและเป็นเวลา 3 เดือนหลังหยุดการรักษาความเสี่ยงต่อเด็กที่เกิดจากผู้ชายที่หยุดใช้ยาลิเทียมหรือโพรเซทอย่างน้อย 3 เดือน ก่อนการให้ปฏิสนธิ (เช่น การปล่อยให้มีการสร้างสเปิร์มใหม่โดยไม่มี การรับยาลิเทียมหรือโพรเซท) นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

ผู้ป่วยชายควรได้รับคำแนะนำ ดังนี้:

- งดบริโภคแอลกอฮอล์ในระหว่างการรักษาและภายใน 3 เดือนหลังหยุดการรักษา
- ความจำเป็นในการปรึกษาแพทย์เพื่อหารือเกี่ยวกับทางเลือกในการรักษาอื่นทันทีที่ผู้ป่วยชายวางแผนที่จะมีบุตรและก่อนที่จะหยุดการคุมกำเนิด
- ผู้ป่วยชายและคู่เพศหญิงของเขาควรติดต่อแพทย์เพื่อขอคำปรึกษาในกรณีที่เกิดการตั้งครรภ์ในระหว่างที่ผู้ป่วยชายใช้ยาลิเทียมหรือโพรเซทภายใน 3 เดือนก่อนการให้ปฏิสนธิ

นอกจากนี้ ผู้ป่วยชายควรได้รับข้อมูลเกี่ยวกับความจำเป็นในการทบทวนการรักษาเป็นประจำ (อย่างน้อยปีละครั้ง) โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่มีประสบการณ์ในการจัดการโรคโลหิตจางหรือโรคอารมณ์สองขั้ว ผู้เชี่ยวชาญควรทบทวนอย่างน้อยปีละครั้งว่าวาลโปรเอทเป็นการรักษาที่เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วยหรือไม่ ในระหว่างการทบทวน ผู้เชี่ยวชาญควรตรวจสอบให้แน่ใจว่าผู้ป่วยชายได้รับทราบถึงความเสี่ยงและเข้าใจข้อควรระวังที่จำเป็นในการใช้วาลโปรเอท (แบบฟอร์มรับทราบความเสี่ยงประจำปี) มีสื่อที่ใช้ในการให้ความรู้สำหรับบุคลากรทางการแพทย์และผู้ป่วยชาย ควรมีการแจกจ่ายคู่มือสำหรับผู้ป่วยและบัตรประจำตัวผู้ป่วยให้กับผู้ป่วยที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ทุกคนที่ใช้วาลโปรเอท

- **ภาวะตับถูกทำลายอย่างรุนแรง**

สภาวะของการเกิด

มีรายงานน้อยมากที่ตับถูกทำลายขั้นรุนแรงจนเสียชีวิต

จากประสบการณ์บ่งชี้ว่าผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในรายที่ได้รับการรักษาด้วยยากันชักหลายชนิด มักจะเป็นทารกและเด็กอายุน้อยกว่า 3 ขวบ ซึ่งมีอาการชักรุนแรง โดยเฉพาะผู้ที่มีสมองบางส่วนถูกทำลาย ปัญญาอ่อน และ/หรือ มีโรคบกพร่องทาง metabolic รวมไปถึง ภาวะบกพร่องเกี่ยวกับไมโทคอนเดรีย (mitochondrial disorder) เช่น ภาวะขาดคาร์นิทีน (carnitine deficiency) ความผิดปกติของวงจรรูเรีย (urea cycle disorder) และการกลายพันธุ์ของ POLG (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา”) หรือ degenerative ที่เป็นมาแต่กำเนิด

เมื่ออายุมากกว่า 3 ขวบขึ้นไป ความเสี่ยงนี้จะลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และจะค่อยๆ ลดลงเมื่ออายุเพิ่มขึ้น

ในกรณีส่วนมาก ภาวะตับถูกทำลายมักเกิดขึ้นใน 6 เดือนแรกของการรักษา

อาการบ่งชี้

อาการทางคลินิกมีความจำเป็นต่อการวินิจฉัยเริ่มแรก โดยเฉพาะควรให้ความสนใจต่อสภาวะต่อไปนี้ ซึ่งอาจเกิดขึ้นก่อนอาการดีซ่าน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง (ดู “สภาวะของการเกิด” ด้านบน)

- อาการไม่จำเพาะ ปกติมักจะเกิดขึ้นทันทีทันใด เช่น อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร ซึมเซา ง่วงซึม ซึ่งบางครั้งอาจมีอาการอาเจียนติดต่อกันและปวดท้องร่วมด้วย
- ผู้ป่วยที่เป็นโรคโลหิตจาง กลับมีอาการซ้ำอีก

ผู้ป่วย (หรือครอบครัวของผู้ป่วย) ควรได้รับคำแนะนำให้รายงานต่อแพทย์ทันทีที่เกิดอาการใดๆ ขึ้น และควรตรวจสอบอาการทางคลินิกและประเมินการทำงานของตับทางห้องทดลองทันที

การตรวจสอบ

ควรตรวจสอบการทำงานของตับก่อนให้การรักษา และตรวจเป็นระยะๆ ในช่วง 6 เดือนแรกของการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง (ดู “ปฏิกิริยากับยาอื่น และรูปแบบอื่นของปฏิกิริยา”) การตรวจสอบซึ่งแสดงถึงการสังเคราะห์โปรตีนโดยเฉพาะการตรวจหา prothrombin rate เป็นการตรวจสอบที่เกี่ยวข้องมากที่สุด หากมี prothrombin rate ต่ำผิดปกติร่วมกับความผิดปกติอื่นๆ (ไฟบริโนเจนและ coagulation factors ลดลงอย่าง

มีนัยสำคัญ ระดับบิลิรูบินเพิ่มขึ้นและเอ็นไซม์ทรานซามิเนสเพิ่มสูงขึ้น) ต้องหยุดการรักษาด้วยเดพาकिन ควรระวังในกรณีที่ได้รับยาจำพวกซาลิไซเลตร่วมด้วย ควรหยุดยานี้เนื่องจากยามี metabolic pathway เหมือนกัน

- **ผู้ป่วยที่ทราบ หรือคาดว่ามีความผิดปกติเกี่ยวกับ mitochondrial disease**

วาลโปรเอทอาจเป็นตัวกระตุ้นหรือทำให้อาการแสดงทางคลินิกแย่ลงใน mitochondrial disease ที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของ mitochondrial DNA เช่นเดียวกับยีนที่ถอดรหัส POLG บริเวณนิวเคลียส (nuclear-encoded POLG gene) โดยทั่วไป อาการตับวายเฉียบพลันและการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับโรคตับมีส่วนเกี่ยวข้องกับการรักษาด้วยวาลโปรเอทซึ่งพบในอัตราที่สูงในผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการทาง neurometabolic ที่เป็นแต่กำเนิดเนื่องจากการกลายพันธุ์ของยีนสำหรับ mitochondrial enzyme polymerase γ (ยีน POLG, เช่น กลุ่มอาการ Alpers-Huttenlocher) ความผิดปกติเกี่ยวกับยีน POLG คาดว่าพบในผู้ป่วยที่มีประวัติจากครอบครัว หรือมีอาการแสดงที่เห็นได้ เช่น un-explained encephalopathy, refractory epilepsy, (focal myoclonic), ภาวะชักต่อเนื่องที่มีอาการเกร็งกระตุกทั่วร่างกาย (status epilepticus), เจริญเติบโตช้า, psychomotor regression, axonal sensorimotor neuropathy, myopathy cerebellar ataxia, ophthalmoplegia หรือ complicated migraine with occipital aura การทดสอบการกลายพันธุ์ของยีน POLG ควรทำให้สอดคล้องกับการวินิจฉัยโรคต่างๆ ตามหลักปฏิบัติทางคลินิกปัจจุบัน (ดู “ข้อห้ามใช้”)

- **ตับอ่อนอักเสบ**

มีรายงานน้อยมากที่กล่าวถึงอาการตับอ่อนอักเสบอย่างรุนแรงซึ่งอาจทำให้เสียชีวิตได้ ผู้ป่วยเด็กจะอยู่ในกลุ่มเสี่ยงที่จะเป็นโรคนี้ ความเสี่ยงจะลดลงเมื่ออายุเพิ่มขึ้น การช็อกอย่างรุนแรง การผิดปกติทางประสาท หรือการได้ยากันชัก อาจจะเป็นปัจจัยเสี่ยง อาการตับวายโดยมีอาการตับอ่อนอักเสบร่วมด้วยช่วยเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิต ผู้ป่วยที่เคยมีอาการปวดท้องเฉียบพลันควรจะได้รับ การตรวจทาง การแพทย์ในทันที ในกรณีตับอ่อนอักเสบ ควรหยุดยาวาลโปรเอท

- **พฤติกรรมและความคิดจะฆ่าตัวตาย**

มีรายงานของพฤติกรรมและความคิดจะฆ่าตัวตายในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านอาการชักในหลายข้อบ่งใช้ จากการทดลอง meta-analysis แบบ randomized placebo controlled ของยาต้านอาการชักแสดงให้เห็นว่า มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยในการเกิดพฤติกรรมดังกล่าว โดยกลไกของการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด

ดังนั้น ผู้ป่วยควรได้รับการเฝ้าระวังต่ออาการแสดงของพฤติกรรมและความคิดจะฆ่าตัวตาย รวมถึงพิจารณาให้การรักษาที่เหมาะสม ผู้ป่วย (รวมถึงผู้ดูแล) ควรได้รับคำแนะนำให้ปรึกษาแพทย์ทันทีเมื่อพฤติกรรมดังกล่าวปรากฏขึ้น

- **ผื่นแพ้ยาแบบรุนแรงและอาการบวมของเนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนัง (Severe Cutaneous Adverse Reactions and Angioedema)**

มีรายงานการเกิดผื่นแพ้ยาแบบรุนแรง (SCARs) ว่าเกี่ยวข้องกับการรักษาด้วยวาลโปรเอท เช่น Stevens-Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) และ Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), erythema multiforme และ อาการบวมของเนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนัง (angioedema) ผู้ป่วยควรได้รับข้อมูลเกี่ยวกับอาการและอาการแสดงของการแพ้ของผิวหนังอย่างรุนแรง และได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิด ส่วนในกรณี

ที่พบผื่นแพ้ยาแบบรุนแรงหรือการบวมของเนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนัง จะต้องมีการประเมินโดยทันที และหยุดการรักษา หากได้รับการวินิจฉัยยืนยันว่าเกิดอาการผื่นแพ้ยาแบบรุนแรงและอาการบวมของเนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนัง

- **ยากลุ่ม Carbapenem**

ไม่แนะนำให้ใช้ valproate ร่วมกับ carbapenem (ดู "ปฏิกิริยากับยาอื่น และรูปแบบอื่นของปฏิกิริยา")

- **อาการชักกำเริบ (Aggravated convulsion)**

เหมือนกับยากันชักตัวอื่นๆ ผู้ป่วยบางรายอาจมีประสบการณ์เกิดการชักกำเริบ ซึ่งมีความถี่และความรุนแรงที่แย่ลง และสามารถเกิดขึ้นได้อีก แทนที่จะอาการดีขึ้น (รวมถึงการเกิด status epilepticus) หรือเกิดการชักในรูปแบบใหม่ เมื่อมีการให้วาลโปรเอท ในกรณีที่เกิดการชักกำเริบ ควรแนะนำให้ผู้ป่วยปรึกษาแพทย์ทันที (ดู "อาการไม่พึงประสงค์")

- **ผลิตภัณฑ์ที่มีเอสโตรเจนเป็นส่วนประกอบ**

วาลโปรเอทไม่มีผลลดประสิทธิภาพของยาฮอร์โมนสำหรับคุมกำเนิด

อย่างไรก็ตาม ผลิตภัณฑ์ที่มีเอสโตรเจนเป็นส่วนประกอบ รวมถึงยากุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนที่มีเอสโตรเจน อาจเพิ่มการกำจัดวาลโปรเอท ทำให้ระดับของวาลโปรเอทในเลือดลดลง และมีผลลดประสิทธิภาพของยา แพทย์ผู้สั่งจ่ายยาควรติดตามผลทางคลินิก (เช่น การควบคุมอาการชัก และการควบคุมอารมณ์) เมื่อเริ่มใช้ หรือหยุดใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีเอสโตรเจน และพิจารณาการตรวจระดับวาลโปรเอทในเลือด (ดู "ปฏิกิริยากับยาอื่น และรูปแบบอื่นของปฏิกิริยา")

ข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา

- **การตรวจสอบการทำงานของตับ**

ควรตรวจสอบการทำงานของตับก่อนให้ยา (ดู "ข้อห้ามใช้") และตรวจสอบเป็นระยะๆ ในช่วง 6 เดือนแรกของการรักษา โดยเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยง (ดู "คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา" และดู "ปฏิกิริยากับยาอื่น และรูปแบบอื่นของปฏิกิริยา") อาจทำให้เอ็นไซม์ในตับเพิ่มขึ้นเล็กน้อย เช่นเดียวกับยากันชักตัวอื่นๆ โดยเฉพาะเมื่อเริ่มต้นการรักษา ระดับของเอ็นไซม์ต่างๆ จะสูงขึ้นเล็กน้อยและไม่เกี่ยวข้องกัน ควรมีการตรวจสอบค่าต่างๆ มากขึ้น (รวมทั้งตรวจ prothrombin rate) ในผู้ป่วยเหล่านี้ อาจปรับขนาดของยาได้ตามความเหมาะสมและทดสอบซ้ำเมื่อจำเป็น

- **การทดสอบทางโลหิตวิทยา**

ควรตรวจเลือด (จำนวนเซลล์เม็ดเลือด รวมทั้งนับจำนวนเกล็ดเลือด ระยะเวลาที่เลือดหยุดไหลและการแข็งตัวของเลือด) ก่อนเริ่มการรักษาหรือก่อนผ่าตัด รวมทั้งในกรณีที่เกิดมีจ้ำเลือดหรือเลือดไหลเอง (ดู "อาการไม่พึงประสงค์")

- **ผู้ป่วยโรคลูปัส อิริธีมาโตซัส (SLE)**

ถึงแม้จะไม่ค่อยพบความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายเมื่อใช้ยาเดพาकिन แต่ก็ควรพิจารณาระหว่างประโยชน์ที่จะได้รับกับความเสี่ยงในผู้ป่วยโรคลูปัส อิริธีมาโตซัส (SLE)

- ความผิดปกติของวงจรรูเรีย (urea cycle) และความเสี่ยงของภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง (hyperammonemia)

เมื่อสงสัยว่าจะเกิดการขาดเอ็นไซม์ใน urea cycle ควรตรวจสอบทาง metabolic ก่อนให้การรักษา เนื่องจากอาจเกิดความเสี่ยงของภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง (hyperammonemia) เนื่องจากยาลิวโปรเททได้ (ดู “ข้อห้ามใช้”)

- ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงภาวะคาร์นิทีนในเลือดต่ำ

การใช้ยาลิวโปรเททอาจกระตุ้นให้เกิดภาวะคาร์นิทีนในเลือดต่ำ หรือทำให้แย่ลง ซึ่งสามารถส่งผลให้เกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง (ซึ่งอาจนำไปสู่การเกิดโรคทางสมองที่เกี่ยวข้องกับแอมโมเนียในเลือดสูง (hyperammonemic encephalopathy)) พบอาการอื่น ๆ เช่น ความเป็นพิษต่อตับ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่เกี่ยวข้องกับคีโตนต่ำ กล้ามเนื้ออ่อนแรง ประกอบด้วย กล้ามเนื้อหัวใจอ่อนแรง ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) Fanconi syndrome โดยส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของภาวะคาร์นิทีนในเลือดต่ำ หรือมีภาวะคาร์นิทีนในเลือดต่ำอยู่แล้ว วาลิวโปรเททอาจลดระดับของคาร์นิทีนในเลือดและเนื้อเยื่อ จึงทำให้ mitochondrial metabolism แย่ลง รวมถึง วงจรรูเรียของไมโทคอนเดรีย ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของ symptomatic hypercarnitinemia เพิ่มขึ้น เมื่อได้รับการรักษาด้วยยาลิวโปรเทท ได้แก่ผู้ป่วยที่มี metabolic disorder รวมถึง ภาวะบกพร่องของไมโทคอนเดรียที่เกี่ยวข้องกับคาร์นิทีน (ดู “คำเตือน”) ผู้ป่วยที่ขาดคาร์นิทีนจากการบริโภคสารอาหาร ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 10 ปี และ ผู้ป่วยที่ใช้ร่วมกับยาที่มีไพวาเลตเป็นส่วนประกอบ (Pivalate-conjugated) หรือยากันชักชนิดอื่น

ผู้ป่วยควรได้รับการเตือนให้รายงานทันที หากมีสัญญาณของภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง เช่น เดินเซ ไม่รู้สึกตัว อาเจียน เพื่อสืบสวนหาสาเหตุ ควรพิจารณาการให้คาร์นิทีนเสริมหากพบอาการของภาวะคาร์นิทีนต่ำ

ผู้ป่วยที่มีภาวะ systemic primary carnitine deficiency และได้รับการรักษาภาวะคาร์นิทีนต่ำ ควรได้รับยาลิวโปรเททเฉพาะเมื่อผลดีของการใช้ยาลิวโปรเททเหนือกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วย และเมื่อไม่มีทางเลือกอื่นที่เหมาะสม ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรมีการติดตามการกลับเป็นซ้ำของภาวะคาร์นิทีนในเลือดต่ำอย่างใกล้ชิด

