国家食品药品监督管理总局

药品补充申请批件

原始编号：X20010111
受 理 号：JYHB1600355国　　批 件 号：2017B00292

药品名称	药品通用名称：注射用丙戊酸钠 英文：Sodium Valproate for Injection 商品名称：德巴金 英文：Depakine		
剂　　型	注射剂	注册分类	化学药品
规　　格	0.4g	原注册证号	H20150084
包装规格	1支/盒，另附1安瓿溶剂（4ml）	药品标准编号	JX20150286
申请内容	补充完善药品说明书的相关内容(安全性和非安全性信息)。具体内容详见资料3。		
审批结论	根据《中华人民共和国药品管理法》及有关规定，经审查，本品符合药品注册的有关要求，同意修订说明书，说明书、标签照所附执行。其他按原批准内容执行。		
公　　司	中文名称：———— 英文名称：Sanofi Aventis Deutschland GmbH 地址：Brueningstrasse 50, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland, Germany		
生 产 厂	中文名称：———— 英文名称：Sanofi-aventis S.p.A. 地址：LOC. VALCANELLO-03012 ANAGNI, ITALY		
附　　件	说明书及标签		
主　　送	赛诺菲（中国）投资有限公司		
抄　　送	中国食品药品检定研究院，国家药典委员会，国家食品药品监督管理总局药品审评中心，国家食品药品监督管理总局药品审核查验中心，国家食品药品监督管理总局信息中心，国家食品药品监督管理总局药化监管司、国家食品药品监督管理总局稽查局。		
备　　注			

2017年02月24日

国家食品药品监督管理总局 药品注册专用章

国家

核准日期：

修改日期：

注射用丙戊酸钠说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

警示语

威胁生命的不良反应

- 肝毒性，包括死亡，通常发生于治疗的前 6 个月。对 2 岁以下儿童有更高的致命性肝毒性。治疗前和治疗期间应严密监测患者，定期进行肝功能检查。
- 致畸性，包括神经管缺陷，其他主要畸形和智力商数（IQ）值降低。
- 胰腺炎，包括有致死性出血性胰腺炎病例的报告。

【药品名称】

通用名称：注射用丙戊酸钠

商品名称：德巴金®/Depakine®

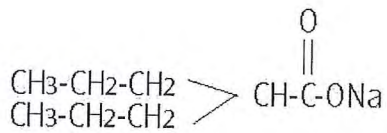
英文名称：Sodium Valproate for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Bingwusuanna

【成份】

化学名称：2-丙基戊酸钠

化学结构式：



分子式：$C_8H_{15}NaO_2$

分子量：166.20

本品未使用辅料。

【性状】

本品为白色粉末或冻干块状物。

【适应症】

本品用于治疗癫痫，在成人和儿童中，当暂时不能服用口服剂型时，用于替代口服剂型。

【规格】

0.4g

【用法用量】

用于临时替代时（例如等待手术时）：

本品静脉注射剂溶于 0.9%生理盐水，按照之前接受的治疗剂量（通常平均剂量 20-30mg/kg/日），末次口服给药 4 至 6 小时后静脉给药。

. 或持续静脉滴注 24 小时。

. 或每日分四次静脉滴注，每次时间需约一小时。

需要快速达到有效血药浓度并维持时：

以 15mg/kg 剂量缓慢静脉推注，持续至少 5 分钟；然后以 1mg/kg/hr 的速度静滴，使血浆丙戊酸浓度达到 75 mg/l，并根据临床情况调整静滴速度。

一旦停止静滴，需要立刻口服给药，以补充有效成分。口服剂量可以用以前的剂量或调整后的剂量。或遵医嘱。

女童，女性青少年，育龄期妇女和妊娠妇女

本品应该由具有处理癫痫经验丰富的医师启动处方给药，并监督其用药。仅在其他治疗无效或不耐受时，方可启动治疗（见【警告】和【妊娠】），定期随访，应重新评估其风险和获益。最好采用最低有效剂量的单药治疗，如有可能，采用缓释剂型。妊娠期间，日剂量应至少分两次服用。

【不良反应】

不良反应发生率采用 CIOMS 频率分级：

很常见≥10%；常见≥1 且<10%；少见≥0.1 且<1%；罕见≥0.01 且<0.1%；极罕见<0.01%，未知（不能从现有的资料估计）。

先天性与家族性/遗传性异常。（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）

血液和淋巴系统异常

常见：贫血、血小板减少症（见【注意事项】）。

少见：全血细胞减少症、白细胞减少症。

罕见：骨髓衰竭，包括单纯红细胞再生障碍性贫血，粒细胞缺乏症，巨红细胞性贫血， 大红细胞症。

检查

罕见：凝血因子减少（至少一种），凝血试验异常，（如凝血酶原时间延长、活化部分促凝血酶原激酶时间延长、凝血酶时间延长、INR延长）。(见【注意事项】及【孕妇及哺乳期妇女用药】)。生物素缺乏症/生物素酰胺酶缺乏症。

