

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

2017年2月20日

2017年10月27日

2018年9月18日

2020年7月1日

2020年11月27日

2021年5月17日

丙戊酸钠缓释片（I）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，包括神经管缺陷及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（I）

商品名称：德巴金®

英文名称：Sodium Valproate Sustained-release Tablets（I）

汉语拼音：Bingwusuanna Huanshipian（I）

【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，服用本品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，要考虑做丙戊酸血浆水平的测定，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他抗癫痫药的病人，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。

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

如需加用其他抗癫痫药物，应逐渐加入（见【**药物相互作用**】）。

躁狂症

口服给药。

在没有接受其他精神药物的病人，每2—3天间隔增加药物剂量，1周内达到最佳剂量。合并其他精神药物的病人，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。

给药

鉴于本品采用缓释技术以及制剂处方辅料的特性，惰性基体在消化道不会被吸收，将在活性物质释放后随粪便一起排出体外。

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。除非其他治疗无效或不耐受时，方可在女童、女性青少年和育龄期妇女中使用丙戊酸盐治疗（见【**禁忌**】，【**注意事项**】和【**孕妇及哺乳期妇女用药**】）。并应在使用过程中定期随访，重新评估其风险和获益。

在某些特殊情况下，当丙戊酸盐作为孕期女性癫痫患者的唯一治疗手段时，最好采用本品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，非缓释剂型的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：

十分常见 $\geq 10\%$ ；常见 $\geq 1\%$ 且 $< 10\%$ ；偶见 $\geq 0.1\%$ 且 $< 1\%$ ；罕见 $\geq 0.01\%$ 且 $< 0.1\%$ ；十分罕见 $< 0.01\%$ ，未知（不能从现有的资料估计）。

先天性、家族性和遗传性异常（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】）。

偶见：全血细胞减少症、白细胞减少症。

罕见：骨髓功能衰竭，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。

各类检查

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、活化部分凝血活酶时间延长、凝血酶时间延长、INR延长）（见【注意事项】和【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。

神经系统异常

十分常见：震颤。

常见：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）。

偶见：昏迷*、脑病*、困倦*（见下文）、可逆的帕金森综合征、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合用）或突然增加丙戊酸盐剂量之后。

眼部异常

未知：复视。

耳和迷路异常

常见：耳聋。

呼吸、胸部及纵隔系统异常

偶见：胸腔积液。

胃肠系统异常

十分常见：恶心。

常见：呕吐，牙龈异常（主要是牙龈增生），口腔粘膜炎，上腹痛、腹泻（多发生于治疗开始阶段，不需要停止治疗，这些症状通常在数天内消失）。

偶见：胰腺炎，有时导致死亡（见【**注意事项**】）。

肾脏和泌尿系统异常

常见：尿失禁。

偶见：肾功能衰竭。

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

皮肤和皮下组织异常

常见：超敏反应、一过性和（或）剂量相关的脱发、指甲和甲床的疾病。

偶见：血管神经性水肿、皮疹、毛发异常（例如毛发结构异常、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、伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药物性皮疹（DRESS）综合征。

肌肉骨骼和结缔组织异常

偶见：长期使用本品治疗的患者出现骨密度下降、骨质减少、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

偶见：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表现，因此应对其仔细监测（见【**注意事项**】）。

罕见：高氨血症*（见【**注意事项**】）、肥胖。

*单独和中度的高氨血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氨血症也有报道。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：骨髓异常增生综合征。

血管异常

常见：出血。

偶见：血管炎。

全身异常

偶见：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。

偶见：闭经。

罕见：男性不育、多囊卵巢。

精神障碍

常见：意识模糊状态、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】

对于癫痫治疗的患者

- 妊娠期间，除非没有合适的其他治疗方案才可以使用本品，其他情况都应禁用；
- 育龄期妇女，除非满足避孕计划的条件才可以使用本品，其他情况都应禁用。

对于双相情感障碍的患者

- 妊娠期间禁用；
- 育龄期妇女，除非满足避孕计划的条件才可以使用本品，其他情况都应禁用。

对于所有适应症，有以下情况的患者禁用

- 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；
- 肝性卟啉症；
- 合用甲氟喹、圣约翰草（St John's Wort）；
- 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