ผู้ป่วย ที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ carnitine palmitoyltransferase (CPT) type II ควรได้รับคำเตือนถึงความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นในการเกิดภาวะกล้ามเนื้อลายสลายตัว (rhabdomyolysis) เมื่อได้รับยาลิวโปรเทท ดูเพิ่มเติมใน “ปฏิกริยากับยาอื่น และรูปแบบอื่นของปฏิกริยา. อาการไม่พึงประสงค์ และการได้รับยาเกินขนาด”

- น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น

ผู้ป่วยควรได้รับการเตือนถึงความเสี่ยงของน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นเมื่อเริ่มต้นการรักษา และวิธีการที่เหมาะสมควรมีการนำมาใช้เพื่อลดความเสี่ยงดังกล่าว (ดู “อาการไม่พึงประสงค์”)

มีรายงานว่าทำให้เกิดตับอ่อนอักเสบซึ่งพบน้อยมาก ดังนั้น ผู้ป่วยที่เคยมีอาการปวดท้องเฉียบพลันควรได้รับการตรวจทางการแพทย์ในทันที ในกรณีตับอ่อนอักเสบ ควรหยุดยาลิวโปรเทท

สำหรับสตรีในวัยเจริญพันธุ์ ควรมีการให้คำแนะนำที่เพียงพอถึงความเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการตั้งครรภ์ในสตรีที่ป่วยเป็นโรคลมชักและมีแนวโน้มจะคลอดบุตร (ดู "สตรีมีครรภ์และสตรีระยะให้นมบุตร")

- **เด็ก**

เมื่อให้การรักษาด้วยเดพาकिन ควรให้ยานี้เพียงชนิดเดียวในเด็กอายุต่ำกว่า 3 ขวบ แต่ควรพิจารณาระหว่างประโยชน์ที่จะได้รับจากการรักษาด้วยเดพาकिनกับความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะตับถูกทำลาย หรือตับอ่อนอักเสบในผู้ป่วยเหล่านี้ก่อนที่จะเริ่มต้นให้ยา (ดู "คำเตือนพิเศษ" และดู "ปฏิกิริยากับยาอื่น และรูปแบบอื่นของปฏิกิริยา")

ในเด็กอายุต่ำกว่า 3 ขวบ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ร่วมกับยาจำพวกซาลิไซเลต เนื่องจากมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อตับ

- **ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง**

อาจจำเป็นต้องลดขนาดยาลง เนื่องจากการวัดความเข้มข้นของยาในพลาสมาอาจทำให้มีการขึ้นที่ผิดไป ดังนั้น ควรจะปรับขนาดยาตามการติดตามทางคลินิก

ปฏิกิริยากับยาอื่น และรูปแบบอื่นของปฏิกิริยา

ผลของวาลโปรเอทต่อยาอื่น ๆ

- **Neuroleptics, MAO inhibitors, antidepressants and benzodiazepines**

เดพาकिन อาจเสริมฤทธิ์กับวัตถุออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทตัวอื่น ๆ เช่น Neuroleptics, MAO inhibitors, ยาแก้โรคซึมเศร้า และยากลุ่มเบนโซไดอะซีปีน ดังนั้น แนะนำให้ติดตามผลทางคลินิก และควรปรับขนาดยาที่ให้ตามความเหมาะสม

- **Phenobarbital, primidone**

จะสังเกตได้ถึงการเพิ่มความเข้มข้นของ phenobarbital หรือ primidone ในพลาสมา ซึ่งทำให้มีอาการได้รับยาเกินขนาด (overdose) เนื่องจากยับยั้งการทำลายยาที่ตับ ส่วนมากมักเกิดขึ้นในเด็ก

ยิ่งกว่านั้น จะพบว่าความเข้มข้นของกรดวาลโปรอิกในพลาสมาจะลดลง เนื่องจากมีการทำลายวาลโปรอิกที่ตับมากขึ้นโดย phenobarbital หรือ primidone

ควรติดตามอาการทางคลินิกตลอดระยะเวลา 15 วันแรกที่ใช้ยาร่วมกัน โดยต้องลดขนาด phenobarbital หรือ primidone ลงทันทีถ้าเกิดอาการง่วงซึมขึ้น โดยเฉพาะต้องตรวจระดับยาในพลาสมาของยากันชักทั้ง 2 ตัวด้วย

- **Phenytoin**

สังเกตพบการเปลี่ยนแปลงระดับของฟิแนยโตอินในพลาสมา เนื่องจากเดพาकिनลดความเข้มข้นโดยรวมของฟิแนยโตอินในพลาสมา ยิ่งกว่านั้นอาจเกิดความเสี่ยงของระดับกรดวาลโปรอิกในพลาสมาลดลง เนื่องจากมีการเพิ่มการทำลายวาลโปรอิกที่ตับโดยฟิแนยโตอิน

ดังนั้น จึงควรตรวจวัดทางคลินิก และอาจจำเป็นต้องปรับขนาดยาของยากันชักทั้ง 2 ตัวนี้

- Carbamazepine

จะสังเกตได้ถึงการเพิ่มความเข้มข้นของ active metabolite ของ carbamazepine ในพลาสมา ซึ่งทำให้มีอาการได้รับยาเกินขนาด (overdose) ยิ่งกว่านั้นจะพบว่าความเข้มข้นของกรดวาลโปรอิกในพลาสมาจะลดลง เนื่องจากมีการทำลายยาที่ตับมากขึ้นโดย carbamazepine ด้วย

มีรายงานทางคลินิกของการเกิดพิษ เมื่อมีการให้วาลโปรเอทร่วมกับ carbamazepine เนื่องจากวาลโปรเอทอาจเสริมความเป็นพิษของ carbamazepine

จำเป็นต้องติดตามการตรวจวัดทางคลินิกอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงเริ่มต้นของการให้ยาร่วมกัน รวมถึงปรับขนาดของยากันชักทั้ง 2 ตัวนี้

- Lamotrigine

อาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดอาการคันเมื่อมีการให้ lamotrigine ร่วมกับวาลโปรอิก แอซิด เดพากินเพิ่มค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของ lamotrigine เกือบ 2 เท่า

เพิ่มความเสี่ยงของ cutaneous reactions ขั้นรุนแรง (Lyell's syndrome)

ยิ่งกว่านั้น อาจทำให้ความเข้มข้นในพลาสมาของ lamotrigine เพิ่มขึ้น (ลดเมตาบอลิซึมของ lamotrigine ที่ตับโดยวาลโปรเอท ไฮเดียม) และอาจนำไปสู่ความเป็นพิษเนื่องจาก lamotrigine ควรปรับขนาดยาที่ให้ตามความเหมาะสม (ลดขนาดยา lamotrigine)

ถ้าจำเป็นต้องให้ยาร่วมกัน ควรติดตามดูอาการผู้ป่วยทางคลินิกอย่างใกล้ชิด

- Zidovudine

วาลโปรเอทอาจเพิ่มความเข้มข้นของ zidovudine ในพลาสมา ซึ่งส่งผลให้เกิดพิษจาก zidovudine เพิ่มขึ้น

- Felbamate

กรดวาลโปรอิก อาจลดค่าเฉลี่ยของการกำจัด felbamate ได้ถึง 16%

- Olanzapine

กรดวาลโปรอิก อาจลดความเข้มข้นของ olanzapine ในพลาสมา

- Rufinamide

กรดวาลโปรอิก อาจเพิ่มความเข้มข้น rufinamide ในพลาสมา ซึ่งการเพิ่มขึ้นนี้ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของกรดวาลโปรอิก ควรมีการให้คำเตือน โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็ก เนื่องจากพบผลดังกล่าวมากในกลุ่มประชากรเหล่านี้

- Propofol

กรดวาลโปรอิก อาจเพิ่มความเข้มข้นของ propofol ในเลือด ควรพิจารณาการลดขนาดยาของ propofol ลง เมื่อมีการให้ร่วมกับวาลโปรเอท

- Nimodipine

การใช้ nimodipine ร่วมกับกรดวาลโปรอิกในการรักษา อาจเพิ่มความเข้มข้นของ nimodipine ในพลาสมาถึง 50% อาจพบฤทธิ์ลดความดันของ nimodipine เพิ่มขึ้น อันเนื่องมาจากการเพิ่มความเข้มข้นในพลาสมา (เนื่องจากการวาลโปรอิกไปลดการทำลายยานี้ลง) (ข้อมูลจากการให้ทางปากและคาดการณ์ว่าอาจเกิดปฏิกิริยาเมื่อให้ทางฉีด)

ผลของยาอื่นๆต่อวาลโปรเอท

- **ยาด้านอาการชัก**

ยาด้านอาการชักที่มีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์ (ซึ่งรวมถึงฟีนัยโตอิน phenobarbital และ carbamazepine) มีผลลดความเข้มข้นของกรดวาลโปรอิกในซีรัม ในกรณีให้ร่วมกับยาอื่น ควรปรับขนาดยาให้สอดคล้องกับการตอบสนองทางคลินิกและระดับยาในเลือด

ในทางตรงกันข้าม การให้เฟลบาเมทและวาลโปรเอทร่วมกัน จะลดการกำจัดกรดวาลโปรอิกลง 22% ถึง 50% และส่งผลให้ความเข้มข้นของกรดวาลโปรอิกในพลาสมาเพิ่มขึ้น จึงควรเฝ้าติดตามขนาดยาของวาลโปรเอท

ระดับเมตาบอลิท์ของกรดวาลโปรอิกอาจเพิ่มขึ้นในกรณีที่มีการใช้ยาร่วมกับ phenytoin และ phenobarbital ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาทั้ง 2 ชนิดดังกล่าว ควรได้รับการติดตามอาการและอาการแสดงของภาวะมีแอมโมเนียในเลือดสูง (hyperammonemia)

- **Mefloquine**

มีความเสี่ยงจะเกิดการชักขึ้น เนื่องมาจากการเพิ่มเมตาบอลิซึมของกรดวาลโปรอิก และเนื่องมาจากฤทธิ์ทำให้เกิดการชักของ mefloquine

- **สารที่จับโปรตีนได้สูง**

ในกรณีใช้วาลโปรเอทร่วมกับสารที่จับกับโปรตีนได้สูง (แอสไพริน) อาจทำให้เพิ่มระดับของกรดวาลโปรอิกอิสระในซีรัม

- **ยาด้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่ม Vitamin K dependent factor**

ควรเฝ้าติดตามระดับของ Prothrombin rate อย่างใกล้ชิด ในกรณีใช้วาลโปรเอทร่วมกับยาด้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่ม vitamin K dependent factor

- **Cimetidine และ Erythromycin**

ระดับของกรดวาลโปรอิกในซีรัมอาจเพิ่มขึ้น (ซึ่งเป็นผลมาจากเมตาบอลิซึมของตัวยาลดลง) ในกรณีใช้ร่วมกับ cimetidine และ erythromycin

- **ยากลุ่ม Carbapenem**

Carbapenems, monobactams: meropenem, panipenem และคาดว่า aztreonam, imipenem จะมีผลเช่นเดียวกันในผู้ป่วยโรคลมชัก มีรายงานพบการลดลงของระดับกรดวาลโปรอิกในเลือดเมื่อให้ร่วมกับยากลุ่ม carbapenem โดยส่งผลให้ระดับกรดวาลโปรอิกลดลง 60-100% ภายในเวลา 2 วัน อาจพบความเสี่ยงต่อการชักซึ่งเป็นผลมาจากความเข้มข้นของกรดวาลโปรอิกในพลาสมาที่ลดลง เนื่องจากการลดลงเป็นไปอย่างรวดเร็วและ

ลดลงมาก จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้น้ำนี้ร่วมกับยาในกลุ่ม carbapenem ในผู้ป่วยที่ควบคุมอาการได้คงที่ด้วยกรดวาลโปรอิก

การติดตามตรวจวัดทางคลินิกอย่างใกล้ชิด การวัดระดับพลาสมา และการปรับขนาดของกรดวาลโปรอิกระหว่างการรักษาด้วยยาฆ่าเชื้อ เป็นสิ่งจำเป็นรวมทั้งหลังจากหยุดให้น้ำนี้แล้วด้วย

- Rifampicin

Rifampicin อาจลดระดับของกรดวาลโปรอิกในเลือด ซึ่งส่งผลทำให้ไม่มีฤทธิ์ในการรักษา ดังนั้นอาจปรับขนาดยากรดวาลโปรอิก ตามความเหมาะสม เมื่อให้ร่วมกับ rifampicin

- Protease inhibitors

ยากกลุ่ม protease inhibitors เช่น lopinavir, ritonavir มีผลลดระดับวาลโปรเอทในพลาสมา เมื่อมีการให้ร่วมกัน

- Cholestyramine

Cholestyramine อาจมีผลลดระดับวาลโปรเอทในพลาสมา เมื่อมีการให้ยาพร้อมกัน

- **ผลิตภัณฑ์ที่มีเอสโตรเจนเป็นส่วนประกอบ**

ผลิตภัณฑ์ที่มีเอสโตรเจนเป็นส่วนประกอบ รวมถึงยากคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนที่มีเอสโตรเจน อาจเพิ่มการกำจัดวาลโปรเอท ทำให้ระดับของวาลโปรเอทในเลือดลดลง และมีผลลดประสิทธิภาพของยา แพทย์ผู้สั่งจ่ายยาควรติดตามผลทางคลินิก (เช่น การควบคุมอาการชัก และการควบคุมอารมณ์) เมื่อเพิ่มขนาด หรือหยุดใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีเอสโตรเจน และพิจารณาการตรวจระดับวาลโปรเอทในเลือด

โดยปกติ วาลโปรเอทไม่มีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์ ดังนั้นจึงไม่มีผลลดประสิทธิภาพในการรักษาของยากกลุ่ม estrogenic agents ในสตรีที่ได้รับยาฮอร์โมนสำหรับคุมกำเนิด

- Metamizole

Metamizole อาจลดระดับวาลโปรเอทในเลือด เมื่อมีการให้ยาร่วมกัน ซึ่งอาจทำให้ประสิทธิภาพของยาวาลโปรเอทลดลง แพทย์ผู้สั่งจ่ายยาควรติดตามผลทางคลินิก (เช่น การควบคุมอาการชัก หรือ การควบคุมอารมณ์) และพิจารณาการติดตามระดับของยาวาลโปรเอทในเลือดตามความเหมาะสม

- Methotrexate

ในบางรายงานอธิบายถึงการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของระดับวาลโปรเอทในเลือดหลังจากได้รับ methotrexate ร่วมกับการกลับมาเป็นซ้ำของอาการชัก ผู้สั่งจ่ายยาควรเฝ้าระวังการตอบสนองทางคลินิก (การควบคุมอาการชัก และการควบคุมอารมณ์) และพิจารณาตรวจติดตามระดับของวาลโปรเอทในเลือดตามความเหมาะสม

ปฏิกริยาอื่นๆ

- **ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับถูกทำลาย**

ในเด็กอายุต่ำกว่า 3 ขวบ ควรหลีกเลี่ยงการใช้น้ำนี้ร่วมกับยาจำพวกซาลิไซเลต เนื่องจากมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อตับ (ดู “คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา” หัวข้อ “ภาวะตับถูกทำลายอย่างรุนแรง” และ “เด็ก”)

การให้วาลโปรเอทร่วมกับยากันชักหลายชนิดจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับถูกทำลาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กที่มีอายุน้อย (ดู “คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา” หัวข้อ “ภาวะตับถูกทำลายอย่างรุนแรง” และ “เด็ก”)

ในผู้ป่วยทุกช่วงอายุที่ได้รับสารแคนนาบิไดโอดที่ขนาด 10 ถึง 25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ร่วมกับยาลิโปรเอท มีรายงานการศึกษาทางคลินิกว่าระดับเอนไซม์เอนแอลทีเพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของขอบเขตบนของค่าปกติในร้อยละ 19 ของผู้ป่วย ควรมีการติดตามผลการการทำงานของตับอย่างเหมาะสมเมื่อมีการให้ยาลิโปรเอทร่วมกับยากันชักชนิดอื่น ๆ ที่มีความเป็นพิษต่อดับที่อาจเกิดขึ้น รวมถึงแคนนาบิไดโอด และควรพิจารณาลดขนาดยาหรือหยุดการใช้ยาในกรณีที่มีพารามิเตอร์การทำงานของตับผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ (ดู “คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา”)

- Imipramine

มีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดอาการชักแบบ generalized seizures เมื่อให้ร่วมกับยาแก้โรคซึมเศร้า imipramine

จำเป็นต้องติดตามอาการทางคลินิก และปรับขนาดของยาแก้โรคซึมเศร้า

- Topiramate และ Acetazolamide

การให้วาลโปรเอทร่วมกับ topiramate (หรือ acetazolamide) อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิด encephalopathy และ/หรือภาวะมีแอมโมเนียในเลือดสูง (hyperammonemia) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาทั้ง 2 ชนิดดังกล่าว ควรได้รับการเฝ้าระวังถึงสัญญาณและอาการของ hyperammonemic encephalopathy

- ยาที่มีไพวาเลตเป็นส่วนประกอบ (Pivalate-conjugated)

การให้วาลโปรเอทร่วมกับยาที่มีไพวาเลตเป็นส่วนประกอบ ซึ่งสามารถลดระดับของคาร์นิทีน (เช่น cefditoren, adefovir dipivoxil, pivmecillinam และ pivamcillin) อาจกระตุ้นให้เกิดภาวะคาร์นิทีนในเลือดต่ำ (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังสำหรับการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของภาวะคาร์นิทีนในเลือดต่ำ”) ไม่แนะนำให้ใช้ยาเหล่านี้ร่วมกับวาลโปรเอท ผู้ป่วยที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงการใช้ยาเหล่านี้ร่วมกันได้ควรได้รับการติดตามสัญญาณและอาการของภาวะคาร์นิทีนในเลือดต่ำอย่างระมัดระวัง

- Quetiapine

การให้วาลโปรเอทร่วมกับ quetiapine อาจทำให้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำหรือภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia/leucopenia).