*应严格监测体重增加，由于体重增加是多囊卵巢综合症的一个表现（见【注意事项】)。

神经系统异常

很常见：震颤

常见：静脉注射几分钟后可能发生锥体外系障碍、木僵*、嗜睡、惊厥*、记忆障碍、头痛、眼球震颤、头晕（对静脉注射，头晕可能在几分钟内发生，该反应会在几分钟后自动消失）。

少见：昏迷*、肝性脑病*、困倦*（见下文）、可逆的帕金森氏症、共济失调、感觉异常，惊厥加重（见【注意事项】）。

罕见：可逆性痴呆伴可逆性脑萎缩，认知功能障碍。

*治疗过程中，少数患者出现木僵或困倦，有时导致一过性昏迷（脑病）；可单独出现或伴有惊厥发生频率增多，终止治疗或降低剂量后会减轻。这些病例报道多见于联合治疗（特别是与苯巴比妥或托吡酯联用）或突然增加丙戊酸剂量之后。

耳和迷路异常

常见：耳聋。

呼吸、胸部及纵隔系统异常

少见：胸腔积液

胃肠系统异常

很常见：恶心*。

常见：呕吐，牙龈异常（主要是牙龈增生），口腔炎，上腹痛、腹泻，多出现在治疗开始阶段，但是不需停止治疗，症状通常可在数天内消失。

*：静脉给药后几分钟内也有发生，几分钟内自行消失。

少见：胰腺炎，有时导致死亡。（见【注意事项】）

肾脏和泌尿系统异常

少见：肾衰竭

罕见：遗尿，肾小管间质性肾炎，可逆性 Fanconi 综合征，但其作用机理尚不明确。

皮肤和皮下组织异常：

常见：超敏性、一过性和（或）剂量相关的脱发，指甲和甲床的疾病。

少见：血管神经性水肿、皮疹、毛发异常（例如发质异常、头发颜色改变、头发生长异常）。

罕见：中毒性表皮坏死松解症、Stevens-Johnson 综合症、多形性红斑、药物性皮疹，伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹 (DRESS)

肌肉骨骼和结缔组织异常：

少见：长期使用本品治疗的患者，出现骨密度下降、骨量减少、骨质疏松症和骨折。本品影响骨代谢的机制尚未确定。

罕见：系统性红斑狼疮（见【注意事项】）、横纹肌溶解（见【注意事项】）。

内分泌异常：

少见：抗利尿激素分泌异常综合征(SIADH) 、雄性激素增多症（多毛症、男性化现象、痤疮、男性型秃头症、和/或雄性激素增多）。

罕见：甲状腺机能衰退（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）

代谢和营养异常：

常见：低钠血症， 体重增加

由于体重增加是多囊卵巢综合征的一个因素，因此应对其仔细监测（见【注意事项】）。

罕见：高血氨症*（见【注意事项】），肥胖

* 单独和中度的高血氨症未引起肝功能检查变化的情况可能发生，应该不会造成停药。伴有神经症状的高血氨症也有报道。在这种情况下，应考虑进行进一步检查（见【注意事项】）。

良性、恶性及未明确的肿瘤（包括囊肿和息肉）

罕见：骨髓增生异常综合征

血管异常:

常见：出血

少见：血管炎

全身异常和给药部位情况：

少见：体温过低，非严重性外周水肿。

肝胆系统异常

常见：肝脏损伤（见【注意事项】）

生殖系统和乳腺异常

常见：痛经

少见：闭经

罕见：男性不育、多囊卵巢

精神障碍：

常见：意识错乱、幻觉、攻击行为*、情绪激动*、注意力障碍*

罕见：行为异常*、精神运动亢进*、学习障碍*

*这些不良反应主要在儿科用药人群中发生。

【禁忌】

- 急性肝炎
- 慢性肝炎
- 有严重肝炎的病史或家族史，特别是与用药相关的
- 对丙戊酸钠、双丙戊酸钠、丙戊酰胺过敏者
- 肝卟啉
- 合用甲氟喹，贯页连翘提取物（St John's Wort）
- 已知患有因编码线粒体酶聚合酶γ（POLG）的核基因突变引起的线粒体疾病，例如 Alpers-Huttenlocher 综合征，以及疑诊 POLG 相关疾病的 2 岁以下儿童已知患有尿素循环障碍疾病的患者