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频率增加或新的癫痫发作类型。这主要与合用其他抗癫痫药物或药代动力学的相互影响（见【**药物相互作用**】），毒性反应（肝病或脑病，见【**注意事项**】和【**不良反应**】）

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份的药品，以防止体内丙戊酸过量（如双丙戊酸盐、丙戊酰胺等）。

警告

1. 避孕计划

女童，女性青少年和育龄期妇女

医生必须告知患者子宫内暴露于丙戊酸盐的儿童发生先天畸形和神经发育障碍风险的相关综合信息，包括这些风险的严重程度，并在使用丙戊酸盐的整个治疗期间持续使用有效避孕措施（见**警告**的子章节**避孕**）。

患者应被告知查看患者手册，患者可通过赛诺菲公司官网、赛诺菲产品咨询电话 800(400)-820-8884或扫描产品包装盒上的药品追溯码获取更多相关详细信息。

避孕计划还涉及目前没有性行为的女性，除非处方医生认为有令人信服的理由表明没有妊娠的风险。

附加措施

- 药剂师或其他医疗保健专业人员在每次丙戊酸盐产品分发时一并发放患者卡，使患者能够获悉患者卡内容，或指导患者通过赛诺菲公司官网、赛诺菲产品咨询电话 800(400)-820-8884 或扫描产品包装盒上的药品追溯码获取更多相关详细信息。

- 建议患者在计划或疑似妊娠时不要停止丙戊酸盐药物治疗，并立即联系专科医生。

女童

- 医生告知女童父母/监护人，一旦使用丙戊酸盐的女童出现月经初潮时需要联系专科医生。

- 医生告知出现月经初潮的女童父母/监护人子宫内暴露于丙戊酸盐的儿童发生先天畸形和神经发育障碍风险的相关综合信息，包括这些风险的严重程度；并建议患者通过赛诺菲公司官网、赛诺菲产品咨询电话 800(400)-820-8884 或扫描产品包装盒上药品追溯码获取更多相关详细信息。

- 对于出现月经初潮的患者，专业医生每年重新评估对丙戊酸盐治疗的需求，并考虑其他治疗方案。如果丙戊酸盐是唯一合适的治疗方法，则应讨论使用有效避孕措施和所有其他避孕计划的必要性。专业医生应尽一切努力使女童在成年之前转为其他治疗方案。

妊娠试验

在开始丙戊酸盐治疗前必须排除妊娠。为排除妊娠期间意外用药，对于妊娠试验（血浆妊娠试验）结果非阴性（试验结果需要医护人员确认）的有生育能力的女性，不得开始丙戊酸盐治疗。

避孕

接受丙戊酸盐治疗的有生育能力的女性必须在使用丙戊酸盐的整个治疗期间持续使用有效避孕措施。必须向这些患者提供避孕相关综合信息，如果她们没有使用有效避孕措施，应该向她们提供避孕建议。应该使用至少一种有效避孕方法（最好选用不依赖于使用者的避孕方法，例如宫内节育器或植入物）或两种互补的避孕方法（包括屏障法）。当患者参与讨论选择避孕方法时，应评估每例患者的个体情况，以确保患者充分参与讨论并遵守所选择的避孕方法，即使患者已绝经，她也须遵循有效避孕的所有建议。

专业医生进行年度治疗评估

应至少每年评估一次丙戊酸盐是否是最适合患者的治疗方法。患者应获悉与使用丙戊酸盐相关的危害和必要的预防措施。专业医生应在开始治疗时和每次年度评估期间讨论年度风险确认表，并确保患者获悉其内容。

女童，女性青少年和育龄期妇女，应被告知子宫内暴露于丙戊酸盐的儿童发生先天畸形和神经发育障碍风险的相关综合信息，包括这些风险的严重程度，并可通过赛诺菲公司官网、赛诺菲产品咨询电话800(400)-820-8884或扫描产品包装盒上的追溯码获取更多相关详细信息。