สตรีมีครรภ์และสตรีระยะให้นมบุตร

สตรีมีครรภ์

การรักษาโรคลมชัก

- ห้ามใช้วาลโปรเอทในระหว่างการตั้งครรภ์ เว้นแต่จะไม่มีทางเลือกอื่นที่เหมาะสม
- ห้ามใช้วาลโปรเอทในหญิงวัยเจริญพันธุ์ที่มีโอกาสตั้งครรภ์ เว้นแต่ว่าจะมีการใช้โปรแกรมการป้องกันการตั้งครรภ์ (pregnancy prevention program) อย่างครบถ้วน (ดู ข้อห้ามใช้ และ คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา)

การรักษาโรคอารมณ์สองขั้ว

- ห้ามใช้วาลโปรเอทในระหว่างที่ตั้งครรภ์
- ห้ามใช้วาลโปรเอทในหญิงวัยเจริญพันธุ์ที่มีโอกาสตั้งครรภ์ เว้นแต่ว่าจะมีการใช้โปรแกรมการป้องกันการตั้งครรภ์ (pregnancy prevention program) อย่างครบถ้วน (ดู ข้อห้ามใช้ และ คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา)

ความเป็นพิษต่อทารกในครรภ์ และผลกระทบต่อการพัฒนาของทารกในครรภ์ ในผู้หญิงและผู้ชายที่ได้รับยา

วาลโปรเอทสามารถผ่านรกได้ทั้งในสายพันธุ์สัตว์และในมนุษย์ (ดู หัวข้อ “เภสัชจลนศาสตร์”)

ความเสี่ยงจากการได้รับยาขณะตั้งครรภ์ ที่สัมพันธ์กับวาลโปรเอท

ในผู้หญิง การรักษาด้วยวาลโปรเอททั้งในรูปแบบยาเดี่ยว และใช้ร่วมกับยาอื่นหลายชนิด รวมถึงยากันชักชนิดอื่น มักมี ความสัมพันธ์กับความผิดปกติของผลการตั้งครรภ์จากข้อมูลที่มีอยู่แสดงให้เห็นถึงความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดและความผิดปกติในการพัฒนาของระบบประสาท ซึ่งพบทั้งในการรักษาด้วยวาลโปรเอท แบบเดี่ยว และการใช้ร่วมกับยาชนิดอื่น เมื่อเทียบกับกลุ่มประชากรที่ไม่ได้รับวาลโปรเอท

ในสัตว์ มีรายงานว่าเมื่อผลทำให้ตัวอ่อนผิดปกติในหนูและกระต่าย (ดู หัวข้อ “ความเป็นสารก่อมะเร็ง”)

ความเสี่ยงต่อเด็กที่บิดาได้รับรักษาด้วย วาลโปรเอท

การศึกษาวิจัยเชิงสังเกตแบบย้อนหลังจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ ในประเทศแถบนอร์ดิกยุโรป 3 ประเทศ บ่งชี้ถึง ความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นต่อความผิดปกติของพัฒนาการของระบบประสาท (neurodevelopmental disorder: NDD) ในเด็ก (อายุตั้งแต่ 0 ถึง 11 ปี) ที่เกิดจากบิดาได้รับการรักษาด้วยวาลโปรเอทในช่วง 3 เดือนก่อนการให้ปฏิสนธิ เปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย lamotrigine หรือ levetiracetam

ความเสี่ยงสะสมที่ปรับแล้วของ NDDs อยู่ในระหว่างช่วง 4.0% ถึง 5.6% ในกลุ่มวาลโปรเอท เปรียบเทียบกับระหว่าง 2.3% ถึง 3.2% ในกลุ่มLamotrigine/Levetiracetam ที่เป็นยาเดี่ยว อัตราความเสี่ยง (hazard ratio, HR) ที่ปรับแล้วโดยรวมสำหรับกลุ่มอาการ NDDs ที่ได้รับการวิเคราะห์หรือปริมาณของชุดข้อมูล เท่ากับ 1.50 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% CI: 1.09-2.07)

เนื่องจากข้อจำกัดในการศึกษาวิจัย จึงเป็นไปได้ที่จะตัดสินว่าชนิดย่อยของโรค NDD ที่ศึกษาชนิดใด (โรคออทิซึมสเปกตรัม ความบกพร่องทางสติปัญญา ความผิดปกติในด้านการสื่อสาร สมาธิสั้น/ ความผิดปกติด้านการเคลื่อนไหวผิดปกติ ความผิดปกติในการเคลื่อนไหว) ส่งผลให้เกิดความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นโดยรวมของ NDDs ควรมีการพูดคุยถึงการรักษาทางเลือกอื่นและความจำเป็นในการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพในขณะที่ใช้วาลโปรเอทและเป็นเวลา 3 เดือนหลังหยุดการรักษากับผู้ป่วยชายที่มีความสามารถในการมีบุตรอย่างน้อยปีละครั้ง (ดู คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา)

ความผิดปกติตั้งแต่กำเนิดจากการศึกษาในมดลูก

การศึกษา meta-analysis แสดงให้เห็นว่าประมาณ 11% ของเด็กที่เกิดจากผู้หญิงที่ได้รับวาลโปรเอทรูปแบบยาเดี่ยวขณะตั้งครรภ์ พบความผิดปกติแต่กำเนิดซึ่งความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกตินี้เพิ่มสูงขึ้น เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป (ประมาณ 2-3%) ความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดในเด็กหลังจากที่ได้รับยากันชักหลายชนิดที่มีวาลโปรเอทร่วมด้วย มีความเสี่ยงสูงกว่าได้รับยากันชักหลายชนิดที่ไม่มีวาลโปรเอทร่วมด้วยในขณะที่อยู่ในครรภ์มารดา ความเสี่ยงนี้ขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ได้รับในการรักษาด้วยวาลโปรเอทรูปแบบยาเดี่ยว และจาก

ข้อมูลที่มีอยู่สนับสนุนว่าความเสี่ยงนี้ขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ได้รับในรักษาด้วยวาลโปรเอทร่วมกับยาชนิดอื่น อย่างไรก็ตามไม่สามารถระบุระดับของปริมาณยาต่ำสุดที่ไม่ทำให้เกิดความเสี่ยงได้

จากข้อมูลที่มีอยู่ พบอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นของความผิดปกติไม่ว่าจะมากหรือน้อย ความผิดปกติที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่ ได้แก่ การเกิดความบกพร่องของก้านสมอง (neural tube defects) ความผิดปกติของใบหน้า (facial dysmorphism) ปากแหว่งเพดานโหว่ (cleft lip palate) ภาวะกะโหลกศีรษะเชื่อมติดกันเร็วกว่าปกติ (craniosostenosis) ความผิดปกติของหัวใจ ไต อวัยวะเพศและทางเดินปัสสาวะ ความผิดปกติของแขนและขา (รวมถึง ภาวะไม่มีกระดูกแขนทั้งสองข้าง [bilateral aplasia of the radius]) และความผิดปกติหลายประการของระบบร่างกาย

ในมดลูก การสัมผัสกับวาลโปรเอทอาจทำให้เกิดความบกพร่องของการได้ยินหรือสูญเสียการได้ยิน เนื่องมาจากการผิดปกติของโครงสร้างของหูและ/หรือจมูกที่มีมาแต่กำเนิด (ผลข้างทุติยภูมิ) และ/หรือ ความเป็นพิษโดยตรงต่อระบบการได้ยิน

มีรายงานการเกิดความสูญเสียการได้ยินทั้งหนึ่งข้างและสองข้าง หรือเกิดความบกพร่องของการได้ยิน แต่ผลสรุปที่เกิดขึ้นไม่ได้ถูกรายงานในทุกกรณีที่เกิดเนื่องจากไม่มีรายงานผลสรุป จึงพบว่าส่วนใหญ่อาการที่เกิดขึ้นยังไม่หายเป็นปกติ ดังนั้น จึงแนะนำให้มีการติดตามอาการและอาการแสดงที่เป็นพิษต่อหู

ในมดลูก การสัมผัสกับวาลโปรเอทอาจทำให้เกิดความผิดปกติต่อตา (ได้แก่ colobomas และ microphthalmos) อาการเหล่านี้ได้รับการรายงานร่วมกับความผิดปกติตั้งแต่กำเนิดชนิดอื่น ความผิดปกติต่อตานี้อาจมีผลต่อการมองเห็น

ความผิดปกติในการพัฒนาของระบบประสาทจากการศึกษาในมดลูก

มีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าการได้รับวาลโปรเอทในขณะที่อยู่ในครรภ์มารดาสามารถทำให้ทารกเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อการเจริญเติบโตทั้งทางร่างกายและจิตใจ ดูเหมือนว่าความเสี่ยงความผิดปกติในการพัฒนาของระบบประสาท (รวมถึง autism) มีความสัมพันธ์กับขนาดของยา เมื่อใช้วาลโปรเอทในรูปแบบยาเดี่ยว แต่ไม่พบข้อมูลที่แสดงถึงขนาดยาต่ำสุดที่ไม่ทำให้เกิดความเสี่ยงได้ เมื่อวาลโปรเอทได้รับการบริหารร่วมกับยาชนิดอื่น รวมถึงยากันชักชนิดอื่นในระหว่างตั้งครรภ์ ความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติในการพัฒนาของระบบประสาทในเด็กเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับเด็กที่เกิดจากกลุ่มประชากรทั่วไป หรือเกิดจากแม่ที่เป็นโรคลมชักแต่ไม่ได้รับการรักษา ความเสี่ยงที่จะเกิดอาการเหล่านี้ในช่วงระยะตั้งครรภ์ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด และยังมีความเป็นไปได้ที่จะเกิดความเสียหายต่อระยะเวลาของการตั้งครรภ์ เมื่อได้รับการรักษาด้วยวาลโปรเอทในรูปแบบยาเดี่ยว จากการศึกษาในเด็กก่อนวัยเรียนที่ได้รับวาลโปรเอทในขณะที่อยู่ในครรภ์มารดาแสดงให้เห็นว่า 30-40% มีความล่าช้าในพัฒนาการช่วงแรก เช่น พูดช้า และเดินช้า สถิติปัญญาต่ำกว่าปกติ ทักษะด้านภาษาต่ำ (ในเรื่องของการพูดและความเข้าใจ) และมีปัญหาในการจดจำ

ความฉลาดทางสติปัญญา (IQ) ที่วัดในเด็กวัยเรียน (อายุ 6 ปี) ซึ่งมีประวัติการได้รับวาลโปรเอทในขณะที่อยู่ในครรภ์มารดา มีคะแนนโดยเฉลี่ยต่ำกว่าเด็กที่ได้รับยากันชักอื่น ๆ 7-10 คะแนน แม้ว่ายังไม่มีการสรุปถึงปัจจัยอื่นที่เป็นไปได้ แต่ยังมีหลักฐานในเด็กที่ได้รับวาลโปรเอทว่า ความเสี่ยงของการเกิดความบกพร่องทางสติปัญญาอาจไม่เกี่ยวข้องกับความฉลาดทางสติปัญญาของมารดา

ยังไม่มีข้อมูลของการศึกษาในระยะยาว

ข้อมูลที่มีอยู่จากการศึกษาแบบลงทะเบียนที่ทำในประเทศเดนมาร์กแสดงให้เห็นว่าเด็กที่ได้รับวาลโปรเอทในขณะ อยู่ในครรภ์มารดามีความเสี่ยงของการเกิดอาการในกลุ่มโรคออทิสติก (autistic spectrum disorder) เพิ่มขึ้น (ประมาณ 3 เท่า) และมีความเสี่ยงที่จะเกิดออทิสติกในเด็ก (childhood autism) เพิ่มขึ้น (ประมาณ 5 เท่า) เมื่อเทียบกับจำนวนประชากรที่ไม่ได้รับวาลโปรเอทในการศึกษา

ข้อมูลที่มีอยู่จากการศึกษาแบบลงทะเบียนที่สองซึ่งทำในประเทศเดนมาร์กแสดงให้เห็นว่าเด็กที่ได้รับวาลโปรเอท ในขณะอยู่ในครรภ์มารดาเพิ่มความเสี่ยงที่จะเกิดอาการของโรคสมาธิสั้น (ประมาณ 1.5 เท่า) เมื่อเทียบกับ ประชากรที่ไม่ได้รับวาลโปรเอทในการศึกษา

ทารกแรกเกิดน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์จากการได้รับวาลโปรเอทขณะอยู่ในครรภ์

การได้รับวาลโปรเอทในขณะอยู่ในครรภ์อาจส่งผลให้ทารกแรกเกิดน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์

ในการศึกษาทางฟิสิกส์พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและน้ำหนักของตัวอ่อนที่ลดลงเมื่อเปรียบเทียบ ระหว่างสตรีที่ได้รับและไม่ได้รับวาลโปรเอทขณะอยู่ในครรภ์ (ดู “ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์และการ พัฒนาการ”)

รายงานการศึกษาด้านระบาดวิทยาได้แสดงให้เห็นว่าการลดลงของค่าเฉลี่ยน้ำหนักแรกเกิด และความเสี่ยงที่สูงของการ คลอดด้วยน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์ (< 2500 กรัม) หรือทารกตัวเล็ก (เป็นนิยามของน้ำหนักแรกเกิดซึ่งต่ำกว่า เปอร์เซ็นไทล์ที่ 10 ของน้ำหนักที่ควรจะเป็นตามอายุครรภ์ โดยแบ่งตามเพศ) สำหรับเด็กที่ได้รับวาลโปรเอทขณะ อยู่ในครรภ์เปรียบเทียบกับเด็กที่ไม่ได้รับวาลโปรเอทขณะอยู่ในครรภ์ หรือเด็กที่ได้รับ lamotrigine

ข้อมูลที่มีอยู่ในมนุษย์ยังไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์ของขนาดยาและผลที่อาจเกิดขึ้นได้

หากผู้ป่วยหญิงวางแผนที่จะตั้งครรภ์

สำหรับการรักษาโรคลมชัก หากผู้ป่วยหญิงวางแผนที่จะตั้งครรภ์ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญผู้มีประสบการณ์ในการจัดการ กับโรคลมชัก ต้องทำการประเมินการรักษาด้วยวาลโปรเอทใหม่อีกครั้ง และพิจารณาการรักษาทางเลือกอื่น และ ควรพยายามอย่างเต็มที่ในการเปลี่ยนเป็นการรักษาทางเลือกอื่นที่เหมาะสมก่อนเริ่มแผนการตั้งครรภ์ และก่อน หยุดการคุมกำเนิด (ดู “คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา”) หากไม่สามารถเปลี่ยนยาได้ ผู้ป่วยหญิง ควรได้รับคำปรึกษาเพิ่มเติม เกี่ยวกับความเสี่ยงของวาลโปรเอทต่อทารกในครรภ์ เพื่อเป็นข้อมูลในการตัดสินใจ ของผู้ป่วยตามการวางแผนครอบครัว

สำหรับการรักษาโรคอารมณ์สองขั้ว หากผู้ป่วยหญิงวางแผนที่จะตั้งครรภ์ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญผู้มีประสบการณ์ใน การจัดการกับโรคอารมณ์สองขั้วต้องให้คำปรึกษา ควรหยุดการรักษาด้วยวาลโปรเอทก่อนเริ่มตั้งครรภ์ และก่อน หยุดการคุมกำเนิด หากจำเป็น ควรพิจารณาถึงการรักษาด้วยทางเลือกอื่น

สตรีมีครรภ์

ห้ามใช้วาลโปรเอทในการรักษาโรคอารมณ์สองขั้วขณะตั้งครรภ์ ห้ามใช้วาลโปรเอทในการรักษาโรคลมชักขณะ ตั้งครรภ์ เว้นเสียแต่ไม่มีการรักษาทางเลือกอื่นที่เหมาะสม (ดู “ข้อห้ามใช้” และ “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวัง พิเศษในการใช้ยา”)

หากผู้ป่วยหญิงที่กำลังได้รับวาลโปรเอทเกิดการตั้งครรภ์ ผู้ป่วยจะต้องได้รับการส่งต่อไปยังแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทันที เพื่อพิจารณาถึงการรักษาทางเลือกอื่น การเกิดการชักขณะตั้งครรภ์ทั้งการชักแบบเกร็งกระตุกทั้งตัว (maternal tonic clonic seizure) และ ภาวะชักต่อเนื่องที่มีการขาดออกซิเจนร่วมด้วย (status epilepticus with hypoxia) จะทำให้เกิดความเสี่ยงของการเสียชีวิตทั้งแม่และเด็กในครรภ์

ถึงแม้จะเป็นที่ทราบถึงความเสี่ยงของการใช้วาลโปรเอทขณะตั้งครรภ์ และหลังจากการพิจารณาทางเลือกการรักษาอื่นอย่างระมัดระวังแล้ว ในบางสภาวะที่เป็นข้อยกเว้น ผู้ป่วยหญิงมีครรภ์ต้องได้รับวาลโปรเอทเพื่อรักษาโรคลมชัก ให้ปฏิบัติตามคำแนะนำดังต่อไปนี้