【注意事项】

特殊警告

开始抗癫痫药物治疗时，除了一些特定癫痫类型会出现自发变化外，极少数病例还会出现癫痫发作增加或新的癫痫发作类型。这主要包括合用其他抗癫痫药物及药代动力学的相互影响（详见药物相互作用），毒性反应（肝病或脑病，详见警告和不良反应），或药物过量。

由于本品转化为丙戊酸，因此，不得和其他具有相同转化产物的药物合用以防止丙戊酸过量（如丙戊酸盐、丙戊酰胺等）

局部组织坏死的危险。

应严格用静脉给药途径，不可肌肉注射。

警告

严重肝损害

发生的条件：

有非常严重肝损害造成死亡的病例报告。经验指出，风险最大的患者是婴儿，特别是在接受多种抗惊厥药物联合治疗的患者，小于 3 岁并有严重癫痫发作的婴幼儿，属于高危人群，尤其是那些同时伴有脑损害、智力缺陷和/或先天代谢性或退行性疾病的患者。

3 岁以后以上情况发生明显减少，并随年龄逐渐降低。

大多数病例中，这种肝脏损伤发生在治疗的前 6 个月。

先兆症状：

临床症状对早期诊断是至关重要的。*特别是在黄疸出现之前，出现下列情况应该考虑有肝功能损害的可能，*尤其上述有风险的患者，

- 非特异性症状：通常突然发作，例如乏力、厌食、困倦和睡意，有时伴有反复发作的呕吐和腹痛。
- 癫痫患者症状复发。

应告知患者（或患儿的家属），一旦出现以上情况，应立即报告医生。应马上进行检查，包括临床体检和肝功能的实验室检查。

检验：

应在治疗前测定肝脏功能，并在开始治疗的前 6 个月内定期监测。

在常规检查中，反映蛋白合成、特别是凝血酶原比率的检测最为重要。

如果确定存在异常低的凝血酶原比率、特别是合并有其他生物学异常（纤维蛋白原和凝血因子水平显著降低；胆红素浓度增加及转氨酶升高）时，需要停止本品治疗。

作为预防，如果合并使用水杨酸，由于与本品具有相同的代谢途径，也应停止水杨酸治疗。

胰腺炎

有严重胰腺炎、甚至致命的极罕见报道。这种致命的危险在儿童中最高，但危险随着年龄增长而降低。严重的癫痫发作，神经系统的损害或者抗癫痫治疗可能是危险因素。肝功能衰竭并发胰腺炎时，病死率升高。

对急性腹痛的患者应给予快速的医疗检查。若胰腺炎诊断成立，丙戊酸应立即停用。

女童，女性青少年，育龄妇女和妊娠妇女

由于具有丙戊酸宫内暴露史的胎儿具有高潜在致畸性和发育障碍风险，除非其他治疗无效或不耐受，丙戊酸不宜处方给女童、女性青少年、育龄期妇女和妊娠妇女。对于使用丙戊酸治疗的青春期潜在妊娠可能，计划妊娠或已妊娠妇女，常规随访时，风险和获益应仔细权衡。

治疗过程中，具有潜在妊娠可能的妇女治疗期间必须采取有效避孕措施，并且被告知怀孕期间使用丙戊酸钠治疗带来的风险。

处方者必须确保患者被提供含有全面的风险信息的相关材料，例如患者信息手册，以便于她充分理解风险。

特别是，处方者必须确保患者理解：

- 妊娠期间暴露的风险的性质和程度，特别是致畸风险和发育迟缓风险；
- 需要采取有效的避孕措施；
- 需要定期随访以评估治疗方案；
- 如果她打算怀孕或者有怀孕的可能性，需要立即咨询医生。

如果妇女计划妊娠，如可能，在妊娠前，应尽可能转用其他合适的治疗（参见【妊娠】）。只有在经验丰富的癫痫管理专家对接受丙戊酸钠治疗的患者进行了风险和利益的重新

评估后，丙戊酸疗法才可以继续。

自杀意图及行为

曾有患者按照治疗适应症接受抗癫痫治疗后出现自杀意图及行为的报道。一项随机安慰剂对照的抗癫痫药物试验的荟萃分析也显示出自杀意图及行为风险有轻度增加。这一作用机制尚不清楚。