妊娠计划

对于癫痫患者，如果女性计划妊娠，须由癫痫专业医生重新评估丙戊酸盐治疗并考虑其他治疗方案。应该尽一切努力在受精前和停止避孕前转为合适的其他治疗方案（见【**孕妇及哺乳期妇女用药**】）。如果无法转换，该女性应接受有关未出生胎儿的丙戊酸盐风险的进一步咨询，以支持她有关计划生育的知情决定。

对于双相情感障碍适应症，如果女性计划妊娠，须咨询双相情感障碍专业医生。在受精前和停止避孕之前，应停止丙戊酸盐治疗。如需要，应考虑其他治疗方案。

在妊娠情况下

如果使用丙戊酸盐的女性妊娠，应立即将其转诊至专业医生处，以重新评估丙戊酸盐治疗，并考虑其他治疗方案。暴露于丙戊酸盐的妊娠患者及其伴侣应转诊至产前医学经验丰富的专业医生处，以便对妊娠暴露进行评估和咨询（见【**孕妇及哺乳期妇女用药**】）。

教育资料

为了协助医疗保健专业人员和患者避免妊娠期间暴露于丙戊酸盐，赛诺菲公司提供了教育材料，以加强警示，并提供有关有生育能力的女性使用丙戊酸盐的指南以及避孕计划的详细信息。建议向接受丙戊酸盐治疗的所有有生育能力的女性提供患者手册和患者卡。

当首次使用丙戊酸盐治疗时，当专科医生对丙戊酸盐治疗进行年度评估时，以及当女性计划妊娠或已经妊娠时，应使用风险确认表。

2. 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。

检查

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盐，由于与本品具有相同的代谢途径，也应停止水杨酸盐治疗。

3. 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。

4. 含雌激素药物

丙戊酸盐不会降低激素类避孕药的疗效。

但是，含雌激素类产品，包括雌激素类避孕药，可能会增加丙戊酸盐的清除率，这可能会导致丙戊酸盐血清浓度和疗效的潜在降低。当开始或停用含雌激素类药物时，医生应监测临床反应（癫痫控制），并考虑监测丙戊酸盐的血清浓度（见【**药物相互作用**】）。

5. 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。

6. 碳青霉烯类药物和氨曲南

不建议同时使用丙戊酸钠和碳青霉烯类药物及氨曲南（见【**药物相互作用**】）。

7. 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（见【**禁忌**】）。

8. 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（见【**不良反应**】）。

9. 伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药物反应（DRESS）/多器官超敏反应

有报道称使用丙戊酸钠的患者发生伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药物反应（DRESS）。DRESS 可能为致命性或危及生命的。DRESS 通常表现为发热、皮疹、淋巴结改变和/或面部肿胀，并累及其他器官系统，如肝炎、肾炎、血液学异常、心肌炎或有时类似急性病毒感染性肌炎。常见嗜酸性粒细胞增多。如果出现这些症状和体征，应立即对患者进行评估，如果症状或体征不能确定为其他病因，丙戊酸钠应停止使用且不能恢复使用。

10. 对 HIV 和 CMV 病毒复制的影响

体外研究表明在一定试验条件下，丙戊酸钠可以刺激 HIV 和 CMV 病毒复制，临床结果未知。另外，这些体外研究的结果对于接受最大限度抑制抗逆转录病毒的患者是不确定的。但是在解释接受丙戊酸钠治疗的 HIV 感染者定期病毒载量监测结果时，或在临床随访 CMV 感染患者时，应考虑这些因素。

注意事项

1. 肝功能检测

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，尤其对于高危患者（见【**注意事项**】中的**警告**）。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。

