3

# 国家食品药品监督管理总局

# 药品补充申请批件

原始编号：H20010595
受 理 号：CYHB1601537浙　　批 件 号：2017B00211

| | | | |
|---|---|---|---|
| 药品名称 | 药品通用名称：丙戊酸钠缓释片<br>英文名/拉丁名：Compound Sodium Valproate and Valproic Acid SR Tablets<br>商品名称：德巴金 | | |
| 剂　　型 | 片剂 | 注册分类 | 化学药品 |
| 规　　格 | 0.5g（以丙戊酸钠计） | | |
| 原药品批准文号 | 国药准字H20010595 | | |
| 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)。 | | |
| 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，同意本次对说明书进行修订，说明书照所附执行。 | | |
| 药品生产企业 | 名称：　赛诺菲（杭州）制药有限公司<br>地址：　杭州市滨江区江陵路325号 | | |
| 附　　件 | 说明书 | | |
| 主　　送 | 赛诺菲（杭州）制药有限公司 | | |
| 抄　　送 | 浙江省食品药品监督管理局,浙江省食品药品检验所,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 | | | |

国家食品药品监督管理总局
药品注册专用章

2017年02月20日

核准日期：2007年3月10日

修改日期：2007年4月6日

2009年11月10日

2010年5月13日

2011年7月4日

2011年7月21日

2012年12月25日

2013年4月3日

201 年 月 日

# 丙戊酸钠缓释片说明书

**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：丙戊酸钠缓释片

商品名称：德巴金®

英文名称：Compound Sodium Valproate and Valproic Acid Sustained Release Tablets

汉语拼音：Bingwusuanna Huanshipian

**【成份】**

本品为复方制剂，其组份为：每片含 0.333g 丙戊酸钠和 0.145g 丙戊酸（相当于 0.5g

丙戊酸钠）。

【性状】

本品为白色椭圆形薄膜衣片，两面各有一刻痕，除去薄膜衣后显白色。

【适应症】

癫痫

既可作为单药治疗，也可作为添加治疗：

- 用于治疗全面性癫痫：包括失神发作、肌阵挛发作、强直阵挛发作、失张力发作及混合型发作，特殊类型综合征（West，Lennox-Gastaut 综合征）等。
- 用于治疗部分性癫痫：局部癫痫发作，伴有或不伴有全面性发作。

躁狂症

用于治疗与双相情感障碍相关的躁狂发作。

【规格】每片含 0.333g 丙戊酸钠及 0.145g 丙戊酸（相当于 0.5g 丙戊酸钠）。

【用法用量】

癫痫

本品是一缓释制剂，服用本药后体内血药浓度峰值可降低，同时可保证血药浓度在24小时内维持在正常水平。

该剂量适用于成人和体重超过17公斤的儿童。

本剂型不适合年龄小于6岁的儿童使用。（存在误入气管的危险）

使用本品可控制癫痫发作。在那些为预防大发作发生而应用药物的患者中，不应该突然停用抗癫痫药物，这是因为如果突然停药，出现伴有缺氧和生命威胁的癫痫持续状态的可能性很大。

剂量

起始剂量通常为每日10－15mg/kg，随后递增至疗效满意为止（见**初始治疗**）。一般剂量为每日20－30mg/kg。但是，如果在该剂量范围下发作状态仍不能得到控制，则可以考虑增加剂量，但患者必须接受严密的监测。

儿童服用本品时，常规剂量为每日30mg/kg。

成人服用本品时，常规剂量为每日20～30mg/kg。

老年患者服用本品时，给药剂量应根据发作状态的控制情况来确定。

每日剂量应根据患者的年龄及体重来进行确定。但同时应考虑到临床上对丙戊酸盐的敏感度存在着明显的个体差异。

到目前为止对每日剂量、血药浓度水平和疗效之间的相关性仍不十分清楚，给药剂量主要依据临床疗效来确定。当发作不能控制或怀疑有副作用发生时，除临床监测外，要考虑做丙戊酸钠血浆浓度水平的测定，已报道有效范围为40－100mg/l（300－700umol/L）。