因此，应该监测患者的自杀意图及行为的征兆，并考虑进行适当的治疗。如果发现自杀意图及行为征象，应该建议患者（患者看护人）立即寻求医疗帮助。

碳青霉烯类药物

不建议同时使用丙戊酸钠和碳青霉烯类药物（见【药物相互作用】）。

已知或疑似患有线粒体疾病的患者

丙戊酸可能会触发或加重由线粒体DNA和核编码的POLG基因变异引起的线粒体疾病的临床体征。尤其是，由线粒体酶聚合酶γ（POLG）基因突变引起的先天性神经代谢综合征（例如Alpers-Huttenlocher综合征）患者报告丙戊酸诱导的急性肝衰竭和肝脏相关死亡的发生率高。有家族史或有疑似POLG相关疾病的症状的患者应被怀疑患有POLG相关疾病，包括但不限于不能解释的脑病，难治性癫痫（局灶，肌阵挛），癫痫持续状态的表现，发育迟缓，精神运动退化，感觉运动性轴索性神经病变，肌病小脑性共济失调，眼肌麻痹，或复杂性偏头痛伴有枕部先兆。应根据现行的临床诊断评估操作标准开展POLG基因突变检测（参见【禁忌】。）

惊厥加重

与其他抗癫痫药物一样，一些患者可能出现可逆性的发作频率和严重程度的加剧（包括癫痫状态），或者随着丙戊酸的使用出现新的发作。一旦出现发作加重，应建议患者立即就医。（参见【不良反应】）

注意事项

-应在治疗前测定肝脏功能（见禁忌），并在开始治疗的前6个月内定期监测，尤其对于危险患者。（见【注意事项】中的特殊警告）。

-就如大多数抗癫痫药物，应注意肝酶水平的轻微升高，尤其在治疗开始阶段，但通常是一过性和独立性的，无临床征兆。

-推荐在这些患者中进行更深入的生物学检查（包括凝血酶原比率）；并考虑适时调整剂量，必要时复查。

- 在治疗前、手术前或者发生自发性淤伤或出血时，应做血常规检查（血细胞计数，包括血小板计数、出血时间及凝集试验）。（见【不良反应】）

- 尽管在用药过程中极少观察到免疫学异常，对系统性红斑狼疮的患者应权衡可能的益

处和风险。

- 因为丙戊酸有致高氨血症的危险，当怀疑患者有尿素循环酶缺陷时，在治疗前应作代谢方面的检查。

- 应警告患者在接受丙戊酸钠治疗开始时可能出现体重增加的风险，并采取适当的措施来减少它的发生。*(见【不良反应】)*。

- 应警告Ⅱ型肉碱棕榈酰胺基转移酶缺陷的潜在患者，应注意由于服用丙戊酸钠而致横纹肌溶解的风险增高。

- 不建议在使用丙戊酸盐进行治疗期间摄入酒精。

- 儿童：3岁以下的儿童推荐使用本品单药治疗，但在这种患者开始治疗前应权衡潜在的益处与发生肝脏损害或胰腺炎的风险。

由于存在肝毒性风险，3岁以下儿童应避免合用水杨酸类药物。

- 肾功能不全的患者：可能需要减少剂量。由于血浆浓度监测可能引起误导，应根据临床监测调整剂量。

对驾驶及操作机器能力的影响

应警告患者可能出现嗜睡的风险，尤其在抗癫痫药联合治疗或合用苯二氮卓时（见【药物相互作用】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

- **癫痫相关的危险**

在妊娠过程中，母亲强直-阵挛性发作和癫痫持续状态引起的缺氧，可能增加母亲和未出生婴儿的死亡危险。

- **与本品相关的危险**

妊娠

除非明确需要（即在其他治疗无效或不能耐受的情况下），本品不宜在女童，女性青少年，育龄妇女和妊娠妇女中使用。育龄妇女必须在治疗期间采取有效的避孕措施。对计划妊娠的妇女，如可能，在妊娠之前应尽可能转用其他合适的替代治疗。

在动物：已证实对小鼠、大鼠及兔有致畸胎作用。

先天畸形：

丙戊酸钠单药治疗和联合其他药物进行治疗都伴有新生儿畸形。有数据显示，相比使用丙戊酸单药治疗，联合其他药物进行多药物抗癫痫治疗时，婴儿畸形率增高。

在人体中：有数据显示，与其他抗癫痫药物相比，使用丙戊酸治疗的母亲所生下的婴儿，轻度或重度畸形的发生率升高，特别是神经管畸形、颅面缺损、四肢畸形、心血管畸形、尿道下裂和多发异常包括多系统畸形。一项综合分析（包括登记和队列研究）的数据显示，在怀

局

国家食品药品附

孕期间进行丙戊酸单药治疗的癫痫妇女，其子女的先天畸形发生率为 10.73％。(95% CI: 8.16 -13.29)。比起一般大众（风险约为 2-3%），重大畸形的风险更大。此风险呈剂量相关，但是低于某一个阈值不存在风险的剂量阈值尚不能确定。