2. 血液检测

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），并在治疗中进行监测（见【不良反应】）。

3. 尿液检测

丙戊酸钠的酮代谢产物部分通过尿液排除，可能导致尿酮检测结果错误。

4. 系统性红斑狼疮的患者

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潜在的益处和风险。

5. 尿素循环疾病

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

6. 体重增加

应警示患者在接受丙戊酸盐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】）。

7. II型肉碱棕榈酰基转移酶缺陷

应警示患有II型肉碱棕榈酰基转移酶缺陷的潜在患者，应注意由于服用丙戊酸盐而致横纹肌溶解的风险增高。

8. 酒精

不建议在使用丙戊酸盐治疗期间摄入酒精。

9. 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。

10. 肾功能不全

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有误导，剂量应根据临床监测进行调整。

11. 对驾驶及操作机器能力的影响

应警示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草类药物时（见【药物相互作用】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

丙戊酸盐禁止用于治疗妊娠期双相情感障碍。

丙戊酸盐禁止用于治疗妊娠期癫痫，除非没有合适的其他治疗方案来治疗癫痫。

丙戊酸盐禁止用于有生育能力的妇女，除非满足避孕计划的条件（见【禁忌】和【注意事项】）。

致畸性和发育影响

丙戊酸盐在动物和人类都能穿过胎盘屏障。

丙戊酸盐单药治疗和丙戊酸盐多药治疗(包括其他抗癫痫药)通常与异常妊娠结局有关。现有数据表明,与丙戊酸盐单药治疗相比,包括丙戊酸盐在内的抗癫痫多药治疗可能与先天畸形的风险增高相关。

在动物,已证实对小鼠、大鼠及兔有致畸作用。

先天畸形

一项综合分析(包括登记和队列研究)的数据显示,在妊娠期间进行丙戊酸盐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。

现有数据显示轻微或重大畸形的发生率增高。最常见的畸形类型包括神经管缺陷、面部异形、唇腭裂、颅内狭窄、心脏、肾和泌尿生殖系统缺陷、肢体缺损(包括双侧桡骨发育不全),以及涉及多个机体系统的多种异常。在子宫内暴露于丙戊酸盐可能亦会因耳朵及/或鼻子畸形而引致听力受损/丧失和/或直接对听力功能产生毒性。病例描述了单侧和双侧耳聋或听力障碍,但并非所有病例的结果均被报告,而且当结果报告时,大多数病例问题尚未解决。建议监测耳毒性症状和体征。

发育障碍

有数据显示,在子宫内暴露于丙戊酸盐的儿童会发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盐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,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盐的学龄儿童(6岁)的智商比那些暴露于其他抗癫痫药的儿童低 7-10 (IQ 计数点)。尽管混杂因素的作用不能被排除,这对于暴露于丙戊酸盐的儿童来说,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。

丹麦进行的一项注册登记研究数据显示,与研究中未暴露人群相比,在子宫内暴露于丙戊酸盐的儿童发生自闭症谱系障碍和儿童自闭症的风险分别增加约 3 倍和约 5 倍。

在丹麦进行的第二项注册登记研究数据显示,与研究中未暴露人群相比,在子宫内暴露于丙戊酸盐的儿童患注意力缺陷/多动障碍 (ADHD) 的风险增加(约 1.5 倍)。

计划妊娠女性

对于女性癫痫患者,如果计划妊娠,须由癫痫专业医生重新评估丙戊酸盐治疗并考虑其他治疗方案。应该尽一切努力在妊娠前和停止避孕之前转为合适的其他治疗方案(见【注意

事项】)。如果无法转换,该女性应接受有关胎儿暴露于丙戊酸盐相关风险的进一步咨询,以支持她有关计划生育的知情决定。

对于双相情感障碍女性患者,如果计划妊娠,须咨询双相情感障碍专业医生。在受精前和停止避孕之前,应停止丙戊酸盐治疗。如需要,应考虑其他治疗方案。

妊娠女性

妊娠期间丙戊酸盐禁止用于治疗双相情感障碍。

除非没有合适的其他治疗方法,否则妊娠期间,丙戊酸盐禁止用于治疗癫痫(见**【禁忌】**和**【注意事项】**)。

如果接受丙戊酸盐治疗的女性妊娠,则须立即将其转诊至专业医生处,以考虑其他治疗方案。妊娠期间,母亲的强直性阵挛性癫痫发作和伴有缺氧状态的癫痫持续状态可能会对母亲和未出生胎儿造成特定的死亡风险。