服药方法

口服。每日剂量应分1～2次服用。

在癫痫已得到良好控制的情况下，可考虑每日服药一次。

本品应整片吞服，可以对半掰开服用，但不能研碎或咀嚼。

初始治疗

- 新诊断癫痫或没有使用过其它抗癫痫药的病人，每2－3天间隔增加药物剂量，1周内达到最佳剂量。
- 对于服用德巴金其他速效制剂的且病情已得到良好控制的患者，使用本品替代时推荐每日剂量仍维持现状。

- 在以前已接受其它抗癫痫药物的病人，用德巴金缓释片要逐渐进行，在2周内达到最佳剂量，其它治疗逐渐减少至停用。

如需加用其它抗癫痫药物，应逐渐加入（见**【药物相互作用】**）。

*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或双相障碍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**【孕妇及哺乳期妇女用药】**），定期随访，应重新评估其风险和获益。建议采用最低有效剂量的单药治疗，妊娠期间，日剂量应至少分两次服用。

躁狂症

口服给药。

在没有接受其它精神药物的病人，每 2－3 天间隔增加药物剂量，1 周内达到最佳剂量。合并其它精神药物的病人，则根据药物作用的特点和个体的临床反应而调整剂量。

剂量

抗躁狂应从小剂量开始。推荐的起始给药剂量为 500mg/日，分 2 次服用，早晚各一次。应该尽可能快地增加给药剂量。第三天达 1000mg/日，第一周末达到 1500mg/日。此后，可

根据病情和德巴金的血药浓度调整剂量，维持的剂量范围在1000～2000mg/日之间。最大剂量不超过3000mg/日，治疗血药浓度在50～125ug/mL范围内。

对于18岁以下儿童和青年，德巴金用于治疗与双相情感障碍相关的躁狂的安全性和有效性尚未研究。

老年患者酌情减量。

【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（见【注意事项】）。

少见：全血细胞减少、白细胞减少。

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

**调查研究**

常见： 体重增加*。

罕见：凝血因子减少（至少一种），凝血试验异常，（如凝血素时间延长、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】）。维生素缺乏症/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、昏迷*、嗜睡、抽搐*、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*、嗜睡*（见下文）、可逆的帕金森病、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。

*意识模糊：报道丙戊酸钠治疗中有些患者出现木僵或嗜睡，有时导致一过性昏迷（脑病）。上述症状孤立或与治疗中惊厥发生率增加有关，终止治疗或降低剂量后会减轻。当联合治疗（特别是与苯巴比妥或托吡酯合用）或加药过快时，上述症状的报道较多。

**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，多发生于治疗开始阶段。这些异常通常在继续服药几天后消失。

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：肾功能衰竭。

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：骨密度下降、骨质疏松、长期使用本品治疗的患者骨质疏松和骨折。本品影响骨代谢的机制尚未确定。

罕见：系统性红斑狼疮、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验变化的情况可能发生，应该不会造成停药。与神经症状相关的高血氨症也有报道。在这种情况下，应考虑进行进一步研究（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：骨髓增生异常综合症。

**血管异常：**

常见：出血。

少见：脉管炎。

**全身异常：**

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】）。

**生殖系统和哺乳异常**

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
- 对丙戊酸钠过敏
- 肝卟啉
- 已知患有由核基因编码的线粒体酶聚合酶γ突变引起的线粒体疾病（POLG，例如 Alpers-Huttenlocher 综合征）的患者和 2 岁以下疑似患有 POLG 相关疾病的儿童
- 已知患有尿素循环障碍疾病的患者

【注意事项】

特别提示：

在罕见的情况下，一个抗癫痫药物治疗的采用可能会导致发作次数的增加，或出现的发作类型，且与某些类型癫痫中观察到的现象不同。在使用丙戊酸盐时，发生上述现象的原因主要与合并抗癫痫药物治疗或药代动力学的相互影响（见**【药物相互作用】**）、毒性反应（肝脏疾病或脑病）（见**【注意事项】**和**【不良反应】**中内容）或药物过量有关。