- ใช้ขนาดยาต่ำที่สุด และแบ่งขนาดยาต่อวันเป็นขนาดยาน้อยลงหลายๆครั้ง สำหรับรับประทานในหนึ่งวัน การใช้ยาในรูปแบบออกฤทธิ์เนิ่นอาจเหมาะสมกว่ารูปแบบอื่น เพื่อที่จะหลีกเลี่ยงระดับยาสูงสุดในกระแสเลือดที่สูงเกินไป

ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับวาลโปรเอทขณะตั้งครรภ์ และคู่ของผู้ป่วยควรได้รับการส่งต่อไปยังแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อประเมิน และให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการได้รับวาลโปรเอทขณะตั้งครรภ์ ควรมีการตรวจติดตามพิเศษก่อนคลอด เพื่อตรวจสอบความเป็นไปได้ในการเกิดความบกพร่องของก้านสมอง (neural tube defects) หรือความผิดปกติอื่น การเสริมด้วยโฟเลต (วันละ 5 มก.) ก่อนการตั้งครรภ์ อาจช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดความบกพร่องของก้านสมองที่อาจเกิดขึ้นกับการตั้งครรภ์ทุกราย อย่างไรก็ตามจากหลักฐานที่มีอยู่ไม่ได้บ่งบอกว่าจะสามารถป้องกันความผิดปกติแต่กำเนิด หรือความผิดปกติอื่น อันเนื่องมาจากการได้รับวาลโปรเอทได้

ผลิตภัณฑ์ที่มีเอสโตรเจนเป็นส่วนประกอบ

วาลโปรเอทไม่มีผลลดประสิทธิภาพของยาฮอร์โมนสำหรับคุมกำเนิด

อย่างไรก็ตาม ผลิตภัณฑ์ที่มีเอสโตรเจนเป็นส่วนประกอบ รวมถึงยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนที่มีเอสโตรเจน อาจเพิ่มการกำจัดวาลโปรเอท ทำให้ระดับของวาลโปรเอทในเลือดลดต่ำลง และมีผลลดประสิทธิภาพของยา แพทย์ผู้สั่งจ่ายยาควรติดตามผลทางคลินิก (เช่น การควบคุมอาการชัก และการควบคุมอารมณ์) เมื่อเริ่มใช้ หรือหยุดใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีเอสโตรเจน และพิจารณาการตรวจระดับวาลโปรเอทในเลือด (ดู "ปฏิกิริยากับยาอื่น และรูปแบบอื่นของปฏิกิริยา")

ความเสี่ยงในทารกแรกเกิด (Neonate)

มีรายงานเป็นกรณียกเว้น กรณีการเกิด haemorrhagic syndrome ในทารกแรกเกิดซึ่งมารดาได้รับยาไซเดียม วาลโปรเอทในระหว่างตั้งครรภ์ haemorrhagic syndrome นี้เกี่ยวข้องกับ thrombocytopenia, hypofibrinogenemia และ/หรือ การลดลงของ coagulation factors อื่น มีรายงานว่าเกิด afibrinogenemia ที่อาจถึงแก่ชีวิตได้ อย่างไรก็ตาม อาการนี้ต้องแยกออกจากการลดลงของวิตามินเค ซึ่งเกิดขึ้นโดยฟีโนบาร์บิทัลและยาที่มีผลเหนี่ยวนำเอ็นไซม์ (Enzyme inducers)

ดังนั้น การตรวจนับเกล็ดเลือด ไฟบริโนเจนในพลาสมา การทดสอบการแข็งตัวของเลือด และปัจจัยที่ทำให้เลือดแข็งตัว จึงเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับทารกแรกเกิด

มีรายงานพบภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำในทารกแรกเกิดที่มารดาได้รับวาลโปรเอทในช่วงไตรมาสที่สามของการตั้งครรภ์

มีรายงานพบภาวะระดับไทรอยด์ต่ำ(hypothyroidism)ในทารกแรกเกิดที่มารดาได้รับวาลโปรเอทในช่วงการตั้งครรภ์

อาการนอนยาอาจเกิดขึ้นในทารกที่แม่ได้รับยา วาลโปรเอทในระหว่างตั้งครรภ์ไตรมาสสุดท้าย อาการนอนยา เช่น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง อาการกระสับกระส่าย (agitation), อาการไม่สงบร้องงอแง (irritability), มีการตอบสนองต่อสิ่งเร้ามากผิดปกติ (hyperexcitability), อาการสั่นระรัวของแขน , ขา และคางเมื่อเด็กเคลื่อนไหว หรือ ร้องไห้(jitterness), กล้ามเนื้อทำงานมากผิดปกติ (hyperkinesia), ความตึงตัวของกล้ามเนื้อผิดปกติ (tonicity disorders), อาการสั่น (tremor), อาการชัก (convulsions) และ ความผิดปกติในการกินอาหาร (feeding disorders)

ความสามารถในการสืบพันธุ์

มีรายงานการเกิดภาวะขาดประจำเดือน polycystic ovaries และการเพิ่มระดับเทสโทสเตอโรนในหญิงที่กำลังใช้ วาลโปรเอท (ดู “อาการไม่พึงประสงค์”) การใช้วาลโปรเอทอาจทำให้เกิดความเป็นหมันในผู้ชายอีกด้วย (ดู “อาการไม่พึงประสงค์”) ในบางรายที่มีการเปลี่ยนยา, หยุดยา หรือลดปริมาณยาต่อวันของการรักษาด้วยวาลโปรเอท พบ รายงานความสามารถในการสืบพันธุ์ของเพศชายที่ลดลงแบบกลับมาเป็นปกติได้ แต่ไม่ทุกราย และสังเกตพบการสืบพันธุ์ที่มีประสิทธิภาพด้วย

สตรีระยะให้นมบุตร

วาลโปรเอท ถูกขับออกทางน้ำนมน้อย พบในความเข้มข้น 1%-10% ของระดับยาในซีรัมของมารดา จากงานวิจัย และประสบการณ์ทางคลินิก รวมถึงพิจารณาจากข้อมูลความปลอดภัยของเดฟากิน สตรีระยะให้นมบุตรอาจเกิดความผิดปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระบบเลือด (ดู “อาการไม่พึงประสงค์”)

ผลต่อความสามารถในการขับถ่ายและการใช้เครื่องจักรกล

ผู้ขับขี่ยานยนต์และใช้เครื่องจักรกล ควรระมัดระวังเพราะอาจเกิดการง่วงซึมได้ โดยเฉพาะในรายที่ได้รับยากันชักหลายๆ ชนิด หรือในกรณีใช้ยาร่วมกับยาอื่นๆ ซึ่งเพิ่มอาการง่วงซึม

อาการไม่พึงประสงค์

ใช้การจัดอันดับความถี่ตาม *CIOMS* ดังนี้

พบบ่อยมาก $\geq 10\%$; พบบ่อย ≥ 1 และ $< 10\%$; พบไม่บ่อย ≥ 0.1 และ $< 1\%$;

พบน้อย ≥ 0.01 และ $< 0.1\%$; พบน้อยมาก $< 0.01\%$, ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณได้จากข้อมูลที่มี)

ความผิดปกติทางพันธุกรรม กรรมพันธุ์และอาการตั้งแต่กำเนิด (ดู “สตรีมีครรภ์”)

ความผิดปกติของระบบเลือดและระบบน้ำเหลือง

พบบ่อย: ภาวะโลหิตจาง (anemia) จำนวนเกล็ดเลือดลดลง (thrombocytopenia)

พบไม่บ่อย: คือ จำนวนเซลล์เม็ดเลือดทุกชนิดลดลง (pancytopenia) ภาวะเม็ดเลือดขาวลดต่ำลง (leucopenia)

พบน้อย: ไชกระดูกล้มเหลว (bone marrow failure) รวมถึงเซลล์เม็ดเลือดแดงไม่เจริญตามปกติ (pure red cell aplasia) ภาวะจำนวนแกรนูโลไซต์ลดลง (agranulocytosis) ภาวะโลหิตจางชนิดเม็ดเลือดขนาดใหญ่ (anemia macrocytic) ภาวะเซลล์เม็ดเลือดแดงขนาดใหญ่กว่าปกติ (macrocytosis)

ความผิดปกติที่พบจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

พบน้อย: coagulation factors ลดลง (อย่างน้อยที่สุดหนึ่ง factor) การทดสอบการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ(เช่น เพิ่ม prothrombin time เพิ่ม activated partial thromboplastin time เพิ่ม thrombin time และ เพิ่ม INR) (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา” และ “สตรีมีครรภ์”), ภาวะขาด biotin /เอนไซม์ biotinidase

ความผิดปกติของระบบประสาท

พบบ่อยมาก : อาการสั่น

พบบ่อย : ความผิดปกติของ Extrapyramidal อาการมีนงง (stupor)* ง่วงนอน (somnia) ชัก* ความจำเสื่อม ปวดหัว ลูกตากะตุก (nystagmus) มีนงง (สำหรับรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ) อาการอาจจะเกิดขึ้นภายในไม่กี่นาที และมักกลับมาเป็นปกติในเวลาไม่นาน

พบไม่บ่อย : อาการไม่รู้สึกรู้ตัว (coma)* encephalopathy เฉื่อยชา (lethargy)* (ดู ด้านล่าง) ภาวะพาร์กินสันแบบกลับเป็นปกติได้ (reversible parkinsonism) ภาวะกล้ามเนื้อทำงานไม่ประสานกัน (ataxia) อาการชา (paresthesia), อาการชักกำเริบ (aggravated convulsion)

พบน้อย : ภาวะหลงลืมแบบกลับเป็นปกติได้ (reversible dementia) ซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะสมองฝ่อแบบกลับเป็นปกติได้ (reversible cerebral atrophy) กระบวนการรับรู้-ความคิดผิดปกติ (cognitive disorder)

มีผู้ป่วยน้อยรายที่เกิดภาวะหมดสติ (stupor) หรือเฉื่อยชา (lethargy) บางครั้งนำไปสู่อาการไม่รู้สึกรู้ตัวชั่วคราว [transient coma (encephalopathy)] โดยอาจเกี่ยวข้องหรือไม่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มของอาการชักในระหว่างการรักษา ซึ่งจะลดลงภายหลังจากการหยุดการรักษาหรือลดขนาดยาลง กรณีเหล่านี้มักมีรายงานว่าเกิดขึ้นระหว่างการรักษาด้วยยาหลายชนิดร่วมกัน (โดยเฉพาะร่วมกับ phenobarbital หรือ topiramate) หรือหลังจากการเพิ่มขนาดยาลาโปรเอทซีนในทันทีทันใด

ความผิดปกติของตา

ไม่ทราบความถี่ : การเห็นภาพซ้อน (diplopia)

ความผิดปกติของหูชั้นในและการได้ยิน

พบบ่อย : หูหนวก (deafness)

ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอก และโพรงในช่องอก

พบไม่บ่อย : น้ำคั่งในเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion)

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร

พบบ่อยมาก : คลื่นไส้*

พบบ่อย : อาเจียน ความผิดปกติของเหงือก (ส่วนใหญ่เป็นภาวะเหงือกบวม) การอักเสบในช่องปาก ปวดท้องช่วงบน ท้องเสีย ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยบางรายเมื่อเริ่มต้นการรักษา แต่โดยปกติอาการเหล่านี้จะหายไปไม่กี่วัน โดยไม่ต้องหยุดยา (*พบได้ในเวลาไม่กี่นาทีภายหลังจากฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ และจะค่อยๆ หายไปเองในเวลาไม่นาน)

พบไม่บ่อย : ตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis) บางครั้งอาจทำให้เสียชีวิต (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา”)

ความผิดปกติของไตและระบบขับถ่าย

พบบ่อย : ภาวะกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ (urinary incontinence)

พบไม่บ่อย : ภาวะไตวาย

พบน้อย : ปัสสาวะไหลโดยไม่รู้ตัว (enuresis) ไตอักเสบที่เกิดบริเวณนอกหน่วยกรองของไต (tubulointerstitial nephritis) Fanconi syndrome ซึ่งกลับคืนเป็นปกติได้ แต่กลไกการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด

ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง

พบบ่อย : อาการแพ้ อาการคันระคายเคือง ซึ่งพบชั่วคราว และ/หรือสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ และความผิดปกติของเล็บ (nail and nail bed)

พบไม่บ่อย : แองจิโออีดีมา (angioedema) อาการผื่นคัน ความผิดปกติของเส้นผม (เช่น ผิวสัมผัสผื่นของเส้นผม ผิดปกติ เส้นผมเปลี่ยนสี หรือการงอกของผมหิดปกติ)

พบน้อย : toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)

ไม่ทราบความถี่ : จุดต่างดำน (hyperpigmentation)

ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน

พบไม่บ่อย : มวลกระดูกลดลง กระดูกบาง กระดูกพรุน และ กระดูกหักในผู้ป่วยที่ใช้ยา depakine® เป็นเวลานาน แต่กลไกการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด

พบน้อย : systemic lupus erythematosus ภาวะกล้ามเนื้อลายสลายตัว (rhabdomyolysis) (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา”)

ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ

พบไม่บ่อย : ภาวะการหลั่ง Antidiuretic Hormone (ADH) ไม่เหมาะสม (SIADH) ภาวะฮอร์โมนแอนโดรเจนมากกว่าปกติ (hyperandrogenism) (มีขนดก มีลักษณะเพศชาย มีสิว) ภาวะฮอร์โมนแบบเพศชาย และ/หรือ ฮอร์โมนแอนโดรเจนเพิ่มขึ้น)

พบน้อย : ภาวะระดับไทรอยด์ต่ำ (ดู “สตรีมีครรภ์”)

ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและสารอาหาร

พบบ่อย : ภาวะเลือดมีโซเดียมน้อยเกินไป (hyponatremia) น้ำหนักเพิ่ม

*ควรมีการติดตามอาการน้ำหนักเพิ่มอย่างระมัดระวังเนื่องจากเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิด polycystic ovary syndrome (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา”)

พบน้อย : ภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง* (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา”) ภาวะอ้วน

*อาจพบได้บ่อยของภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงในระดับปานกลาง (moderate hyperammonemia) โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงในค่าการทำงานของตับ และเมื่อปรากฏขึ้น ไม่จำเป็นต้องหยุดให้ยาवालโปรเอท

พบมีรายงานของภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงซึ่งสัมพันธ์กับอาการทางประสาท ในกรณีดังกล่าว ควรพิจารณาให้ การตรวจสอบที่ถูกต้องต่อไป (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา”) ความผิดปกติของวงจรรูเรีย และความเสียหายของภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง และผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของภาวะคาร์นิทีนในเลือดต่ำ

ไม่ทราบ : ภาวะคาร์นิทีนในเลือดต่ำ (ดู “ข้อห้ามใช้” และ “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา”)

ความผิดปกติของเนื้องอก มะเร็ง และที่ยังระบุประเภทไม่ได้ (รวมทั้งซิสต์และติ่ง)

พบน้อย : myelodysplastic syndrome

ไม่ทราบความถี่ : ความผิดปกติของ Pelger-Huet (Pelger-Huet anomaly)

ความผิดปกติของหลอดเลือด

พบบ่อย : เลือดออก (hemorrhage) (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา” และ “สตรีมีครรภ์”)

พบไม่บ่อย : หลอดเลือดอักเสบ (Vasculitis)

ความผิดปกติทั่วไปและเงื่อนไขของการรับประทาน

พบไม่บ่อย : ภาวะอุณหภูมิร่างกายต่ำ (hypothermia) พบการบวมบริเวณส่วนปลายของร่างกายที่ไม่รุนแรง

ความผิดปกติของตับและระบบน้ำดี

พบบ่อย : ตับเสียหาย (ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา”)

ความผิดปกติของเต้านมและระบบสืบพันธุ์

พบบ่อย : อาการปวดประจำเดือน (Dysmenorrhea)

พบไม่บ่อย : ภาวะขาดประจำเดือน (Amenorrhea)

พบน้อย : ความเป็นหมันในผู้ชาย (Male infertility) polycystic ovaries

ความผิดปกติทางจิต

พบบ่อย : ภาวะสับสน (confusion) อาการประสาทหลอน (hallucinations), ภาวะก้าวร้าว (aggression)*, ภาวะอยู่ไม่สุขอย่างมาก (agitation), ภาวะสมาธิถูกรบกวน (disturbance in attention)*.

พบน้อย : พฤติกรรมผิดปกติ* มีการเคลื่อนไหวมากผิดปกติ (psychomotor hyperactivity)* มีความผิดปกติด้านการเรียนรู้*

*อาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้สำรวจในกลุ่มประชากรเด็กเป็นหลัก

กลุ่มประชากรเด็ก

ข้อมูลความปลอดภัยของवालโปรเอทในกลุ่มประชากรเด็กสามารถเทียบกับข้อมูลของผู้ใหญ่ แต่มีบางอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงมากกว่าหรือพบในกลุ่มประชากรเด็กเป็นส่วนใหญ่ โดยเฉพาะความเสี่ยงจากภาวะตับถูกทำลายอย่างรุนแรงในทารกและเด็ก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 3 ปี อีกทั้งในเด็กยังมีความเสี่ยงต่อภาวะตับอ่อนอักเสบ ซึ่งความเสี่ยงเหล่านี้จะลดลงเมื่อมีอายุมากขึ้น (ดูหัวข้อ “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวัง”)

พิเศษในการใช้ยา”) ความผิดปกติทางจิต เช่น ภาวะก้าวร้าว, ภาวะอยู่ไม่สุขอย่างมาก, ภาวะสมาธิถูกรบกวน, พฤติกรรมผิดปกติ, มีการเคลื่อนไหวมากผิดปกติ, มีความผิดปกติด้านการเรียนรู้ พบในกลุ่มประชากรเด็กเป็นส่วนใหญ่

การได้รับยาเกินขนาด

สัญญาณและอาการแสดง

อาการแสดงเมื่อได้รับยาเกินขนาดในปริมาณสูงโดยทั่วไปได้แก่ โคม่า กล้ามเนื้ออ่อนเปลี้ย รีเฟล็กซ์ต่ำกว่าปกติ รูม่านตาปิด การทำงานของระบบหายใจผิดปกติ ภาวะมีกรดในร่างกายมากกว่าปกติ (metabolic acidosis) ความดันต่ำ และระบบไหลเวียนล้มเหลว/ภาวะช็อค ผู้ป่วยอาจเสียชีวิตหากได้รับยาเกินขนาดในปริมาณสูง แต่ปกติการรักษาจะได้ผลที่น่าพึงพอใจ

อย่างไรก็ตามอาจมีอาการที่ผันแปรไป และมีรายงานว่าเกิดอาการชักในขณะที่ยาในพลาสมามีระดับสูงมาก มีรายงานว่าอาจเกิดความดันสูงภายในกะโหลกศีรษะซึ่งเกี่ยวข้องกับสมองบวม

การมีโซเดียมเป็นส่วนประกอบในสูตรยาบาลโปรเอท อาจทำให้เกิดภาวะโซเดียมสูงหากได้รับยาเกินขนาด.