尽管妊娠期间已知丙戊酸盐的风险,并在仔细考虑其他治疗方案后,在特殊情况下妊娠女性须接受丙戊酸盐治疗癫痫,则建议:

使用最低有效剂量,并将丙戊酸盐的每日剂量分成几个小剂量,全天分次使用。可首选缓释制剂,而非其他治疗制剂,以避免血浆峰浓度过高。

所有妊娠期间暴露于丙戊酸盐治疗的患者及其伴侣应转诊至产前医学经验丰富的专业医生处,由专业医生对妊娠暴露进行评估和咨询。应进行专门的产前监测,以检测可能发生的神经管缺陷或其他畸形。妊娠前补充叶酸(每天5mg)可降低所有妊娠女性发生神经管畸形的风险。但是,现有证据并未表明它可以预防因丙戊酸盐暴露引起的出生缺陷或畸形。

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症、低纤维蛋白原血症和/或其他凝血因子减少有关;低纤维蛋白原血症也曾有报道,并且可能致命。然而,这种综合症须与维生素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盐,新生儿可能发生戒断综合征(例如,特别是,激越、易激惹、兴奋过度、紧张不安、运动机能亢进症、肌张力障碍、震颤、惊厥及喂养障碍)。

含雌激素药物

丙戊酸盐不会降低激素类避孕药的疗效。

但是,含雌激素类产品,包括雌激素类避孕药,可能会增加丙戊酸盐的清除率,这可能会导致丙戊酸盐血清浓度和疗效的潜在降低。当开始或停用含雌激素类药物时,医生应监测

临床反应（癫痫控制）。考虑监测丙戊酸盐的血清浓度（见【**药物相互作用**】）。

生育

在使用丙戊酸盐的妇女中，有闭经，多囊卵巢，睾丸激素水平上升的报道。丙戊酸盐给药也可能损害男性的生育能力（见【**不良反应**】）。在丙戊酸盐被换用/停用或降低每日剂量的少数病例中，男性生育潜力的降低在大多数但并非全部情况下是可逆的，而且也观察到成功的受孕。

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，但在这种患儿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盐。

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查，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。

参见本说明书中其他项下的相关内容，或遵医嘱。

【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，且这种情况的发生率可能增加，所以在这些患者中，应下调起始给药剂量。同时，给药剂量的递增应该更加缓慢，并且需要规律地对液体和营养物质的摄取、脱水、嗜睡以及其他不良事件进行监测。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，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。应基于耐受性和临床反应来确定最终的治疗剂量。

参见本说明书中其他项下的相关内容，或遵医嘱。

【药物相互作用】

丙戊酸钠对其他药物的作用

1. 神经阻滞剂、单胺氧化酶抑制剂、抗抑郁药和苯二氮草类药

本品可以增强其他精神系统药物的作用，如神经阻滞剂、单胺氧化酶抑制剂、抗抑郁药和苯二氮草类药；因此应进行临床监测，并按需调整剂量。

2. 锂

本品对锂的血清水平没有影响。

3. 苯巴比妥

本品升高苯巴比妥的血浆浓度（由于抑制了肝脏的分解代谢）并有潜在的镇静作用，尤其是儿童。因此，在联合用药的最初15天内要进行临床监测，如出现镇静情况，应立即减少苯巴比妥的剂量，必要时测定苯巴比妥的血浆水平。

4. 扑痫酮

本品升高扑痫酮的血浆水平，加重其不良反应（如镇静）；经过长期治疗，这些现象会消失。尤其建议在联合治疗开始时应进行临床监测，并按需调整剂量。

5. 苯妥英

本品降低苯妥英的总血浆浓度。此外，本品升高游离苯妥英的浓度，可能引起过量症状（丙戊酸将苯妥英由其血浆蛋白结合位点上置换下来，降低了其肝脏分解代谢）。因此，当测定血浆苯妥英水平时，应进行临床监测；应同时评估游离苯妥英的浓度。