由于服用本品后，药物在体内被转化为丙戊酸，因此在服用本品的同时不应联合服用其他含有可转化为相同化合物的活性成分的药品，以防止体内丙戊酸过量（如双丙戊酸盐、丙戊酰胺等）。

*对于育龄妇女，在一些情况下，如果经过仔细的评估所有相关因素后，患者和她的治疗医师做出了知情选择，那么本品是育龄妇女的合适选择（见【注意事项】和 【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

警告

严重肝损害

发生的条件：

有非常罕见严重的肝损害造成死亡的病例报道。经验表明，风险最大的患者是婴儿，特别是在使用多种抗惊厥药物联合治疗时， 3 岁以下及那些有严重发作的婴幼儿，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，例如无力、厌食、虚弱感和嗜睡，有时伴有反复呕吐和腹痛。
- 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、特别是合并有其它生物学异常（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，神经系统损害或者抗癫痫治疗可能是导致重症胰腺炎的危险因素。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。

*育龄妇女*

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、育龄期妇女或妊娠妇女。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。

处方者必须确保提供给患者全面的风险信息，以便于患者充分理解风险。

特别是，处方者必须确保患者理解：

- 怀孕期间暴露的风险的性质和大小/量级，特别是致畸风险和发育迟缓风险；
- 需要采取有效的避孕；
- 需要定期随访以审查治疗方案；
- 如果患者计划怀孕或者已经怀孕，需要立即咨询医生。

如果妇女计划怀孕，如果可能的话，在怀孕前，应尽一切努力转至其他的合适治疗（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

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。特别地，伴随着丙戊酸钠的治疗，急性肝功能衰竭和肝相关的死亡在患有由线粒体酶聚合酶γ基因变异引起的遗传性神经代谢综合征（POLG; 例如 Alpers-Huttenlocher 综合征）的患者中有更高的比例。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。POLG 变异测试应依据此种疾病现行的临床诊断评估操作标准进行（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类型的惊厥发作。一旦出现惊厥加重，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。

-就如大多数抗癫痫药物，应注意肝脏酶水平的轻微升高，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，在治疗前应作代谢方面的测查，

-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】）。

- 应警告患有II型肉碱棕榈酰胺基转移酶缺陷的患者，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剂治疗，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会导致误导，剂量应根据临床监测进行调整。

**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】**

育龄妇女

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使用有效的避孕方法。

**妊娠**

- 与癫痫和抗癫痫药物有关的风险

研究显示，接受任何抗癫痫药物治疗的母亲的子代中，畸形的发生率比一般人群中（大约 3%）报道的高 2—3 倍。在多种药物治疗时所报道的畸形儿数量有所增加，最常见的畸形为唇裂和心血管畸形。

癫痫母亲生育的孩子中，极少数报道出现发育延迟。不可能区分上述情况的原因是遗传、社会、环境因素，母亲的癫痫病或抗癫痫药物治疗。

尽管有以上的潜在风险，不能突然终止抗癫痫治疗，因为可能导致癫痫发作，而后者对母亲和胎儿均会导致严重后果。

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

**在动物：**已证实对小鼠、大鼠及兔有致畸胎作用。

**先天畸形：**

**在人体中：**有数据显示，与其它抗癫痫药物相比，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，但是低于何种剂量阈值不存在风险，这一剂量阈值尚不能确定。

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。

**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不良反应。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不良反应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缺陷/多动障碍（ADHD）的症状。

有数据显示，使用丙戊酸治疗癫痫的母亲所生下的婴儿，出生前本品暴露与发育迟缓特别是语言智商发育迟缓相关。发育迟缓经常伴有畸形和/或变形特征。但是难以确定二者的因果关系，因为还存在其他可能的混杂因素，如母亲或父亲低智商、其他遗传、社会和环境因素，以及妊娠期间母亲癫痫控制不良。