การจัดการ

การรักษาอาการได้รับยาเกินขนาดในโรงพยาบาลควรรักษาตามอาการ เช่น ล้างท้อง ซึ่งอาจจะมีประโยชน์เมื่อได้ยาไปแล้วไม่เกิน 10-12 ชั่วโมง ควรวัดติดตามการทำงานของหัวใจและระบบการหายใจ

ในกรณีที่ได้รับยาโปรเอทเกินขนาดเป็นผลให้เกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง สามารถให้คาร์นิทีนทางหลอดเลือดดำ (IV route) เพื่อปรับระดับของแอมโมเนียให้เข้าสู่ระดับปกติ

Naloxone ใช้ได้ผลเป็นที่น่าพอใจในผู้ป่วยบางราย กรณีได้รับยาเกินขนาดในปริมาณสูง การช่วยเหลือโดยวิธี hemodialysis และ hemoperfusion มักได้ผลดี

การรบกวนการทดสอบทางห้องปฏิบัติการและการวินิจฉัยโรค

เนื่องจากวาลโปรเอทถูกขับออกทางไตเป็นหลัก ส่วนหนึ่งอยู่ในรูปคีโตนบอดี ซึ่งอาจจะทำให้ได้ผลบวกเท็จ (false positive) ในผู้ป่วยเบาหวาน

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

คุณสมบัติเภสัชพลศาสตร์

ในโรคลมชัก

เดพากินเป็นยาต้านอาการชักชนิดออกฤทธิ์กว้าง

วาลโปรเอท ออกฤทธิ์ส่วนใหญ่ต่อระบบประสาทส่วนกลาง

การศึกษาด้านเภสัชวิทยาในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่า เดพากิน มีคุณสมบัติต้านอาการชักได้ในโมเดลการทดลองสำหรับโรคลมชักหลายชนิด (Primary generalized and partial seizures)

ในคน เดพากิน ออกฤทธิ์ต้านอาการชักในโรคลมชักหลายประเภท

กลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญเกี่ยวข้องกับการเสริมการทำงานของ gabaergic pathway

ในโรคคลุ้มคลั่ง

มีการศึกษาหนึ่งรายงานผลการใช้วาลโปรเอทได้ผลดีกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญ ในการรักษาอาการคลุ้มคลั่งอย่างเฉียบพลัน และให้ผลเท่าเทียมกับ lithium การเกิดปฏิกิริยากับยาอื่นๆ เมื่อใช้วาลโปรเอทในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการคลุ้มคลั่งนี้จะอยู่ในหัวข้อ “ปฏิกิริยากับยาอื่นๆ

และรูปแบบอื่นของปฏิกิริยา” ถึงแม้ขนาดใช้ยาของไซเดียมวาลโปรเอทจะแตกต่างกันในระหว่างการศึกษิต่างๆ ก็ตาม แต่ได้มีการนำขนาดยาเริ่มต้นที่แน่นอนมาใช้ หลังจากหาขนาดยาได้โดยวิธีวัดระดับยาในซีรัม

คุณสมบัติเภสัชจลนศาสตร์

- bioavailability ของไซเดียม วาลโปรเอท มีค่าใกล้เคียง 100% เมื่อให้ยาโดยการรับประทานหรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำ
- ปริมาณของการกระจายตัวส่วนใหญ่จะจำกัดอยู่ในเลือด และมีการแลกเปลี่ยนที่รวดเร็วกับของเหลวภายนอกเซลล์
- ความเข้มข้นของกรดวาลโปรเอท ในน้ำหล่อเลี้ยงสมองและไขสันหลัง ใกล้เคียงกับความเข้มข้นของยาอิสระในพลาสมา เดพากินสามารถถ่ายผ่านทางรกได้ เมื่อให้ยานี้แก่สตรีระยะให้นมบุตร เดพากินถูกขับออกทางน้ำนมได้น้อยมาก (ระหว่าง 1-10% ของความเข้มข้นทั้งหมดในซีรัม)
- ภายหลังรับประทานยา ความเข้มข้นของยาในพลาสมาถึงระดับคงที่ในเวลาอันรวดเร็ว (3-4 วัน) เมื่อให้ยาชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ความเข้มข้นของยาในพลาสมาถึงระดับคงที่ใน 2-3 นาที และระดับยาจะคงที่เมื่อให้ยาหยุดเข้าหลอดเลือดดำต่อไป
- วาลโปรเอท จับกับพลาสมาโปรตีนได้สูง การจับกับโปรตีนขึ้นอยู่กับขนาดยาและเป็นการจับชนิดอิมตัว
- โมเลกุลของวาลโปรเอท สามารถถูก dialyzed ได้ แต่มีเพียงยาในรูปอิสระเท่านั้น (ประมาณ 10%) ที่ถูกขับออก
- ต่างจากยากันชักตัวอื่น ไซเดียม วาลโปรเอท ไม่ทำให้การเสื่อมสลายของตัวเองหรือยาอื่น เช่น ยาในกลุ่มเอสโตรเจนโปรเจสโตเจนเพิ่มขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากยาไม่มีผลกระตุ้นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับไซโตโครม P450
- ยามีค่าครึ่งชีวิต ประมาณ 15-17 ชั่วโมง
- ไซเดียม วาลโปรเอท ส่วนใหญ่ถูกขับออกทางปัสสาวะ หลังจากถูกเมตาบอไลต์ด้วยขบวนการกลูคูโรคอนจูเกชัน และเบต้าออกซิเดชัน

คุณสมบัติของเดพากินโครโน

เมื่อเปรียบเทียบยาชนิดเม็ดเคลือบละลายในลำไส้กับยาชนิดออกฤทธิ์เนิ่น (เดพากิน โครโน) ในขนาดยาที่เทียบเท่ากัน มีคุณสมบัติต่อไปนี้

- ไม่มี lag time
- การดูดซึมเพิ่มขึ้น

- มี bioavailability เท่ากัน
- ความเข้มข้นสูงสุดของยาทั้งหมดและยาในรูปอิสระในพลาสมา (Cmax) จะต่ำกว่า (ความเข้มข้นสูงสุดของยาจะลดลงประมาณ 25% แต่ระดับยาคงที่ 4-14 ชั่วโมงภายหลังการให้ยา)
ผลที่ตามมาทำให้ความเข้มข้นของกรดวาลโปรอิกสม่าเสมอ และมีการกระจายตัวที่สม่าเสมอขึ้น การให้ยาขนาดเดียวกัน โดยแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ความผันแปรของระดับยาในพลาสมาจะลดลงครึ่งหนึ่ง
- ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยากับความเข้มข้นของยาในพลาสมา (ทั้งในรูปอิสระและยาทั้งหมด) จะเป็นเส้นตรงมากขึ้น

การกระจายตัวของยา

การผ่านรก (ดู “สตรีมีครรภ์”): วาลโปรเอทสามารถผ่านรกได้ทั้งในสายพันธุ์สัตว์และในมนุษย์

- ในสายพันธุ์สัตว์ วาลโปรเอทสามารถผ่านรกได้ในลักษณะเดียวกันกับในมนุษย์

- ในมนุษย์ มีบทความตีพิมพ์หลายอันเกี่ยวกับการศึกษาเรื่องความเข้มข้นของยาวาลโปรเอทในสายสะดือเด็กทารกแรกเกิดในช่วงคลอด พบความเข้มข้นยาวาลโปรเอทในเลือดที่สายสะดือที่อาจจะเป็นตัวแทนของเลือดในตัวอ่อน มีลักษณะคล้ายคลึงหรือสูงกว่าที่พบในมารดาเล็กน้อย

การกำจัดยา

จากข้อมูลวรรณกรรมที่ตีพิมพ์ซึ่งมีอยู่อย่างจำกัด พบรายงานการกำจัดวาลโปรเอทออกจากร่างกายเพิ่มขึ้นประมาณ 20 % ในผู้ป่วยที่ใช้วาลโปรเอทร่วมกับผลิตภัณฑ์ที่มีเอสโตรเจนเป็นส่วนประกอบ ซึ่งอาจเป็นผลให้ระดับของวาลโปรเอทในเลือดลดต่ำลง (ดู “ปฏิกิริยากับยาอื่น และรูปแบบอื่นของปฏิกิริยา”) ทั้งนี้อาจต้องคำนึงถึงความแตกต่างระหว่างบุคคล ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอในการสรุประดับความสัมพันธ์ของเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่เป็นผลมาจากปฏิกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ดังกล่าว

จากวรรณกรรมที่ได้ตีพิมพ์ ในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 10 ปี การกำจัดวาลโปรเอทแตกต่างกันในแต่ละอายุ โดยในเด็กทารกแรกเกิดจนถึงอายุ 2 ปี การกำจัดวาลโปรเอทลดลงเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ ในเด็กอายุ 2-10 ปี การกำจัดวาลโปรเอทสูงกว่าผู้ใหญ่ 50% ในเด็กและวัยรุ่นที่อายุ 10 ปีขึ้นไป มีการกำจัดวาลโปรเอทเหมือนที่รายงานในผู้ใหญ่

ความเป็นพิษต่อยีน

วาลโปรเอทไม่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ในแบคทีเรียหรือเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองของหนูเมซซ์ และไม่ได้กระตุ้นการซ่อมแซมดีเอ็นเอในเซลล์ตับของหนูแรทหลังการบริหารยาด้วยวิธีกิน วาลโปรเอทไม่ได้เหนี่ยวนำให้เกิดความผิดปกติของทั้งโครโมโซมในไขกระดูกของหนูแรท หรือผลกระทบต่อความตายในหนูเมซซ์

จากข้อมูลวรรณกรรม หลังการได้รับวาลโปรเอทจากการบริหารยาทางช่องท้อง พบว่ามีรายงานการเกิดการทำลายดีเอ็นเอและโครโมโซมเพิ่มขึ้นในสัตว์ฟันแทะ (สายดีเอ็นเอเกิดการแยกออก, โครโมโซมเกิดความผิดปกติ หรือไมโครนิวเคลียส) แต่ยังไม่ทราบความสัมพันธ์ของผลลัพธ์ที่ได้กับการบริหารยาทางช่องท้อง

พบอุบัติการณ์ที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการแลกเปลี่ยนซิสเทอริโครมาทิด (sister-chromatid exchange, SCE) ในผู้ป่วยที่ได้รับวาลโปรเอทเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดีที่ไม่ได้รับวาลโปรเอท อย่างไรก็ตาม ข้อมูลนี้อาจเป็นผลกระทบจากปัจจัยรบกวน การศึกษาวิจัยที่ได้ตีพิมพ์สองฉบับที่เกี่ยวข้องกับการตรวจสอบความถี่ของการแลกเปลี่ยนซิสเทอริโครมาทิด (SCE) ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วยวาลโปรเอท กับผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ได้รับการรักษา ให้ผลลัพธ์ที่ขัดแย้งกัน และทั้งนี้ ความมีนัยยะสำคัญทางชีววิทยาของการเพิ่มขึ้นของความถี่ของการแลกเปลี่ยนซิสเทอริโครมาทิด (SCE) ยังไม่เป็นที่ทราบชัด

ความเป็นสารก่อมะเร็ง

การศึกษาความสามารถในการก่อมะเร็งในหนูแรทและหนูไมซ์ เป็นระยะเวลา 2 ปี โดยให้หนูกินยา วาลโปรเอทในขนาดโดยประมาณ 80 และ 160 มก./กก./วัน (ขนาดยานี้คือขนาดยาสูงสุดที่หนู 2 ชนิดนี้สามารถทนได้ แต่ยังน้อยกว่าขนาดยาแนะนำที่สูงที่สุดในมนุษย์ที่คำนวณจากพื้นที่ผิวของร่างกาย) พบมะเร็งชนิด subcutaneous fibrosarcomas ในหนูแรทเพศผู้และพบมะเร็งตับและเนื้องอกที่แขนงซี่ปอดกับถุงลม (bronchiolo-alveolar adenomas) ในหนูไมซ์ เพศผู้โดยมีอุบัติการณ์ที่สูงกว่าเล็กน้อยเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมในการศึกษาเดียวกัน แต่เทียบเท่ากับอุบัติการณ์ที่เคยลงทะเบียนมาก่อนหน้านี้

ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์และการพัฒนาการ

พบผลที่ทำให้เกิดทารกวิรูป (ความผิดปกติในการสร้างระบบอวัยวะของตัวอ่อนในครรภ์) ในหนูไมซ์ หนูแรทและกระต่าย

การได้รับวาลโปรเอทขณะตั้งครรภ์ในหนูไมซ์ หนูแรท และกระต่าย กระตุ้นให้น้ำหนักของตัวอ่อนลดลงตามขนาดยา, ตัวอ่อนในครรภ์โตช้า และความยาวของทารกวัดจากยอดศีรษะถึงสะโพก (crown rump length) ลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับสัตว์ที่ไม่ได้รับวาลโปรเอท

จากวรรณกรรมที่ได้ตีพิมพ์ มีรายงานความผิดปกติทางพฤติกรรมที่เกิดขึ้นในลูกของหนูไมซ์และหนูแรทรุ่นแรกหลังได้รับวาลโปรเอททางมดลูกในขนาดที่สัมพันธ์กับการใช้ทางคลินิก พฤติกรรมที่เปลี่ยนแปลงนี้พบในหนูไมซ์รุ่นที่ 2 และ 3 ด้วย แม้ว่าในรุ่นที่ 3 จะพบการเปลี่ยนแปลงที่น้อยกว่า จากการสัมผัสวาลโปรเอททางมดลูกในรุ่นแรก แต่ยังไม่ทราบความสัมพันธ์ที่เกิดขึ้นดังกล่าวในมนุษย์

การผิดปกติในการสืบพันธุ์

ในการศึกษาทดสอบความเป็นพิษแบบเรื้อรังและกึ่งเรื้อรัง พบการรายงานการฝ่อตัวของอัณฑะ (testicular degeneration/atrophy) หรือความผิดปกติของการสร้างอสุจิ (spermatogenesis abnormalities) และการลดลงของน้ำหนักอัณฑะ ในสัตว์ทดลองตัวเต็มวัยของหนูแรทและของสุนัข หลังการบริหารยาด้วยวิธีกินที่ขนาดยาเริ่มต้น 400 มก./กก./วัน และ 150 มก./กก./วัน ตามลำดับ โดยมี NOAELs ที่พบในอัณฑะที่ 270 มก./กก./วัน ในหนูเต็มวัย และ 90 มก./กก./วัน ในสุนัขเต็มวัย

การศึกษาประสิทธิภาพการสืบพันธุ์ในหนูแรทที่ได้รับวาลโปรเอทขนาด 350 มก./กก./วัน ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในประสิทธิภาพการสืบพันธุ์ของเพศชาย

ในหนูแรทระยะวัยรุ่น การลดลงของน้ำหนักอ้วนจะถูกพบเมื่อได้รับยาขนาดสูงสุดที่สามารถทนต่อยาได้ (240 มก./กก./วัน จากการบริหารยาทางช่องท้อง หรือ ทางหลอดเลือดดำ) เท่านั้น และไม่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพระดับเนื้อเยื่อ ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของอวัยวะสืบพันธุ์เพศชายที่ระดับยาที่สามารถทนได้ (จนถึงขนาด 90 มก./กก./วัน) ยังไม่ทราบความสัมพันธ์ในประชากรเด็ก

คำเตือน

1. ยานี้อาจทำให้วังงซึม จึงไม่ควรขับขี่ยานยนต์หรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกล และไม่ควรดื่มสุราหรือสิ่งที่มีแอลกอฮอล์ผสมอยู่ขณะใช้ยานี้
2. ยานี้อาจทำให้เกิดความผิดปกติของเม็ดเลือด
3. ห้ามใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์เพราะอาจทำให้ทารกพิการได้
4. ควรระมัดระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคตับ โรคไต

คุณสมบัติทางเภสัชกรรม

อายุของยา

ตามระบบนบรรจุภัณฑ์

ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บผงยาและน้ำยาสำหรับฉีด (ก่อนผสม) ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

ยาที่ผสมแล้วเก็บที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 24 ชั่วโมง

รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย

เดพากิน โครโน 500 มิลลิกรัม บรรจุขวดละ 30 เม็ด

เดพากิน 200 มิลลิกรัม ชนิดเม็ดเคลือบละลายในลำไส้ บรรจุขวดละ 40 เม็ด

เดพากินชนิดน้ำ บรรจุขวดละ 60 มิลลิลิตร

เดพากินชนิดฉีด ใน 1 ชุดประกอบด้วย ตัวยาชนิดผง 400 มิลลิกรัม ในขวดแก้ว และน้ำยาสำหรับฉีด 4 มิลลิลิตร ในแอมพูล

ผลิตโดย

เดพากิน โครโน 500 มิลลิกรัม: Sanofi Winthrop Industrie, Ambares Et Lagrave, France

เดพากิน 200 มิลลิกรัม : SANOFI- AVENTIS,S.A., Riells , SPAIN

เดพากินชนิดน้ำ : INTERTHAI PHARMACEUTICAL MANUFACTURING LTD., Bangkok, Thailand

เดพากินชนิดฉีด : Sanofi S.R.L., Anagni (FR), Italy

นำส่งโดย

บริษัท ซาโนไฟ-อเวนตีส (ประเทศไทย) จำกัด, กรุงเทพฯ, ประเทศไทย

วันที่ปรับปรุงเอกสาร

CCDS เวอร์ชัน 40 (4 ตุลาคม 2567)

เอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษ (ฉบับใหม่)

DEPAKINE®
Sodium Valproate

PRESENTATION

Depakine Chrono 500 mg

Sodium valproate	333 mg
Valproic acid 145 mg equivalent to Sodium valproate	167 mg
Quantities of active ingredient corresponds to 500 mg of Sodium valproate	

Depakine enteric coated tablets per tab

Depakine 200 mg	
Sodium valproate	200 mg

Depakine oral solution per mL

Sodium valproate	200 mg
------------------------	--------

Depakine intravenous per vial

Freeze-dried powder Sodium valproate	400 mg
Solvent:	<u>per ampoule</u>
Water for injection q.s.	4 mL

THERAPEUTIC INDICATIONS

Epilepsy:

- Either as monotherapy, or in combination with another antiepileptic treatment.
- Treatment of generalized epilepsy: clonic, tonic, tonico-clonic seizures, absence, myoclonic or atonic seizures; Lennox-Gastaut syndrome.
- Treatment of partial epilepsy: partial seizures with or without secondary generalization.
- To control status epilepticus: Depakine injection can be used concomitantly with other anticonvulsants as appropriate.