6. 卡马西平

已有联合使用丙戊酸钠与卡马西平的临床毒性报告，因为丙戊酸钠可能引起卡马西平的毒性反应。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。

7. 拉莫三嗪

本品降低拉莫三嗪的代谢，并将拉莫三嗪的平均半衰期提高近两倍。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在适当的时候调整剂量（减小拉莫三嗪的剂量）。

8. 齐多夫定

丙戊酸钠可能升高齐多夫定的血浆浓度，从而增加齐多夫定的毒性。

9. 非尔氨酯

丙戊酸钠可能减少多达16%的非尔氨酯平均清除率。

10. 奥氮平

丙戊酸钠可能降低奥氮平的血浆浓度。

11. 卢非酰胺

丙戊酸钠可能升高卢非酰胺的血浆浓度，升高程度取决于丙戊酸浓度。特别是在儿童中，由于效果更显著，应谨慎使用。

12. 丙泊酚

丙戊酸钠可能导致丙泊酚血液浓度的升高。当与丙戊酸钠合用时，应考虑降低丙泊酚剂量。

13. 尼莫地平

丙戊酸钠与尼莫地平联合治疗可能升高50%的尼莫地平的血浆浓度。

14. 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。

15. 安定

在健康受试者中，丙戊酸钠可将地西洋自其在血浆蛋白结合位点上置换下来，并抑制其代谢。在接受联合治疗的患者中，体内游离安定的血药浓度可能会升高，游离地西洋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，丙戊酸钠和劳拉西洋同时服用时可使劳拉西洋的血药浓度最高降低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。

其他药物对丙戊酸钠的作用

1. 抗癫痫药

具有酶诱导作用的抗癫痫药物（包括苯妥英、苯巴比妥、卡马西平）降低丙戊酸的血清浓度。联合治疗时，应根据临床反应和血液水平调整剂量。

另一方面，联合使用非尔氨酯和丙戊酸钠时，丙戊酸的清除率降低了22%至50%，并因此升高了丙戊酸的血浆浓度。应监测丙戊酸钠的剂量。

联合使用苯妥英或苯巴比妥，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。

2. 甲氟喹

甲氟喹增加丙戊酸代谢，并有引发惊厥作用；因此，在联合治疗时可能出现癫痫发作。

3. 圣约翰草（St John's Wort）

具有血药浓度减低和抗惊厥疗效减低的风险。

4. 高蛋白结合药物

当丙戊酸钠与高蛋白结合力的药物（阿司匹林）同时使用时，游离丙戊酸血清水平可能升高。

5. 维生素K依赖性抗凝剂

如同时使用维生素K依赖性抗凝剂时，应严密监测凝血酶原比率。

6. 乙酰水杨酸

患有发热性疾病的婴儿和儿童不应同时服用含丙戊酸和乙酰水杨酸的药品。患有发热性疾病的青少年，只有在医生指导下才可同时服用。

7. 西米替丁或红霉素

当与西米替丁或红霉素同时使用时，丙戊酸血清水平可能升高（由于肝脏代谢降低的结果）。

8. 碳青霉烯类和氨曲南

碳青霉烯类（帕尼培南、美诺培南、亚胺培南等）：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，在两天之内减少了60-100%，有时会引发惊厥。由于发病快和下降的程度，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**】）。如果不能避免使用这些抗生素进行治疗，应当对本品的血液水平进行密切监测。

9. 利福平

利福平可能降低丙戊酸的血液水平，导致缺乏疗效。因此，在与利福平联合用药时，可以按需调整丙戊酸钠的剂量。

10. 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。

11. 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降低。

12. 含雌激素药物

含雌激素类药物，包括雌激素类避孕药，雌激素是参与丙戊酸葡萄糖醛酸化的UDP-葡萄糖醛基转移酶（UGT）的异构体的诱导物；可能会增加丙戊酸盐的清除率，这会导致丙戊酸盐的血清浓度降低并潜在降低丙戊酸盐的疗效（见【**注意事项**】和【**孕妇及哺乳期妇女用药**】）。考虑监测丙戊酸盐的血浆浓度。