在子宫内暴露于丙戊酸的儿童中有报告自闭症的谱群疾病。

-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使用有效的避孕方法。

应告知育龄妇女妊娠期间使用丙戊酸的危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。

应用于双相情感障碍指征时，应考虑停止使用本品治疗。

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它畸形。

*- 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征。这种出血综合征与血小板减少、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报道过，并且可能致命。然而，这种综合征必须与苯巴比妥及酶诱导剂诱发的维生素 K 因子降低进行鉴别，后者是由苯巴比妥和酶诱导剂诱导所致。

因此，应测查新生儿的血小板计数、血浆纤维蛋白原浓度、凝血实验及凝血因子。

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。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，生育功能障碍在停药后可以可逆的恢复。

**哺乳：**

乳汁中的丙戊酸浓度很低，只有母体血清浓度的 1%到 10%。到目前为止，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】**

儿童使用丙戊酸钠时推荐单药治疗，但在这种患者开始治疗前应权衡德巴金的可能益处与其肝脏损害或胰腺炎的风险（见【**注意事项**】）。

由于存在肝脏毒性风险和出血风险，儿童服用本品时应避免合用乙酰水杨酸。

有病因不明的肝脏及消化道功能紊乱（如厌食、呕吐、细胞溶解现象）、消沉或昏迷表现、智力迟钝的儿童，或家族中有新生儿或婴儿死亡的情况的儿童，在接受任何丙戊酸盐治疗前必须进行代谢性指标的检验，尤其是空腹和餐后血氨水平的检验。

对于 18 岁以下儿童和青年，德巴金用于治疗与双相情感障碍相关的躁狂的安全性和有效性尚未研究。

**【老年用药】**

与年轻的成年患者相比，老年患者（年龄大于68岁）清除丙戊酸钠的能力出现下降，而且发生率可能出现增加，所以在这些患者中，起始给药剂量应该下降。同时，给药剂量的增加速度应该更加缓慢，并且需要规律地对液体和营养物质的摄取、脱水、嗜睡以及其它不良事件进行监测。当患者食物和液体的摄取量出现下降，或者患者出现过度的嗜睡，那么应该考虑下调丙戊酸钠的给药剂量或者停止丙戊酸钠治疗。应该基于耐受性和临床反应来确定最后的治疗剂量。

参见本说明书中其它项下的相关内容，或遵医嘱。

**【药物相互作用】**

在服用本品的同时服用诱导发作的药物、或减低发作阈值的药物是应仔细考量，根据潜在风险的严重程度可确定不使用或禁用。这类药品主要包括大多数抗抑郁药（丙咪嗪、SSRI）、安定药（酚噻嗪和苯丁酮类药物）、美尔奎宁、丁环螺酮、曲马多等。

禁止的联合应用：

与美尔奎宁合用：

癫痫患者联合服用时，由于美尔奎宁可能导致丙戊酸代谢增加及自身的诱导发作的作用可使其存在癫痫发作的风险

与圣约翰草合用：

具有血药浓度减低和抗惊厥疗效减低的风险。

需注意的联合应用：

氨曲南：

具有出现丙戊酸血药浓度减低导致的痉挛性反应的风险。在接受抗感染药物治疗期间应进行临床监测、血药浓度测定并及时调整抗惊厥药物的剂量，停药后仍需进行监测。

*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 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）。如果不能避免使用这些抗生素进行治疗，应严密监测本品的血浓度。

卡马西平：

可使卡马西平的活性代谢物的血药浓度增加，导致药物过量的反应出现。同时，由于卡马西平对肝代谢的诱导作用，可使丙戊酸的血药浓度降低。因而建议进行临床药物监测，对两抗惊厥药物的血药浓度进行测定并调整其剂量。