Mania:

- Treatment and prevention of mania associated with bipolar disorders.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

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

Epilepsy:

Initiation of Depakine® 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 another antiepileptic agent should be done progressively where it is necessary (see Interactions with other medication and other forms of interaction).

Oral administration of Depakine®: 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® 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 adequate; patients should be carefully monitored when receiving daily doses higher than 50 mg/kg (see Special warnings and special precautions for use).

- 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.
- In female children, women of childbearing potential and pregnant women, Depakine® must be initiated and supervised by a specialist experienced in the management of epilepsy or bipolar disorder. Valproate should not be used in female children and women of childbearing potential unless other treatments are ineffective or not tolerated (see "Contraindications", "Special warnings and special precautions for use" and "Pregnancy and Lactation") Valproate is prescribed and dispensed according to the Valproate Pregnancy Prevention Program (PPP in "Special warnings and special precautions for use")

In the exceptional circumstance when valproate is the only treatment option during pregnancy in epileptic women, Depakine® should preferably be prescribed as monotherapy and at the lowest effective dose, if possible as a prolonged release formulation. The daily dose of non-prolonged release formulations should be divided into at least two single doses during pregnancy. (see "Pregnancy and lactation")

- Estrogen-containing products

Valproate does not reduce efficacy of hormonal contraceptives.

However, estrogen-containing products, including estrogen-containing hormonal contraceptives, may increase the clearance of valproate, which may result in decreased serum concentration of valproate and potentially decreased valproate efficacy. Prescribers should monitor clinical response (seizure control or mood control) when initiating or discontinuing estrogen-containing products. Consider monitoring of valproate serum levels. (see "Interactions with other medication and other forms of interaction")

Administration

Enteric coated tablets, liquid and syrup may be given twice daily.

The use of a sustained release form (Depakine Chrono) allows to give the drug once daily.

Depakine Chrono may be used in children provided that they are able to take such a form.

In the view of sustained release process and the nature of the excipients in the formula, the inert matrix of the granules is not absorbed by the digestive tract; it is eliminated in the stools after the active substances have been released.

Depakine intravenous administration

Patients being treated satisfactorily with oral Depakine may be continued at their current dosage using continuous or repeated infusion; as an example, a patient stabilized on 25 mg/kg administered daily should be continued with an infusion at the rate of 1 mg/kg/hour.

Other patients may initially be given a slow intravenous injection (over 3 minutes), usually 15 mg/kg followed by an infusion at the usual rate of 1-2 mg/kg/hour and adjusted on the clinical response.

Mania:

The recommended initial dose is 1000 mg/day. The dose should be increased as rapidly as possible to achieve the lowest therapeutic dose which produces the desired clinical effect. The recommended maintenance dosage for treatment of bipolar disorder is between 1000 mg and 2000 mg daily. In exceptional cases, the dose may be increased to not more than 3000 mg daily. Doses should be adjusted according to individual clinical response. Prophylactic treatment should be established individually with the lowest effective dose.

The efficacy of Depakine® for the treatment of manic episodes in bipolar disorder has not been established in patients aged less than 18 years.

See also Sections "Special warnings and special precautions for use" and "Undesirable effects" for safety information.

CONTRAINDICATIONS

Depakine® is contraindicated in the following situations:

Treatment of epilepsy

- in pregnancy unless there is no suitable alternative treatment (see "Special warnings and special precautions for use" and "Pregnancy and lactation").
- in women of childbearing potential, unless the conditions of the pregnancy prevention program are fulfilled (see "Special warnings and special precautions for use" and "Pregnancy and lactation").

Treatment of bipolar disorder

- in pregnancy (see "Special warnings and special precautions for use" and "Pregnancy and lactation").
- in women of childbearing potential, unless the conditions of the pregnancy prevention program are fulfilled (see "Special warnings and special precautions for use" and "Pregnancy and lactation").

All indications

- A previous history of hypersensitivity to valproate sodium or to one of the ingredients in this medication
- Acute or chronic hepatitis
- Patients or family history of severe hepatitis, specially drug related
- Hepatic porphyria

- Combination use with mefloquine
- Patients known to have mitochondrial disorders caused by mutations in the nuclear gene encoding mitochondrial enzyme polymerase γ (POLG, e.g. Alpers-Huttenlocher Syndrome) and in children under two years of age who are suspected of having a POLG-related disorder (see Special warnings and special precautions for use)
- Patients with known urea cycle disorders (see Special warnings and special precautions for use)
- Patients with known systemic primary carnitine deficiency with uncorrected hypocarnitinemia (see section Special warnings and special precautions for use *Patients at risk of hypocarnitinemia*)

Generally, this medication is not recommended in combination use with lamotrigine.

SPECIAL WARNINGS AND SPECIAL PRECAUTIONS FOR USE

Special warnings

Pregnancy Prevention Program

Valproate has a high teratogenic potential and children exposed *in utero* to valproate have a high risk for congenital malformations and neurodevelopmental disorders (see "Pregnancy and lactation").

Depakine® is contraindicated in the following situations:

Treatment of epilepsy

- in pregnancy unless there is no suitable alternative treatment (see "Contraindications" and "Pregnancy and lactation").
- in women of childbearing potential, unless the conditions of the pregnancy prevention program are fulfilled (see "Contraindications" and "Pregnancy and lactation").

Treatment of bipolar disorder

- in pregnancy (see "Contraindications" and "Pregnancy and lactation").
- in women of childbearing potential, unless the conditions of the pregnancy prevention program are fulfilled (see "Contraindications" and "Pregnancy and lactation").

Conditions of Pregnancy Prevention Program:

The prescriber must ensure that

- individual circumstances are evaluated in each case and discussed with the patient. This is to guarantee the patient's engagement and understanding of the therapeutic options together with the risks and the measures needed to mitigate the risks.
- the potential for pregnancy is assessed for all female patients.
- the patient understands and acknowledges the risks of congenital malformations and neurodevelopmental disorders including the magnitude of these risks for children exposed to valproate *in utero*.

- the patient understands and acknowledges the risk of lower weight at birth for the gestational age for children exposed to valproate *in utero* (see section Pregnancy).
- the patient understands the need to undergo pregnancy testing prior to initiation of treatment and during treatment, as needed.
- the patient is counselled regarding contraception, and that the patient is capable of complying with the need to use effective contraception (see subsection contraception of this warning), without interruption during the entire duration of treatment with valproate.
- the patient understands the need for regular (at least annual) review of treatment by a specialist experienced in the management of epilepsy, or bipolar disorders.
- the patient understands the need to consult her physician as soon as she is planning pregnancy to ensure timely discussion and switching to alternative treatment options prior to conception, and before contraception is discontinued.
- the patient understands the need to urgently consult her physician in case of pregnancy.
- the patient has received the patient guide.
- the patient has acknowledged that she has understood the hazards and necessary precautions associated with valproate use (Annual Risk Acknowledgement Form).

These conditions also concern women who are not currently sexually active unless the prescriber considers that there are compelling reasons to indicate that there is no risk of pregnancy.

Pharmacist or other health care professional must ensure that

- the patient card is provided with every valproate dispensing and that the patients understand its content.
- the patients are advised not to stop valproate medication and to immediately contact a specialist in case of planned or suspected pregnancy.

Female children

- The prescribers must ensure that parents/caregivers of female children understand the need to contact the specialist once the female child using valproate experiences menarche.
- The prescriber must ensure that parents/caregivers of female children who have experienced menarche are provided with comprehensive information about the risks of congenital malformations and neurodevelopmental disorders including the magnitude of these risks for children exposed to valproate *in utero*. The prescriber must also inform them about the risk of lower weight at birth for the gestational age.
- In patients who experienced menarche, the prescribing specialist must reassess the need for valproate therapy annually and consider alternative treatment options. If valproate is the only suitable treatment, the need for using effective contraception and all other conditions of pregnancy prevention program

should be discussed. Every effort should be made by the specialist to switch the female children to alternative treatment before they reach adulthood.

Pregnancy test

- Pregnancy must be excluded before start of treatment with valproate. Treatment with valproate must not be initiated in women of childbearing potential without a negative pregnancy test (plasma pregnancy test) result, confirmed by a health care provider, to rule out unintended use in pregnancy.

Contraception

Women of childbearing potential who are prescribed valproate must use effective contraception, without interruption during the entire duration of treatment with valproate. These patients must be provided with comprehensive information on pregnancy prevention and should be referred for contraceptive advice if they are not using effective contraception. At least one effective method of contraception (preferably a user-independent form such as an intra-uterine device or implant) or two complementary forms of contraception including a barrier method should be used. Individual circumstances should be evaluated in each case, when choosing the contraception method involving the patient in the discussion, to guarantee her engagement and compliance with the chosen measures. Even if she has amenorrhea, she must follow all the advice on effective contraception.

Annual treatment reviews by a specialist

The specialist should at least annually review whether valproate is the most suitable treatment for the patient. The specialist should discuss the annual risk acknowledgement form, at initiation and during each annual review and ensure that the patient has understood its content.

Pregnancy planning.

For the epilepsy indication, if a woman is planning to become pregnant, a specialist experienced in the management of epilepsy must reassess the valproate therapy and consider alternative treatment options. Every effort should be made to switch to appropriate alternative treatment prior to conception, and before contraception is discontinued (see "Pregnancy and lactation"). If switching is not possible, the woman should receive further counselling regarding the valproate risks for the unborn child to support her informed decision-making regarding family planning.

For the bipolar disorder indication, if a woman is planning to become pregnant, a specialist experienced in the management of bipolar disorder must be consulted. Treatment with valproate should be discontinued prior to conception, and before contraception is discontinued. If needed, alternative treatment options should be considered.

In case of pregnancy

If a woman using valproate becomes pregnant, she must be immediately referred to a specialist to re-evaluate treatment with valproate and consider alternative options. The patients with a valproate exposed pregnancy and their partners should be referred to a specialist for evaluation and counselling regarding the exposed pregnancy (see "Pregnancy and lactation").

Educational materials

In order to assist healthcare professionals and patients in avoiding exposure to valproate during pregnancy, the Marketing Authorization Holder has provided educational materials to reinforce the warnings and provide guidance regarding use of valproate in women of childbearing potential and the details of the pregnancy prevention program.

A patient guide and patient card should be provided to all women of childbearing potential using valproate.

A risk acknowledgement form needs to be used at time of treatment initiation and during each annual review of valproate treatment by the specialist, and when a woman is planning a pregnancy or is pregnant.

- ***Use in male patients of reproductive potential***

A retrospective observational study indicates an increased risk of neurodevelopmental disorders (NDDs) in children born to men treated with valproate in the 3 months prior to conception, compared to those treated with lamotrigine or levetiracetam (see Pregnancy). Despite study limitations, by way of precautions, the prescriber should inform the male patients of this potential risk. The prescribers should discuss with the patient, the need for effective contraception, including for the female partner, while using valproate and for 3 months after stopping the treatment. The risk to children born to men stopping valproate at least 3 months prior to conception (i.e., allowing a new spermatogenesis without valproate exposure) is not known.

The male patient should be advised:

- not to donate sperm during treatment and for 3 months after stopping the treatment,
- of the need to consult his doctor to discuss alternative treatment options, as soon as he is planning to father a child, and before discontinuing contraception,
- that he and his female partner should contact their doctor for counseling in case of pregnancy if he used valproate within 3 months prior to conception.

The male patient should also be informed about the need for regular (at least annual) review of treatment by a specialist experienced in the management of epilepsy or bipolar disorder. The specialist should at least annually review whether valproate is the most suitable treatment for the patient. During this review, the specialist should ensure the male patient has acknowledged the risk and understood the precautions needed with valproate use (Annual Risk Acknowledgement Form). Educational materials are available for healthcare professionals and male patients. A patient guide and a patient card should be provided to all men of reproductive potential using valproate.

- ***Severe liver damage***

Conditions of occurrence:

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

Experience indicates that patients most at risk, especially in cases of multiple anticonvulsant therapy, are infants and young children under the age of 3 years with severe seizure disorders, particularly those with brain damage, mental retardation and/or congenital metabolic disorders including mitochondrial disorders such as carnitine deficiency, urea cycle disorders, POLG mutations (see Section Special warnings and special precautions for use) or degenerative disease.

After the age of 3 years, the risk is significantly reduced and it 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 above 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 for children) should be instructed to report immediately any such signs to a physician should they occur. Investigations including clinical examination and laboratory assessment of liver functions should be undertaken immediately.

Detection:

Liver function tests should be performed before therapy and then periodically during the first 6 months of therapy, especially in patients at risk (see Interactions with other medication and other forms of interaction). Among the usual investigations, tests which reflect 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 follow the same metabolic pathway.

- ***Patients with known or suspected mitochondrial disease***

Valproate may trigger or worsen clinical signs of underlying mitochondrial diseases caused by mutations of mitochondrial DNA as well as the nuclear- encoded POLG gene. In particular, acute liver failure and liver-related deaths have been associated with valproate treatment at a higher rate in patients with hereditary neurometabolic syndromes caused by mutations in the gene for mitochondrial enzyme polymerase γ (POLG; e.g. Alpers-Huttenlocher Syndrome). POLG-related disorders should be suspected in patients with a family history or suggestive symptoms of a POLG-related disorder, including but not limited to un-explained encephalopathy, refractory epilepsy (focal, myoclonic), status epilepticus at presentation, developmental delays, psychomotor regression, axonal sensorimotor neuropathy, myopathy cerebellar ataxia, ophthalmoplegia, or complicated migraine with occipital aura. POLG mutation testing should be performed in accordance with current clinical practice for the diagnostic evaluation of such disorders (see contraindication)

- ***Pancreatitis:***

Severe pancreatitis, which may result in fatalities, has been very rarely reported. Young children are at particular risk but this risk decreases with increasing age. Severe seizures, neurological impairment or anticonvulsant therapy may be risk factors. Hepatic failure with pancreatitis increases the risk of fatal outcome. Patients experiencing acute abdominal pain should have a prompt medical evaluation. In case of pancreatitis, valproate should be discontinued.

- ***Suicidal ideation and behavior:***

Suicidal ideation and behavior have been reported in patients treated with anti-epileptic agents in several indications. A meta-analysis of randomized placebo controlled trials of anti-epileptic drugs has also shown a small increased risk of suicidal ideation and behavior. The mechanism of this effect is not known.

Therefore, patients should be monitored for signs of suicidal ideation and behavior, and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice immediately should signs of suicidal ideation or behavior emerge.

- ***Severe Cutaneous Adverse Reactions and Angioedema***

Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs) such as Stevens-Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) and Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), erythema multiforme and angioedema, have been reported in association with valproate treatment. Patients should be informed about the signs and

symptoms of serious skin manifestations and monitored closely. In case signs of SCARs or angioedema are observed, prompt assessment is needed and treatment must be discontinued if diagnosis of SCARs or angioedema is confirmed.

- **Carbapenem agents**

The concomitant use of valproate and carbapenem agents is not recommended (see Interactions with other medication and other forms of interaction).

- **Aggravated convulsions**

As with other antiepileptic drugs, some patients may experience, instead of an improvement, a reversible worsening of convulsion frequency and severity (including status epilepticus), or the onset of new types of convulsions with valproate. In case of aggravated convulsions, the patients should be advised to consult their physician immediately (see Undesirable effects)

- **Estrogen-containing products**

Valproate does not reduce efficacy of hormonal contraceptives.

