

核准日期：2007 年 3 月 12 日

修改日期：2007 年 4 月 6 日

2009 年 11 月 10 日

2009 年 12 月 13 日

2011 年 7 月 4 日

2011 年 7 月 21 日

2012 年 12 月 25 日

2013 年 5 月 8 日

2014 年 06 月 11 日

2017 年 2 月 20 日

丙戊酸钠口服溶液说明书

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。
- 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：丙戊酸钠口服溶液

商品名称： 德巴金® Depakine®

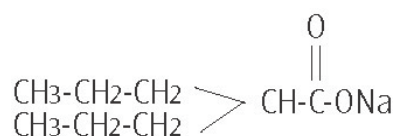
英文名称：Sodium Valproate Oral Solution

汉语拼音：Bingwusuanna Koufurongye

【成份】本品主要成份为丙戊酸钠。

化学名称：2-丙基戊酸钠

化学结构式：



分子式： C₈H₁₅NaO₂

分子量： 166.20

【性状】本品为红色澄清的粘稠液体。

【适应症】适用于全面性、部分性或其它类型癫痫。

【规格】 300ml：12g

【用法用量】口服，每日2次，每日用量取决于年龄和体重。

单药治疗

常规剂量如下：

成人：

一般从 600mg/日起步，每隔 3 天可增加 200mg，直至症状得到控制。通常剂量范围为每天服 1000mg 至 2000mg；即 20-30mg/kg。若症状仍未得到控制，剂量可以增加至 2500mg/日。

体重超过 20kg 的儿童：

一般从 400mg/日起步（与体重无关），间隔加药直到症状得到控制；一般剂量范围为每日 20-30mg/kg。若症状未得到控制，剂量可以增加至 35mg/kg/日。

体重 20kg 以下的儿童：

一般为每日 20mg/kg，严重病例可加量，但仅限于那些可以监测丙戊酸血药浓度的患者。剂量若高于每日 40mg/kg，就必须监测临床生化指标及血液学指标。

在口服制剂中，糖浆，口服液和颗粒更适合于 11 岁以下儿童服用。

肾功能不全的患者：

可能需要降低剂量。因血浆浓度监测可能起误导作用，剂量应根据临床监测进行调整。

肝功能损伤的患者

由于水杨酸类与丙戊酸具有相同的代谢途径，因此二者不可同时被服用。（见【**注意事项**】和【**不良反应**】）。

肝功能损伤，包括肝衰竭导致的死亡，曾发生在使用丙戊酸治疗的病人中。（见【**禁忌**】和【**注意事项**】）

水杨酸类不可用于 16 岁以下儿童（见阿司匹林/水杨酸治疗 Reye 综合征的产品介绍）。此外与丙戊酸钠联合使用，对于 3 岁以下的儿童会增加肝毒性的危险（见【**注意事项**】）。

联合治疗

若开始使用丙戊酸钠时患者已经使用其它抗癫痫药物，后者需缓慢撤药。同时丙戊酸钠的剂量增加也应逐渐进行，一般在 2 周后加至目标剂量。若与诱导肝酶活性的抗癫痫药物（如苯妥因、苯巴比妥、卡马西平）合用，那么丙戊酸钠的加药速度应为 5-10mg/kg/日。一旦撤除了肝酶诱导剂，丙戊酸钠的剂量也可能要减少。若同时合用巴比妥类药物，特别是出现了镇静作用（尤其是在儿童），巴比妥类应减量。

注意：如果儿童服用剂量超过 40mg/kg/日，应注意监测临床生化指标及血液学指标。

适宜剂量的确定主要取决于疾病的控制情况，毋须常规进行血药浓度监测。但如果控制不佳或怀疑出现副作用时，进行血药浓度监测，可能会有所帮助。

女童，女性青少年，育龄的妇女和妊娠妇女

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。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**】），并定期随访，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，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 $\geq 10\%$ ；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 综合征、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】

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，在子宫内暴露于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。

一综上所述

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。

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】

参见其它项下内容，或遵医嘱。

【老年用药】

虽然丙戊酸盐药代动力学在老年人群发生改变，但临床意义有限，剂量应根据癫痫控制的情况而定。老年人的药物分布容积增大，且由于血清白蛋白结合率降低，故游离药物的比例增加。这会影响到血浆丙戊酸水平的临床解释。

【药物相互作用】

丙戊酸钠对其它药物的作用：

- 神经阻滞剂，单胺氧化酶抑制剂，抗抑郁药及苯二氮卓类药

德巴金®可以增强其它精神药物的药效，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

德巴金®可提高苯巴比妥的血药浓度（抑制肝脏合成代谢所致），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适时调整药物剂量（降低拉莫三嗪的剂量）。

- 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，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。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。

丙戊酸与血浆蛋白结合力高的药物（如阿司匹林）合用时，游离形态的丙戊酸的血浆浓度会上升。

与依赖维生素 K 的抗凝药合用时，要密切监测凝血率。

与西米替丁或红霉素合用时，丙戊酸的血浆浓度会上升（抑制肝脏代谢的结果）。

碳青霉烯类（帕尼培南、美罗培南、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。

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。

其它形式的相互作用：

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 丙戊酸钠与奎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（药物摄入达 10-12 小时后仍有好处），心肺监测。

纳洛酮也被成功地用于个别病例。

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：

丙戊酸钠为广谱抗癫痫药。

丙戊酸最可能的作用机制是通过增强 γ -氨基丁酸（GABA）的合成或其代谢来增强

GABA 的抑制作用。

有报道称在体外实验中，丙戊酸钠可以刺激 HIV 的复制，但对 HIV 感染者的外周血单核细胞的研究显示，丙戊酸钠并不具有诱导 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，且尚无在人体的研究记录。

【药代动力学】

丙戊酸钠的半衰期一般为 8-20 小时。在儿童可能更短。

据报道丙戊酸钠有效治疗的血药浓度范围是 40-100mg/L (278-694 μ mol/L)。此范围的大小因取血的时间及是否联合用药而异。游离（非结合）的药物浓度通常占总药物浓度的 6%-15%。当血药浓度高于治疗范围时，不良反应出现的机率增大。

丙戊酸的药理作用（或治疗效果）并不完全与总的或游离（非结合）态丙戊酸钠浓度相关。

【贮藏】 密闭阴凉处保存（不超过 20℃）。请远离儿童放置。

【包装】 棕色玻璃瓶装，300ml/瓶/盒。

【有效期】 36 个月

【执行标准】 国家药品标准 YBH01302004-2014Z

【批准文号】 国药准字 H20041435

【生产企业】

企业名称：赛诺菲（杭州）制药有限公司

Sanofi (Hangzhou) Pharmaceutical- Co., 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