拉莫三嗪：

产生严重皮肤反应的风险增加（Lyell氏综合症）。

丙戊酸可通过抑制拉莫三嗪的肝脏代谢使其血药浓度增加。如果必须联合服用，则在临床应密切监测。

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适时调整剂量（减少拉莫三嗪的剂量）。

非而氨酯：

丙戊酸可减少多达 16%的非氨酯平均清除率。

另一方面，非尔氨酯与丙戊酸盐联用，减少了丙戊酸22％至50％的清除率，并因此增加了丙戊酸的血药浓度，产生药物过量的风险。

在使用非尔氨酯进行治疗期间应进行临床和生化指标的监测，并调整丙戊酸盐的剂量。在停药后仍应采取上述观察措施。

苯巴比妥、扑米酮

由于丙戊酸对肝脏代谢的抑制作用，可导致苯巴比妥或扑米酮的血药浓度增加，出现药物过量的现象，在儿童中多发。同时，由于苯巴比妥或扑米酮对肝脏代谢的诱导作用可使丙戊酸的血药浓度降低。

在联合治疗的头15天内应进行临床监测，任何镇静的症状出现时应迅速减低苯巴比妥或扑米酮的剂量。尤其应对两抗惊厥药物的血药浓度进行能够监测。

苯妥英（并可外延至磷酰苯妥英）：

可导致苯妥英血药浓度的改变。同时，由于苯妥英对肝脏代谢的诱导作用可使丙戊酸的血药药浓度存在减低的风险。

应进行临床监测和血药浓度测定，并适当调整两抗惊厥药物的剂量。

托吡酯：

存在出现高氨血症或脑病的风险，通常由于在服用托比之的同时服用丙戊酸盐导致。

在治疗初期应增加临床监测和实验室监测，并注意该反应的征兆。

西咪替丁和红霉素：

同时服用，可能使血清中丙戊酸浓度升高。

乙酰水杨酸：

体温性功能紊乱的婴儿和幼儿不应同时服用含丙戊酸和乙酰水杨酸的药品。只有在医生指导下，体温功能紊乱的青少年才可服用。

苯二氮卓类药物、巴比妥类药物和安定药、单胺氧化酶抑制剂和抗抑郁剂：

联合应时，丙戊酸可增加这些药物的中枢抑制作用。联合用上述药物时应对患者进行密切监测，必要时对药物进行剂量调整。

齐多夫定：

丙戊酸可增加齐多夫定的血清药物浓度，可能会导致齐多夫定毒性的增加。

*奥氮平*

丙戊酸钠可能降低奥氮平的血浆浓度。

*卢非酰胺*

丙戊酸钠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，由于在这类人群效果更显著，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。

抗凝血药和抗血小板聚集药：

与含丙戊酸药品同时服用，可能会导致出血倾向增加。因此，建议在联合用药期间对凝血情况进行常规监测。

联合使用苯妥因或苯巴比妥，丙戊酸代谢水平可能增加。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。

安定：

在健康受试者中的研究结果显示，丙戊酸可将地西泮自其在血浆蛋白结合位点上置换下来，并抑制其代谢。体内游离安定的血药浓度可能会升高，游离地西泮的血浆清除率和分布容积可能会降低（分别降低 25%和 20%）。但是，半衰期仍维持不变。

在健康受试者中的研究结果显示，丙戊酸盐和劳拉西泮同时服用时可使劳拉西泮的血药浓度最高减低 40%。

在儿童中，同时服用氯硝安定和丙戊酸后，血清中苯妥英的水平可能升高。

尼莫地平（通过口服及静脉途径给与）：

由于丙戊酸对代谢的抑制作用，可能会导致尼莫地平的血药浓度升高，对尼莫地平的低血压反应起到促进作用。

*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：

与 锂：

本品对血清锂水平没有影响。

与喹硫平

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。

与口服避孕药：

由于丙戊酸没有酶诱导活性，因此它不会减低妇女服用的激素类避孕药对雌激素-孕激素的作用。

**【药物过量】**

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**。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。