However, estrogen-containing products, including estrogen-containing hormonal contraceptives, may increase the clearance of valproate, which may result in decreased serum concentration of valproate and potentially decreased valproate efficacy. Prescribers should monitor clinical response (seizure control or mood control) when initiating, or discontinuing estrogen-containing products. Consider monitoring of valproate serum levels. (see "Interactions with other medication and other forms of interaction")

Special precautions for use:

- **Liver function tests**

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 and special precautions for use and see also Interactions with other medication and other forms of interaction). As with most antiepileptic drugs, a slight increase in liver enzymes may be noted, particularly at the beginning of the therapy; they are transient and isolated. 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.

- **Hematological tests**

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).

- **Patients with systemic lupus erythematosus**

Although immune disorders have been noted only exceptionally during the use of Depakine[®], the potential benefit of Depakine[®] should be weighed against its potential risk in patients with systemic lupus erythematosus.

- **Urea cycle disorders and risk of hyperammonemia**

When an urea cycle enzymatic deficiency is suspected, metabolic investigations should be performed prior to treatment because of the risk of hyperammonemia with valproate (see Section contraindication and Special warnings and special precautions for use).

- **Patients at risk of hypocarnitinemia**

Valproate administration may trigger occurrence or worsening of hypocarnitinemia that can result in hyperammonaemia (that may lead to hyperammonemic encephalopathy). Other symptoms such as liver toxicity, hypoketotic hypoglycaemia, myopathy including cardiomyopathy, rhabdomyolysis, Fanconi syndrome have been observed, mainly in patients with risk factors for hypocarnitinemia or pre-existing hypocarnitinemia. Valproate may decrease carnitine blood and tissue levels and therefore impair mitochondrial metabolism including the mitochondrial urea cycle. Patients at increased risk for symptomatic hypocarnitinemia when treated with valproate include patients with metabolic disorders including mitochondrial disorders related to carnitine (see also Warnings on *Patients with known or suspected mitochondrial disease and urea cycle disorders and risk of hyperammonemia*), impairment in carnitine nutritional intake, patients younger than 10 years old, concomitant use of pivalate-conjugated medicines or of other antiepileptics.

Patients should be warned to report immediately any signs of hyperammonemia such as ataxia, impaired consciousness, vomiting for further investigation. Carnitine supplementation should be considered when symptoms of hypocarnitinemia are observed.

Patients with known systemic primary carnitine deficiency and corrected for hypocarnitinemia should be treated with valproate only if the benefits of valproate treatment outweigh the risks in these patients and there is no suitable therapeutic alternative. In these patients, close monitoring for recurrence of hypocarnitinemia should be implemented.

Patients with an underlying carnitine palmitoyltransferase (CPT) type II deficiency should be warned of the greater risk of rhabdomyolysis when taking valproate.

See also Sections interactions with other medication and other forms of interaction, undesirable effects and overdose.

- **Weight gain**

Patients should be warned of the risk of weight gain at the initiation of therapy and appropriate strategies should be adopted to minimize the risk (see Undesirable effects).

Exceptional cases of pancreatitis have been reported; therefore patients experiencing acute abdominal pain should have a prompt medical evaluation. In case of pancreatitis, valproate should be interrupted.

Women of child bearing potential; Adequate counseling should be made available to all women with epilepsy of child bearing potential regarding the risks associated with pregnancy (see Pregnancy and Lactation).

- **Children**

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 or pancreatitis in such patients prior to initiation of therapy (see Special warnings and special precautions for use and see also Interactions with other medication and other forms of interaction).

The concomitant use of salicylates should be avoided in children under 3 years of age due to the risk of liver toxicity.

- **Renal insufficiency**

It may be necessary to decrease the dosage. As monitoring of plasma concentrations may be misleading, dosage should be adjusted according to clinical monitoring.

INTERACTIONS WITH OTHER MEDICATION AND OTHER FORMS OF INTERACTION

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, primidone***

Increased plasma concentrations of phenobarbital or primidone with signs of overdose by inhibition of hepatic metabolism, most often in children, are observed.

Furthermore, decreased plasma concentrations of valproic acid by increase of its hepatic metabolism by phenobarbital or primidone are also observed.

Close clinical monitoring for the first 15 days during combination use and immediate reduction of doses of phenobarbital or primidone is necessary if signs of sedation occur; in particular measure plasma levels of the two anti-epileptic medications.

- ***Phenytoin***

Changes in plasma concentrations of phenytoin are observed due to Depakine® decreases phenytoin total plasma concentrations. Furthermore, risk of decreased plasma concentrations of valproic acid by an increase of its hepatic metabolism by phenytoin may occur.

Close clinical monitoring, measurement of plasma levels and possible adjustment of dosage with the two anti-epileptic medications are necessary.

- ***Carbamazepine***

Increased plasma concentrations of the active metabolite of carbamazepine with signs of an overdose are observed. Furthermore, decreased plasma concentrations of valproic acid by its increased hepatic metabolism by carbamazepine are also observed.

Clinical toxicity has been reported when valproate was co-administered with carbamazepine as valproate may potentiate the toxic effect of carbamazepine.

Clinical monitoring is recommended especially at the beginning of combined therapy with dosage adjustment when appropriate.

- ***Lamotrigine***

The risk of rash may be increased by co-administration of lamotrigine with valproic acid, when lamotrigine is added on to valproic acid. Depakine® increases the lamotrigine mean half-life by nearly two-fold.

Enhanced risk of serious cutaneous reactions (Lyell's syndrome).

Furthermore, an increase in plasma concentrations of lamotrigine (decreased hepatic metabolism by valproate sodium) may occur and lead to lamotrigine toxicity, dosage should be adjusted (lamotrigine dosage decreased) when appropriate.

If such a combination proves necessary, closely monitor the patient's clinical condition.

- ***Zidovudine***

Valproate may raise zidovudine plasma concentration leading to increased zidovudine toxicity.

- ***Felbamate***

Valproic acid may decrease the felbamate mean clearance by up to 16%.

- **Olanzapine**

Valproic acid may decrease the olanzapine plasma concentration.

- **Rufinamide**

Valproic acid may lead to an increase in plasma level of rufinamide. This increase is dependent on concentration of valproic acid. Caution should be exercised, in particular in children, as this effect is larger in this population.

- **Propofol**

Valproic acid may lead to an increased blood level of propofol. When co-administered with valproate, a reduction of the dose of propofol should be considered.

- **Nimodipine**

Concomitant treatment of nimodipine with valproic acid may increase nimodipine plasma concentration by 50%.

There may be an increase in the hypotensive effect to nimodipine resulting from an increase in its plasma concentrations (a decrease in its metabolism by valproic acid) may occur (data from oral route and by extrapolation, by injectable route).

Effects of other drugs on valproate

- **Antiepileptics**

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

On the other hand, combination of felbamate and valproate decreases valproic acid clearance by 22% to 50%, and consequently increase the valproic acid plasma concentrations. Valproate dosage should be monitored.

Valproic acid metabolites levels may be increased in case of concomitant use with phenytoin or phenobarbital. Therefore, patients treated with those two drugs should be carefully monitored for signs and symptoms of hyperammonemia.

- **Mefloquine**

Risk of occurrence of an epileptic seizure due to increased metabolism of valproic acid and to the convulsant effect of mefloquine.

- **Highly protein bound agents**

In case of concomitant use of valproate and highly protein bound agents (aspirin), valproic acid free serum levels may be increased.

- **Vitamin K dependent factor anticoagulant**

Close monitoring of prothrombin rate should be performed in case of concomitant use of vitamin K dependent factor anticoagulant.

- **Cimetidine or Erythromycin**

Valproic acid serum levels may be increased (as a result of reduced hepatic metabolism) in case of concomitant use with cimetidine or erythromycin.

- **Carbapenem agents**

Carbapenems, monobactams: meropenem, panipenem, and by extrapolation aztreonam, imipenem

In patients with epilepsy: Decreases in blood levels of valproic acid have been reported when it is co-administered with carbapenem agents resulting in 60-100% decrease in valproic acid levels within two days. Risk of seizures as a result of decreased plasma concentrations of valproic acid may be observed. Due to the rapid onset and the extent of the decrease, co-administration of carbapenem agents in patients stabilized on valproic acid should be avoided.

Close clinical monitoring, measurement of plasma concentrations and possible adjustment of dosage of valproic acid during treatment with the anti-infective agent are necessary and after the end of such therapy.

- **Rifampicin**

Rifampicin may decrease the valproic acid blood levels resulting in a lack of therapeutic effect. Therefore, valproate dosage adjustment may be necessary when it is co-administered with rifampicin.

- **Protease inhibitors**

Protease inhibitors such as lopinavir, ritonavir decrease valproate plasma level when co-administered.

- **Cholestyramine**

Cholestyramine may lead to a decrease in plasma level of valproate when co-administered.

- **Estrogen containing products**

Estrogen-containing products, including estrogen-containing hormonal contraceptives, may increase the clearance of valproate, which may result in decreased serum concentration of valproate and potentially decreased valproate efficacy. Prescribers should monitor clinical response (seizure control or mood control), when adding, or discontinuing estrogen-containing products. Consider monitoring of valproate plasma levels.

Valproate usually has no enzyme inducing effect; as a consequence, valproate does not reduce efficacy of estroprogestative agents in women receiving hormonal contraception.

- **Metamizole**

Metamizole may decrease valproate serum levels when co-administered, which may result in potentially decreased valproate clinical efficacy. Prescribers should monitor clinical response (seizure control or mood control) and consider monitoring valproate serum levels as appropriate.

- **Methotrexate**

Some case reports describe a significant decrease in valproate serum levels after methotrexate administration, with occurrence of seizures. Prescribers should monitor clinical response (seizure control or mood control) and consider monitoring valproate serum levels as appropriate.

Other interactions

- **Risk of liver damage**

The concomitant use of salicylates should be avoided in children under 3 years of age due to the risk of liver toxicity (see Special warnings and special precautions for use "Severe liver damage" and "children").

Concomitant use of valproate and multiple anticonvulsant therapy increases the risk of liver damage, especially in young children (see Special warnings and special precautions for use "Severe liver damage" and "children").

In patients of all ages receiving concomitantly cannabidiol at doses 10 to 25 mg/kg and valproate, clinical trials have reported ALT increases greater than 3 times the upper limit of normal in 19% of patients. Appropriate liver monitoring should be exercised when valproate is used concomitantly with other anticonvulsants with potential hepatotoxicity, including cannabidiol, and dose reductions or discontinuation should be considered in case of significant anomalies of liver parameters (see Special warnings and special precautions for use).

- **Imipramine**

Risk of occurrence of generalized seizures may be observed with imipramine antidepressants.

Close clinical monitoring and adjustment of the patient's anti-depressant medication are necessary.

- **Topiramate and Acetazolamide**

Concomitant administration of valproate and topiramate or acetazolamide has been associated with encephalopathy and/or hyperammonemia. Patients treated with those two drugs should be carefully monitored for signs and symptoms of hyperammonemic encephalopathy.

- **Pivalate-conjugated medicines**

Concomitant administration of valproate and pivalate-conjugated medicines that decrease carnitine levels (such as cefditoren pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam and pivampicillin) may trigger occurrence of hypocarnitinemia (see Section Special warnings and special precautions for use *Patients at risk of hypocarnitinemia*). Concomitant administration of these medicines with valproate is not recommended. Patients in whom coadministration cannot be avoided should be carefully monitored for signs and symptoms of hypocarnitinemia.

- **Quetiapine**

Co-administration of valproate and quetiapine may increase the risk of neutropenia/leucopenia.

PREGNANCY AND LACTATION

Pregnancy:

Treatment of epilepsy

- Valproate is contraindicated during pregnancy, unless there is no suitable alternative treatment.
- Valproate is contraindicated in women of childbearing potential, unless the conditions of the pregnancy prevention programme are fulfilled (see Contraindications and Special warnings and special precautions for use).

Treatment of bipolar disorder

- Valproate is contraindicated during pregnancy.

- Valproate is contraindicated in women of childbearing potential, unless the conditions of the pregnancy prevention programme are fulfilled (see Contraindications and Special warnings and special precautions for use).

Teratogenicity and Developmental Effects from female and male exposure

Valproate was shown to cross the placental barrier both in animal species and in humans (see Section Pharmacokinetic properties)

Pregnancy Exposure Risk related to valproate

In females, both valproate monotherapy and valproate polytherapy including other antiepileptics, are frequently associated with abnormal pregnancy outcomes. Available data show an increased risk of major congenital malformations and neurodevelopmental disorders in both valproate monotherapy and polytherapy compared to the population not exposed to valproate

In animals: teratogenic effects have been demonstrated in the mice, rats and rabbits (see Section Carcinogenicity).

Risk to children of fathers treated with valproate

A retrospective observational study on electronic medical records in 3 European Nordic countries indicates an increased risk of neuro-developmental disorders (NDDs) in children (from 0 to 11 years old) born to men treated with valproate in the 3 months prior to conception, compared to those treated with lamotrigine or levetiracetam.

The adjusted cumulative risk of NDDs ranged between 4.0% to 5.6% in the valproate group versus between 2.3% to 3.2% in the composite lamotrigine/levetiracetam monotherapy group. The pooled adjusted hazard ratio (HR) for NDDs overall obtained from the meta-analysis of the datasets was 1.50 (95% CI: 1.09-2.07).

Due to study limitations, it is not possible to determine which of the studied NDD subtypes (autism spectrum disorder, intellectual disability, communication disorder, attention deficit/hyperactivity disorder, movement disorders) contributes to the overall increased risk of NDDs. Alternative therapeutic options and the need for effective contraception while using valproate and for 3 months after stopping the treatment should be discussed with male patients of reproductive potential, at least annually (see Special warnings and special precautions for use).

Congenital malformations from in utero exposure

A meta-analysis showed that about 11% of children of epileptic women exposed to valproate monotherapy during pregnancy had major congenital malformations. This is greater than the risk of major malformations in the general population, (about 2-3%). The risk of major congenital malformations in children after *in utero* exposure to anti-epileptic polytherapy including valproate is higher than that of anti-epileptic drugs polytherapy not including valproate. This risk is dose-dependent in valproate monotherapy, and available data suggest it is dose-dependent in valproate polytherapy. However, a threshold dose below which no risk exists cannot be established.

Available data show an increased incidence of minor or major malformations. The most common types of malformations include neural tube defects, facial dysmorphism, cleft lip palate, craniostenosis, cardiac, renal and urogenital defects, limb defects (including bilateral aplasia of the radius and multiple anomalies involving various body systems).

In utero exposure to valproate may also result in hearing impairment/loss due to ear and/or nose malformations (secondary effect) and/or to direct toxicity on the hearing function.

Cases describe both unilateral and bilateral deafness or hearing impairment. Outcomes were not reported for all cases. When outcomes were reported, the majority of the cases had not resolved. Monitoring of signs and symptoms of ototoxicity is recommended.

In utero exposure to valproate may result in eye malformations (including colobomas, microphthalmos). These have been reported in conjunction with other congenital malformations. These eye malformations may affect vision.

Neurodevelopmental disorders from *in utero* exposure

Data have shown that exposure to valproate *in utero* can have adverse effects on mental and physical development of the exposed children. The risk of neurodevelopmental disorders (including that of autism) seems to be dose-dependent when valproate is used in monotherapy but a threshold dose below which no risk exists, cannot be established based on available data. When valproate is administered in polytherapy with other anti-epileptic drugs during pregnancy, the risks of neurodevelopment disorders in the offspring were also significantly increased as compared with those in children from general population or born to untreated epileptic mothers.

The exact gestational period of risk for these effects is uncertain and the possibility of a risk throughout the entire pregnancy cannot be excluded.

When valproate is administered in monotherapy, studies in preschool children exposed *in utero* to valproate show that up to 30-40% experience delays in their early development such as talking and walking later, lower intellectual abilities, poor language skills (speaking and understanding) and memory problems.

Intelligence quotient (IQ) measured in school aged children (age 6) with a history of valproate exposure *in utero* was on average 7-10 points lower than those children exposed to other antiepileptics. Although the role of confounding factors cannot be excluded, there is evidence in children exposed to valproate that the risk of intellectual impairment may be independent from maternal IQ.

There are limited data on the long-term outcomes.

Available data from a study conducted using registries in Denmark show that children exposed to valproate *in utero* are at increased risk of autistic spectrum disorder (approximately 3-fold) and childhood autism (approximately 5-fold) compared to the unexposed population in the study.

Available data from a second study conducted using registries in Denmark show that children exposed to valproate *in utero* are at increased risk of developing attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) (approximately 1.5-fold) compared to the unexposed population in the study.

Lower weight at birth for the gestational age from *in utero* exposure

In utero exposure to valproate can lead to a lower weight at birth for the gestational age.

In preclinical studies a dose-related fetal weight decrease was demonstrated in animals exposed to valproate *in utero* compared to unexposed animals (see section Reproductive and developmental toxicity).

Epidemiological studies have reported a decrease in mean birth weight, and higher risk of being born with a low birth weight (<2500 grams) or small for gestational age (defined as birth weight below the 10th percentile corrected for their gestational age, stratified by gender) for children exposed to valproate *in utero* in comparison to unexposed or lamotrigine-exposed children.

Available data in human do not allow to conclude on a potential dose-related effect.

If a woman plans a pregnancy

For the epilepsy indication, if a woman is planning to become pregnant, a specialist experienced in the management of epilepsy must reassess the valproate therapy and consider alternative treatment options. Every effort should be made to switch to appropriate alternative treatment prior to conception, and before contraception is discontinued (see "Special warnings and special precautions for use"). If switching is not possible, the woman should receive further counselling regarding the valproate risks for the unborn child to support her informed decision-making regarding family planning.