发育迟缓

有数据显示，在子宫内暴露在丙戊酸钠会对暴露儿童产生心智和身体发育的副作用。这个风险可能是剂量相关的，但是基于现有数据，低于某一阈值不存在风险的剂量阈值尚不能确定。无法准确地确定这些副作用的风险发生在哪个妊娠期，风险贯穿于整个孕期的可能性不能被排除。

对曾在子宫内暴露于丙戊酸的学龄前儿童的研究显示，高达 30-40%在早期发育中发育延迟，比如说话和走路更晚，更低的智商，语言表达能力差（说话和理解力）和记忆问题。

经测量，曾有在子宫内暴露于丙戊酸的学龄儿童（6 岁）的智商比那些暴露于其他抗癫痫药的儿童低 7-10 个点。尽管混杂因素的作用不能被排除，这对于暴露于丙戊酸的儿童来说，仍是其智力缺陷的风险独立于母体 IQ 的证据。

长期研究结果数据有限。

有数据显示，在子宫内暴露于丙戊酸的儿童发生自闭症谱系障碍的风险增加（约 3-5 倍增加的风险），包括儿童自闭症。

有限的数据显示，在子宫内暴露于丙戊酸的儿童可能更容易产生注意力缺陷/多动症（ADHD）的症状。

丙戊酸盐单药治疗与丙戊酸盐多药治疗都与异常妊娠有关。现有数据表明，含有丙戊酸盐的抗癫痫多药治疗比丙戊酸盐单药治疗的异常妊娠的风险更高。

综上所述

应当考虑采用以下建议：除非明确需要（即在其他治疗无效或不能耐受的情况下），本品不宜在育龄妇女中使用。这项评估要在第一次开本品的处方之前或者一个用本品进行治疗的育龄妇女计划怀孕时进行。育龄妇女必须在治疗期间采取有效的避孕措施。

应告知育龄妇女妊娠期间使用丙戊酸的风险和利益的详细情况。

如果一位妇女计划妊娠或已妊娠，无论指征如何，都应重新评估本品治疗。

在治疗癫痫的过程中，不应该在未经重新评估益处/风险的时候就终止丙戊酸盐治疗。如果进一步的风险利益评估后继续使用本品，应使用每日最小有效剂量，分次服用。

另外，如果适当，妊娠前应开始补充叶酸，相应的剂量（5mg 每天），因其可以降低神经管畸形的危险。但是，现有的证据不能表明它可以防止由于暴露于丙戊酸导致的出生缺陷或畸形。

应进行特殊的产前监测，以检出可能发生的神经管畸形或其他畸形。

- *新生儿风险*

偶有报告母亲妊娠期间使用丙戊酸钠，新生儿发生出血综合症。此种出血综合症与血小板减少、纤维蛋白原缺乏和/或其他凝血因子减少有关；纤维蛋白原缺乏症也曾有报道，并且可能致命。然而，这种综合症必须与维生素 K 依赖的凝血因子减少相鉴别，后者是由苯巴比妥和酶诱导剂诱导所致。

因此，新生儿应检查血小板计数、血浆纤维蛋白原水平、凝血实验和凝血因子。

已经有新生儿低血糖的病例报告，他们的母亲在妊娠末三个月期间服用了丙戊酸盐。

已经有新生儿甲状腺机能减退的病例报告，他们的母亲在妊娠期间服用了丙戊酸盐。

妊娠母亲在怀孕末三个月服用丙戊酸钠，新生儿可能发生戒断综合征（例如，特别是，激动、易怒、兴奋过度、抖动、运动过度、肌张力障碍、震颤、抽搐及喂养障碍）。

- *生育*

在使用丙戊酸钠的妇女中，有闭经，多囊卵巢，睾丸激素水平上升的报道（参见第 11 章）。丙戊酸给药也可能损害男性的生育能力（见【不良反应】）。

病例报告表明，生育功能障碍为可逆性，在停药后可恢复。

- *哺乳：*

乳汁中的丙戊酸浓度很低，浓度为母体血清浓度的 1%到 10%。基于文献信息和临床经验，在考虑本品的安全性，特别是血液疾病的情况下，可以考虑母乳喂养（见【不良反应】）。

【儿童用药】

参见其他项下内容，或遵医嘱。

【老年用药】

参见其他项下内容，或遵医嘱。

【药物相互作用】

本品对其他药物的作用：

- 神经阻滞剂，单胺氧化酶抑制剂，抗抑郁药及苯二氮卓类药

本品可以增强其他精神药物的药效，如神经阻滞剂，单胺氧化酶抑制剂，抗抑郁药及苯二氮卓类药；因而建议作临床监控并适当调整剂量。

- 锂

本品对血清锂水平没有影响。

- 苯巴比妥

本品可提高苯巴比妥的血药浓度（抑制肝脏降解代谢所致），并且会出现镇静作用，特别是儿童。因而建议在联合用药的最初 15 天内进行临床监控，一旦出现了镇静现象，就应立即降低苯巴比妥剂量，并适时监测苯巴比妥的血药浓度。