对过量服药的处理应根据症状：洗胃治疗在药物摄入后 10-12 小时内有效，保持尿液分泌、心肺监测。在非常严重的情况下，如必要可采用血液透析进行处治。有报道纳洛酮可以逆转丙戊酸钠用药过量导致的中枢神经系统抑制效应。由于在理论上纳洛酮也对双丙戊酸钠的抗癫痫效应有所逆转，所以在癫痫患者中应用纳洛酮时应该多加注意。

通常情况下预后较好。但有零散的死亡病例报道。

**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。**

**【药理毒理】**

丙戊酸盐主要通过中枢神经系统来发挥其药理作用。动物研究结果显示其可对抗多种类型的惊厥发作。

实验室及临床研究结果显示丙戊酸盐通过两种方式产生抗惊厥作用。第一个作用方式为与血浆及脑中丙戊酸浓度相关的直接药理作用。第二个作用方式为间接方式，且可能与大脑内丙戊酸盐的代谢物有关，或者与神经递质的改变或直接的膜作用有关。目前被广泛接受的假设是服用丙戊酸盐后可导致体内 γ-氨基丁酸（GABA）水平上升。

丙戊酸盐可降低睡眠中间时段的周期，同时增加慢波睡眠时段。

**【药代动力学】**

进行了多项丙戊酸盐的药代动力学研究，结果显示：

- 采用血药浓度作为指标的考察结果显示，口服药物的生物利用度接近100%；
- 大部分药物在血液中分布，并存在与细胞外液的快速交换过程。同时药物也可在脑脊液（CSF）和大脑总分布。CSF中丙戊酸盐的浓度与血浆中游离药物浓度接近。
- 药物的半衰期为15-17小时。儿童通常更短。
- 产生治疗作用的血清药物浓度低限通常为40-50mg/L，范围可放宽至40-100mg/L。如果确认有必要使血药浓度更高，必须在产生的疗效与可能产生的副反应之间进行权衡，尤其是那些与血药浓度相关的副反应。但是，如果血药浓度水平一直维持在150mg/L之上，则需要减低剂量。
- 连续服药3-4天后药物的血药浓度达到稳态。
- 丙戊酸盐在体内通过葡萄糖醛酸化和β-氧化等转化后通过尿液排泄。
- 丙戊酸盐可被透析出来，但血液透析仅影响游离药物的血药浓度（约占血药浓度的10%）。

丙戊酸盐对CYP450代谢系统所涉及的酶不产生诱导作用。与多数其它的抗癫痫药物相比，其不会使自身和其它药物的降解速度加快，如雌激素-孕激素和口服抗凝药物。与丙戊酸盐的肠溶制剂相比较，相同剂量下服用本品后药物的体内药代动力学情况具有如下特点：

- 没有吸收延迟相；
- 吸收相延长；
- 生物利用度相同；
- 总血药浓度及游离血药浓度的峰值降低（Cmax约降低25%，且在服药后4-14小时之间呈现相对稳定的平台期）；在24小时期间丙戊酸的血药浓度-时间曲线呈现“平滑峰”的现象，丙戊酸的血药浓度较稳定且持续24小时：一天两次口服相同剂量后，丙戊酸盐血药浓度的变化幅度降低一半。
- 总血药浓度及游离血药浓度与给药剂量之间的线性关系更为良好。

**【贮藏】**密封，置25℃以下干燥处保存。

**【包装】**聚丙烯瓶（加带干燥剂的聚乙烯盖），30片/瓶，1瓶/盒。

**【有效期】**36个月

**【执行标准】**$WS_1$-(X-224)-2004Z

**【批准文号】**国药准字H20010595

**【生产企业】**

企业名称：赛诺菲（杭州）制药有限公司

Sanofi (Hangzhou) PharmaceuticalCo., Ltd.

生产地址：杭州市滨江区江陵路 325 号

邮政编码：310051

传真号码：0571-88076189

产品咨询电话：800(400)-820-8884

局