For the bipolar disorder indication, if a woman is planning to become pregnant, a specialist experienced in the management of bipolar disorder must be consulted. Treatment with valproate should be discontinued prior to conception, and before contraception is discontinued. If needed, alternative treatment options should be considered.

Pregnant women

Valproate as treatment for bipolar disorder is contraindicated for use during pregnancy. Valproate as treatment for epilepsy is contraindicated in pregnancy unless there is no suitable alternative treatment (see "Contraindications" and "Special warnings and special precautions for use").

If a woman using valproate becomes pregnant, she must be immediately referred to a specialist to consider alternative treatment options. During pregnancy, maternal tonic clonic seizures and status epilepticus with hypoxia may carry a particular risk of death for mother and the unborn child

If, despite the known risks of valproate in pregnancy and after careful consideration of alternative treatment, in exceptional circumstances a pregnant woman must receive valproate for epilepsy, it is recommended to:

- Use the lowest effective dose and divide the daily dose of valproate into several small doses to be taken throughout the day. The use of a prolonged release formulation may be preferable to other treatment formulations in order to avoid high peak plasma concentrations.

All patients with a valproate exposed pregnancy and their partners should be referred to a specialist for evaluation and counselling regarding the exposed pregnancy. Specialized prenatal monitoring should take place to detect the possible occurrence of neural tube defects or other malformations. Folate supplementation (5 mg daily) before the pregnancy may decrease the risk of neural tube defects which may occur in all pregnancies. However the available evidence does not suggest it prevents the birth defects or malformations due to valproate exposure.

- ***Estrogen-containing products***

Valproate does not reduce efficacy of hormonal contraceptives.

However, estrogen-containing products, including estrogen-containing hormonal contraceptives, may increase the clearance of valproate, which may result in decreased serum concentration of valproate and potentially decreased valproate efficacy. Prescribers should monitor clinical response (seizure control or mood control) when initiating or discontinuing estrogen-containing products. Consider monitoring of valproate serum levels. (see "Interactions with other medication and other forms of interaction")

- ***Risk in the neonate***

Exceptional cases of hemorrhagic syndrome have been reported in neonates whose mothers have taken sodium valproate during pregnancy. This hemorrhagic syndrome is

related to thrombocytopenia, hypofibrinogenemia and/or to decrease in other coagulation factors; afibrinogenemia has also been reported and may be fatal. However, this syndrome must be distinguished from the decrease of the vitamin-K factors induced by phenobarbital and enzymatic inducers.

Therefore, platelet count, fibrinogen plasma level, coagulation tests and coagulation factors should be investigated in neonates.

Cases of hypoglycemia have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during the third trimester of the pregnancy.

Cases of hypothyroidism have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy.

Withdrawal syndrome (such as, in particular, agitation, irritability, hyperexcitability, jitteriness, hyperkinesia, tonic disorders, tremor, convulsions and feeding disorders) may occur in neonates whose mothers have taken valproate during the last trimester of pregnancy.

- **Fertility**

Amenorrhea, polycystic ovaries and increased testosterone levels have been reported in women using valproate (see Undesirable effects).

Valproate administration may also impair fertility in men (see Undesirable effects).

In the few cases in which valproate was switched/discontinued or the daily dose reduced, the decrease in male fertility potential was reported as reversible in most but not all cases, and successful conceptions have also been observed

Lactation:

Excretion of valproate in breast milk is low, with a concentration between 1 % to 10 % of maternal serum levels. Based on literature and clinical experience, breastfeeding can be envisaged, taking into account the Depakine® safety profile, especially hematological disorders (see Undesirable effects).

EFFECT ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINE

Attention is drawn, in particular in drivers and users of machines, to the risk of drowsiness in particular in case of multi-drug anti-convulsant therapy or in case of combination use with other medications which can enhance drowsiness.

UNDESIRABLE EFFECTS

The following CIOMS frequency rating is used, when applicable:

Very common $\geq 10\%$; Common ≥ 1 and $<10\%$; Uncommon ≥ 0.1 and $<1\%$;

Rare ≥ 0.01 and $<0.1\%$; Very rare $<0.01\%$, Not known (cannot be estimated from available data).

Congenital, familial and genetic disorders (see Pregnancy).

Blood and lymphatic system disorders

Common: anemia, thrombocytopenia.

Uncommon: pancytopenia, leucopenia.

Rare: bone marrow failure, including pure red cell aplasia, agranulocytosis, anemia macrocytic, macrocytosis.

Investigations

Rare: coagulation factors decreased (at least one), abnormal coagulation tests (such as prothrombin time prolonged, activated partial thromboplastin time prolonged, thrombin time prolonged, INR prolonged) (see Special warnings and special precautions for use and Pregnancy), biotin deficiency/biotinidase deficiency

Nervous system disorders

Very common: tremor

Common: extrapyramidal disorder, stupor*, somnolence, convulsion*, memory impairment, headache, nystagmus, dizziness (for intravenous injection, dizziness may occur within a few minutes and it usually resolves spontaneously within a few minutes.

Uncommon: coma*, encephalopathy*, lethargy* (see below), reversible parkinsonism, ataxia, paresthesia, aggravated convulsions.

Rare: reversible dementia associated with reversible cerebral atrophy, cognitive disorder.

Stupor and lethargy sometimes leading to transient coma (encephalopathy); they were isolated or associated with an increase in the occurrence of convulsions whilst on therapy, and they decreased on withdrawal of treatment or reduction of dosage. These cases mostly occurred during combined therapy (in particular with phenobarbital or topiramate) or after a sudden increase in valproate doses.

Eye disorders

Not known : diplopia

Ear and labyrinth disorders

Common: deafness

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders.

Uncommon: pleural effusion.

Gastrointestinal disorders

Very common: nausea*

Common: vomiting, gingival disorder (mainly gingival hyperplasia), stomatitis, abdominal pain upper, diarrhea frequently occur in some patients at the start of treatment, but they usually disappear after a few days without discontinuing the treatment.

(*Also observed a few minutes after intravenous injection with spontaneous resolution within a few minutes).

Uncommon: pancreatitis, sometimes lethal (see Special warnings and special precautions for use).

Renal and urinary disorders

Common : urinary incontinence

Uncommon: renal failure

Rare (< 0.01%): enuresis, tubulointerstitial nephritis, reversible Fanconi syndrome but the mode of action is as yet unclear.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: hypersensitivity, transient and/or dose related alopecia, nail and nail bed disorders.

Uncommon: angioedema, rash, hair disorder (such as hair texture abnormal, hair colour changes, hair growth abnormal).

Rare: toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome.

Not known: hyperpigmentation

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Uncommon: bone mineral density decreased, osteopenia, osteoporosis and fractures in patients on long-term therapy with Depakine®. The mechanism by which Depakine® affect bone metabolism has not been identified.

Rare: systemic lupus erythematosus, rhabdomyolysis (see Special warnings and special precautions for use).

Endocrine disorders

Uncommon: Syndrome of Inappropriate Secretion of ADH (SIADH), hyperandrogenism (hirsutism, virilism, acne, male pattern alopecia, and/or androgen increased).

Rare: hypothyroidism (see Pregnancy and Lactation).

Metabolism and nutrition disorders

Common: hyponatremia, weight increased.

*Weight increase should be carefully monitored since it is a factor for polycystic ovary syndrome (see Special warnings and special precautions for use).

Rare: hyperammonemia*, obesity.

*Case of isolated and moderate hyperammonemia without change in liver function tests may occur and should not cause treatment discontinuation. Hyperammonemia associated with neurological symptoms has also been reported. In such cases, further investigations should be considered (see Special warnings and Special precautions for use *Urea cycle disorders and risk of hyperammonemia and patients at risk of hypocarnitinemia*).

Not known: hypocarnitinemia (see Sections contraindications and special warnings and special precautions for use).

Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

Rare: myelodysplastic syndrome.

Not known: acquired Pelger–Huet anomaly.

Vascular disorders

Common: hemorrhage (see “Special warnings and special precautions for use” and “Pregnancy and Lactation”).

Uncommon: vasculitis

General disorders and administration site conditions

Uncommon: hypothermia, non-severe oedema peripheral.

Hepatobiliary disorders

Common: liver injury (see Special warnings and special precautions for use).

Reproductive system and breast disorders

Common: dysmenorrhea.

Uncommon: amenorrhea.

Rare: Male infertility, polycystic ovaries.

Psychiatric disorders

Common: confusional state, hallucinations, aggression*, agitation, disturbance in attention*.

Rare: abnormal behavior*, psychomotor hyperactivity*, learning disorder*.

*These ADRs are principally observed in the pediatric population.

Pediatric population

The safety profile of valproate in the pediatric population is comparable to adults, but some adverse reactions are more severe or principally observed in the pediatric population. There is a particular risk of severe liver damage in infants and young children especially under the age of 3 years. Young children are also at particular risk of pancreatitis. These risks decrease with increasing age (see "Special warnings and special precautions for use"). Psychiatric disorders such as aggression, agitation, disturbance in attention, abnormal behavior, psychomotor hyperactivity and learning disorder are principally observed in the pediatric population.

OVERDOSAGE

Signs and symptoms:

Signs of acute massive overdose usually include a coma, with muscular hypotonia, hyporeflexia, miosis, impaired respiratory functions, metabolic acidosis hypotension and circulatory collapse/shock. Deaths have occurred following massive overdose; nevertheless, a favourable outcome is usual.

Symptoms may however be variable and seizures have been reported in the presence of very high plasma levels. Cases of intracranial hypertension related to cerebral edema have been reported.

The presence of sodium content in the valproate formulations may lead to hypernatremia when taken in overdose.

Management:

Hospital management of overdose should be symptomatic: gastric lavage, may be useful up to 10 to 12 hours following ingestion, cardio-respiratory monitoring.

In case of valproate overdose resulting in hyperammonemia, carnitine can be given through IV route to attempt to normalize ammonia levels.

Naloxone has been successfully used in a few isolated cases. In case of massive overdose, hemodialysis and hemoperfusion have been used successfully.

INTERFERENCES WITH LABORATORY AND DIAGNOSTIC TEST

Since valproate is excreted mainly through the kidney partly in the forms of ketone bodies, ketone body excretion test may give false positive results in diabetic patients.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacodynamic properties

In epilepsy:

Broad spectrum antiepileptic agent

Valproate exerts its effects mainly on central nervous system.

Pharmacological studies in animal have demonstrated that Depakine® has anticonvulsant properties in various model of experimental epilepsy (Primary generalized and partial seizures).

In human, Depakine® has also demonstrated antiepileptic activity in various types of epilepsy.

Its main mechanism of action seems to be related to a reinforcement of the gabaergic pathway.

In mania:

In our study, valproate has been shown to be significantly more effective than placebo in the treatment of acute mania and has been reported to be comparable to lithium. Potential drug interactions likely to be relevant to valproate in the management of patients with mania are outlined under Interactions with other drugs. Although the dosage of sodium valproate varied considerably among the controlled studies, a fixed initial dose was used after which dosage was determined by serum levels.

Pharmacokinetic properties

- Sodium valproate bioavailability is close to 100% following oral or IV administration.
- The volume of distribution is mainly limited to blood and rapid exchange extra-cellular liquid.
- Valproic acid concentration in cerebrospinal fluid is close to free plasma concentration. Depakine® is transferred through placenta. When given to breast feeding mothers, Depakine® is excreted in breast milk at very low concentrations (between 1 to 10% of the total serum concentration).
- Steady state plasma concentration is reached rapidly (3 to 4 days) following oral administration; with IV form, steady state plasma concentration may be reached in a few minutes and then maintained with IV infusion.
- Valproate is highly bound to plasma proteins; protein binding is dose dependent and saturable.
- Valproate molecule can be dialysed but only the free form (approximately 10%) is excreted.
- Unlike the other antiepileptics, sodium valproate does not increase its own degradation neither that of other agents such as estroprogestatives. This is due to the absence of enzyme inducing effect involving cytochrome P450.
- Half-life is approximately 15 to 17 hours.
- Sodium valproate is mainly excreted in urine following metabolization via glucuro-conjugation and beta-oxidation.

Depakine Chrono properties:

Compared with the enteric coated form, the slow-release form (Depakine Chrono) is characterized, at equivalent doses, by:

- Disappearance of lag time following administration
- Extended absorption
- Similar bioavailability
- Total and free peak plasma concentrations (C_{max}) are lower (decrease in C_{max} of approximately 25% but with a relatively stable plateau from 4 to 14 hours after administration); as a result of these loped peaks, valproic acid concentrations are more regular and have a more homogenous distribution among nycthemerus

following twice daily administration of a same dose. The range of plasma fluctuations is reduced by half.

- More linear correlation between doses and plasma concentrations (total and free).

Distribution

Placental transfer (see Pregnancy) : Valproate crosses the placental barrier in animal species and in humans :

- In animal species, valproate crosses the placenta, to a similar extent as in humans.
- In humans, several publications assessed the concentration of valproate in the umbilical cord of neonates at delivery. Valproate serum concentration in the umbilical cord, representing that in the fetuses, was similar to or slightly higher than that in the mothers.

Elimination

Based on limited data from literature, an approximate 20% increase in valproate clearance has been reported in some patients that were concomitantly treated with valproate and estrogen-containing products, which may result in a decrease in valproate serum levels (see "Interactions with other medication and other forms of interaction"). Inter-individual variability has been noted. There are insufficient data to establish a robust PK-PD relationship resulting from this PK interaction

Based on published literature, in pediatric patients below the age of 10 years, the systemic clearance of valproate varies with age. In neonates and infants up to 2 months of age, valproate clearance is decreased when compared to adults. In children aged 2-10 years, valproate clearance is 50% higher than in adults. Above the age of 10 years, children and adolescents have valproate clearances similar to those reported in adults

GENOTOXICITY

Valproate was not mutagenic in bacteria (Ames test), or mouse lymphoma L5178Y cells at thymidine kinase locus (mouse lymphoma assay), and did not induce DNA repair activity in primary culture of rat hepatocytes. After oral administration, valproate did not induce either chromosome aberrations in rat bone marrow, or dominant lethal effects in mice.

In literature, after intraperitoneal exposure to valproate, increased incidences of DNA and chromosome damage (DNA strand-breaks, chromosomal aberrations or micronuclei) have been reported in rodents. However, the relevance of the results obtained with the intraperitoneal route of administration is unknown.

Statistically significant higher incidences of sister-chromatid exchange (SCE) have been observed in patients exposed to valproate as compared to healthy subjects not exposed to valproate. However, these data may have been impacted by confounding factors. Two published studies examining SCE frequency in epileptic patients treated with valproate versus untreated epileptic patients, provided contradictory results. The biological significance of an increase in SCE frequency is not known.

CARCINOGENICITY

The 2-year carcinogenicity studies were conducted in mice and rats given oral valproate doses of approximately 80 and 160 mg/kg/day (which are the maximum tolerated doses in these species but less than the maximum recommended human dose based on body surface area). Subcutaneous fibrosarcomas were observed in male rats and hepatocellular carcinomas and bronchiolo-alveolar adenomas were observed in male mice at incidences slightly higher than concurrent study controls but comparable to those in registries of historical controls.

REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY

Teratogenic effects (malformations of multiple organ systems) have been demonstrated in mice, rats, and rabbits.

In mice, rats, and rabbits, *in utero* exposure to valproate induced a dose-related decrease in fetal weight, intra-uterine growth restriction and reduction in crown rump length compared to unexposed animals.

In published literature, behavioral abnormalities have been reported in first generation offspring of mice and rats after *in utero* exposure to clinically relevant doses/exposures of valproate. In mice, behavioral changes have also been observed in the 2nd and 3rd generations, albeit less pronounced in the 3rd generation, following an acute *in utero* exposure of the first generation. The relevance of these findings for humans is unknown.

Impairment of fertility

In sub-chronic/chronic toxicity studies, testicular degeneration/atrophy or spermatogenesis abnormalities and a decrease in testes weight were reported in adult rats and dogs after oral administration starting at doses of 400 mg/kg/day and 150 mg/kg/day, respectively with associated NOAELs for testis findings of 270 mg/kg/day in adult rats and 90 mg/kg/day in adult dogs.

In a fertility study in rats, valproate at doses up to 350 mg/kg/day did not alter male reproductive performance.

In juvenile rats, a decrease in testes weight was only observed at doses exceeding the maximum tolerated dose (from 240 mg/kg/day by intraperitoneal or intravenous route) and with no associated histopathological changes. No effects on the male reproductive organs were noted at tolerated doses (up to 90 mg/kg/day). Relevance of the testicular findings to pediatric population is unknown.

PHARMACEUTICAL PARTICULARS

Shelf life

As described on outer carton.

Special precautions for storage

It is advised to store the powder and solvent before reconstitution below 30°C.

The reconstituted solution can be stored at 25 °C for 24 hours.

Dosage Forms and Packaging Available

Depakine Chrono 500 mg: bottle of 30 tablets

Depakine 200 mg enteric coated tablets: bottle of 40 tablets

Depakine oral solution: bottle of 60 milliliters

Depakine intravenous: 1 set contains vial of Depakine powder 400 milligrams and ampoule of water for injections 4 milliliters

Manufactured by:

Depakine Chrono 500 mg: Sanofi Winthrop Industrie, Ambares Et Lagrave, France

Depakine 200 mg enteric coated tablets: SANOFI-AVENTIS, S.A., Riells, SPAIN

Depakine oral solution: INTERTHAI PHARMACEUTICAL MANUFACTURING LTD., Bangkok, Thailand

Depakine intravenous: Sanofi S.R.L., Anagni (FR), Italy

Imported by:

sanofi-aventis (Thailand) Ltd., Bangkok, Thailand

DATE OF REVISION OF THE TEXT

CCDS Version 40 (04 Oct 2024)