- 扑米酮

本品会提高扑米酮的血药浓度，同时也加重它的不良反应（如镇静）；长期服用此种现象会消失。因而建议进行临床监控，适时调整剂量，特别是在联合治疗的初期。

- 苯妥因

本品会降低苯妥因的总血浆浓度。另外丙戊酸可提高游离形态的苯妥因的血浆浓度，并可能出现药物过量的症状（丙戊酸从血浆蛋白结合位点上把苯妥因置换下来并降低它的肝脏

代谢过程）。因而建议进行临床监控；测定苯妥因的血浆浓度时，游离形态的苯妥因也应得到检测。

- 卡马西平

已有丙戊酸与卡马西平联用时出现中毒的报道，因为丙戊酸可能引起卡马西平的毒性反应。因而在联合治疗开始时应进行临床监测，并按需要适时调整剂量。

- 拉莫三嗪

本品降低了拉莫三嗪的代谢，并增加了拉莫三嗪近两倍的平均半衰期。这种相互作用可能会导致拉莫三嗪毒性增加，尤其是严重的皮疹。因此，建议进行临床监测并且应按需要适时调整剂量（减少拉莫三嗪的剂量）。

- 齐多夫定

丙戊酸可提高齐多夫定的血浆浓度，加强齐多夫定的毒性作用。

- 非氨酯

丙戊酸可减少多达 16%的非氨酯平均清除率。

- 奥氮平

丙戊酸可能降低奥氮平的血浆浓度。

- 卢非酰胺

丙戊酸可能增加卢非酰胺的血浆浓度。增加的程度取决于丙戊酸的浓度。特别是在儿童中，由于在这类人群中作用更显著，应该小心谨慎。

- 丙泊酚

丙戊酸钠可能导致丙泊酚的血液浓度的增加。当与丙戊酸钠合并用药时，应考虑降低丙泊酚剂量。

- 尼莫地平

丙戊酸与尼莫地平的联合治疗可能增加 50%的尼莫地平的血浆浓度。

其他药物对丙戊酸的作用

有酶诱导作用的抗癫痫药物（如苯妥因、苯巴比妥、卡马西平）会降低丙戊酸的血浆浓度。联合治疗时应根据临床反应和血药浓度来调整药物剂量。

另一方面，非尔氨酯与丙戊酸盐联用，丙戊酸的清除率降低了 22%至 50%，并因此增加了丙戊酸的血浆浓度。应监控丙戊酸盐的剂量。

联合使用苯妥因或苯巴比妥，丙戊酸代谢产物水平可能增加。因此，接受这两种药物治疗的患者应仔细监测高血氨症的体征和症状。

甲氟喹会增加丙戊酸代谢，并有引发惊厥的作用；因此联合治疗时可出现癫痫发作。

丙戊酸与蛋白结合力高的药物（如阿斯匹林）合用时，游离形态的丙戊酸的血清浓度会上升。

与依赖维生素 K 的抗凝药合用时，要密切监测凝血酶原比率。

与西米替丁或红霉素合用时，丙戊酸的血清浓度会上升（抑制肝脏代谢的结果）。

碳青霉烯类（帕尼培南、美诺培南、亚胺培南..... ）：已有报告称，当与碳青霉烯类药物共同服用时，可导致丙戊酸在血液中的水平降低，在两天内减少了 60-100％，有时可能引发惊厥。由于发生迅速和下降的程度，应当避免对丙戊酸水平稳定的患者联合使用碳青霉烯类药物（见【注意事项】部分）。若不能避免使用这些抗生素进行治疗，应密切监测丙戊酸的血液中浓度。

利福平可能降低丙戊酸盐的血液浓度，导致疗效降低。因此，当与利福平联合使用时，有必要调整丙戊酸盐的给药剂量。

蛋白酶抑制剂 在联合用药时，蛋白酶抑制剂如洛匹那韦，利托那韦会降低丙戊酸的血浆浓度。

消胆胺 在联合用药时，消胆胺可能会引起丙戊酸血浆浓度的下降。

其他形式的相互作用：

同时服用丙戊酸盐和托吡酯或乙酰唑胺与脑病和或高氨血症有关。应该严密监测接受两种药物治疗患者的高血氨性脑病的体征和症状。

喹硫平 丙戊酸钠与喹硫平联合用药可以引起中性粒细胞减少症、白细胞减少症。

丙戊酸钠通常没有肝药酶诱导作用；因此，在接受激素避孕的妇女中，本品不会降低激素类避孕药的疗效。

【药物过量】

体征和症状

当急性超大剂量服药时，通常出现的症状包括伴有肌张力低下的昏迷、反射低下、瞳孔缩小、呼吸功能障碍、代谢性酸中毒、低血压和循环衰竭/休克。

过量给药可以导致死亡；但一般预后良好。

临床症状可以多变，有报道说血药浓度过高时会出现癫痫发作。与脑水肿有关的颅内高压病例也曾报道过。

当用药过量时，由于丙戊酸钠制剂中钠成分的存在，可导致高钠血症。

处理：

对过量服药的处理应根据症状：洗胃治疗在药物摄入达 10-12 小时内有效，心肺监测。

纳洛酮也被成功地用于一些个别病例。

在药物过量的情况下，曾成功使用血液透析和血液灌注。

【药理毒理】

药理作用：

丙戊酸钠为抗癫痫药。

*丙戊酸钠的药理作用与其在血浆和脑内的药物浓度有关，其*可能的作用机制是通过影响

γ—氨基丁酸（GABA）的合成或其代谢来增强 GABA 的抑制作用。

有报道称在体外试验中，丙戊酸可以刺激 HIV-1 的复制，但对 HIV 感染者的外周血单核细胞的研究显示，丙戊酸钠并不具备诱导 HIV 复制的促有丝分裂效应。事实上，丙戊酸钠对 HIV 复制的影响结果不一，且变化数量不大，似乎与药量无关，目前尚无在人体的研究记录。

【药代动力学】

- 静脉给药时，丙戊酸钠的生物利用度接近 100%。
- 分布主要在血液，快速交换的细胞外液。通过脑脊液进入脑。
- 半衰期为 15-17 小时。
- 治疗有效的最小血药浓度为 40-50mg/l，治疗有效的血药浓度范围在 40-100 mg/l。超过 200mg/l 需要减量。
- 静脉给药时，几分钟就能达到稳定的血浆浓度，之后通过静脉滴注维持。
- 丙戊酸钠与血浆蛋白结合率非常高，蛋白结合率与剂量相关并可饱和。
- 丙戊酸钠经葡糖醛酸和β-氧化酶代谢，并从尿液排出。
- 丙戊酸钠可被透析出，但血液透析仅对血浆中未结合的丙戊酸（大约 10%）有作用。
- 与其他抗癫痫药物不同，丙戊酸钠不增加自身的降解，也不增加其他药物（如雌激素和口服抗凝剂）的降解，这是由于它没有细胞色素酶 P450 的诱导作用。

【贮藏】

室温下储藏（25°C 以下）

【包装】

玻璃瓶，1 支/盒，另附 1 安瓿溶剂（4ml）。

【有效期】

60 个月

【执行标准】

进口药品注册标准: JX20150286

【批准文号】

进口药品注册证号: H20150084

【生产企业】

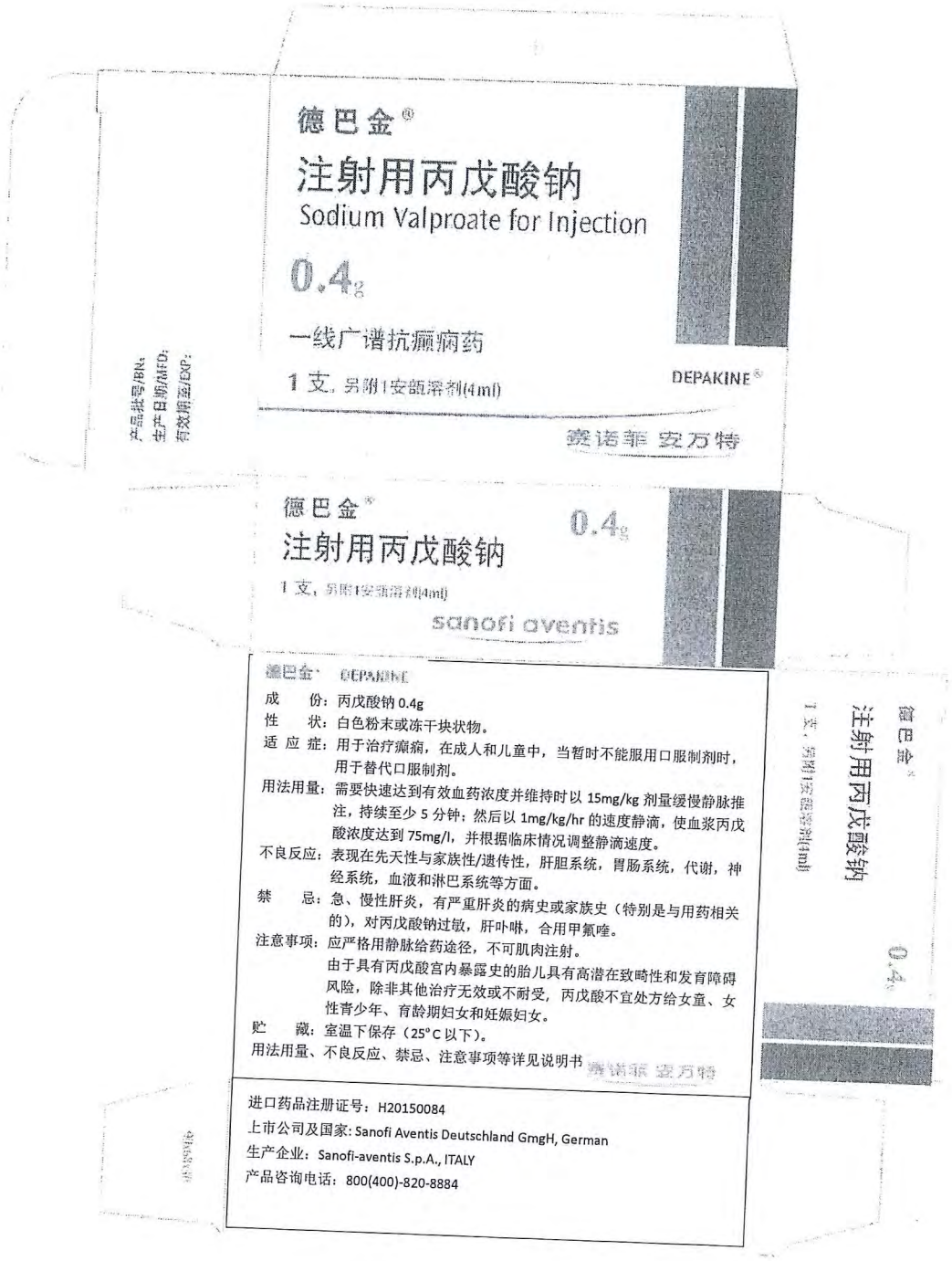
上市公司：*Sanofi Aventis Deutschland GmbH*

地址：*Brueningstrasse 50, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland, German*

生产企业：*Sanofi-Aventis S.p.A.*

地址：*LOC. VALCANELLO - 03012 ANAGNI, ITALY*

产品咨询电话：800（400）-820 -8884


德巴金®
注射用丙戊酸钠
Sodium Valproate for Injection
0.4g
一线广谱抗癫痫药
1支，另附1安瓿溶剂(4ml)
DEPAKINE®
赛诺菲 安万特
产品批号/BN:
生产日期/MFD:
有效期至/EXP:
德巴金®
注射用丙戊酸钠
0.4g
1支，另附1安瓿溶剂(4ml)
sanofi aventis
德巴金® DEPAKINE
成　份：丙戊酸钠 0.4g
性　状：白色粉末或冻干块状物。
适 应 症：用于治疗癫痫，在成人和儿童中，当暂时不能服用口服制剂时，用于替代口服制剂。
用法用量：需要快速达到有效血药浓度并维持时以 15mg/kg 剂量缓慢静脉推注，持续至少 5 分钟；然后以 1mg/kg/hr 的速度静滴，使血浆丙戊酸浓度达到 75mg/l，并根据临床情况调整静滴速度。
不良反应：表现在先天性与家族性/遗传性，肝胆系统，胃肠系统，代谢，神经系统，血液和淋巴系统等方面。
禁　忌：急、慢性肝炎，有严重肝炎的病史或家族史（特别是与用药相关的），对丙戊酸钠过敏，肝卟啉，合用甲氟喹。
注意事项：应严格用静脉给药途径，不可肌肉注射。
由于具有丙戊酸宫内暴露史的胎儿具有高潜在致畸性和发育障碍风险，除非其他治疗无效或不耐受，丙戊酸不宜处方给女童、女性青少年、育龄期妇女和妊娠妇女。
贮　藏：室温下保存（25°C 以下）。
用法用量、不良反应、禁忌、注意事项等详见说明书
赛诺菲 安万特
进口药品注册证号：H20150084
上市公司及国家: Sanofi Aventis Deutschland GmgH, German
生产企业：Sanofi-aventis S.p.A., ITALY
产品咨询电话：800(400)-820-8884
德巴金®
注射用丙戊酸钠
1支，另附1安瓿溶剂(4ml)
0.4g