相反，丙戊酸盐通常不具有酶诱导作用；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。

其他相互作用

1. 丙戊酸钠与托吡酯或乙酰唑胺联合用药可以引起脑病和/或高氨血症。接受这两种药物治疗的患者须严密地监测高血氨性脑病的体征和症状。

2. 喹硫平

丙戊酸钠与喹硫平联合用药可能增加发生中性粒细胞减少症、白细胞减少症的风险。

【**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。

大量过量给药一般预后良好，但有导致死亡的病例报道。

当用药过量时，由于丙戊酸盐制剂中钠成分的存在，可能导致高钠血症。

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。

纳洛酮也被成功地用于一些个别病例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。

在药物大量过量的情况下，如必要可采用血液透析和血液灌注进行处理。

【药理毒理】

药理作用

丙戊酸钠在血液中以丙戊酸离子存在。丙戊酸发挥治疗作用的机制尚不清楚，其抗癫痫活性可能与升高脑内 γ -氨基丁酸（GABA）的浓度有关。

毒理研究

遗传毒性

丙戊酸盐在Ames试验和小鼠淋巴瘤试验中未见致突变性，在大鼠原代培养肝细胞中未诱导DNA修复。但是，在体内试验中在不同的给药途径下产生不一致的结果。经口给药后，丙戊酸盐不引起大鼠骨髓染色体畸变和小鼠显性致死作用。腹腔注射给药后，丙戊酸盐可引起啮齿类动物DNA链断裂和染色体损伤升高。此外，文献报道与未给予丙戊酸盐的健康受试者相比，给予丙戊酸盐的癫痫患者的姐妹染色单体互换（SCE）发生率升高。然而，当对给予丙戊酸盐的癫痫患者与未给药的癫痫患者的SCE发生率进行比较时得到矛盾的结果。这些DNA/染色体损伤结果的临床相关性尚不明确。

生殖毒性

在成年大鼠（丙戊酸钠）和犬（丙戊酸）经口给药的亚慢性/慢性毒性试验中，大鼠在1250mg/kg/天剂量时，犬在150mg/kg/天及以上剂量时，出现睾丸萎缩/退化或精子发生异常以及睾丸重量降低。在幼龄大鼠中，丙戊酸钠腹腔注射或静脉注射给药，在240mg/kg/天（严重毒性剂量）下观察到睾丸重量降低，但未见睾丸组织病理学变化，在90mg/kg/天剂量下未见对睾丸重量的影响。大鼠生育力试验显示，雄性大鼠交配前60天和交配期间经口给予丙戊酸，最高剂量为350mg/kg/天，未见对雄性生育力的影响。

丙戊酸盐在小鼠、大鼠和兔中可引起致畸作用（多器官系统的畸形）。宫内暴露于丙戊酸钠导致大鼠和小鼠的听觉系统形态学和功能改变。

据文献报道，宫内暴露于丙戊酸盐的小鼠和大鼠的第一代子代出现行为异常；小鼠第一代宫内急性暴露于致畸剂量的丙戊酸盐后，在第二代中也观察到了一些行为变化，第三代中的变化不太明显。这些发现的潜在机制和临床相关性尚不清楚。

致癌性

大鼠和小鼠两年致癌性试验中，掺食法经口给予丙戊酸约80、160mg/kg/天（以体表面积计低于人最大推荐剂量），观察到雄性大鼠皮下纤维肉瘤和雄性小鼠细支气管肺泡腺瘤发生率高于同期对照组，但与文献对照背景值大致相当。

【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下限通常为 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。与多数其他的抗癫痫药物相比，其不会使自身和其他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（ C_{max} 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 小时期间丙戊酸的药浓度-时间曲线呈现“平滑峰”的现象，丙戊酸的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°C 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】

《中国药典》2020 年版二部

【批准文号】

国药准字 H20010595

【药品上市许可持有人】

名称：赛诺菲（杭州）制药有限公司

Sanofi (Hangzhou) Pharmaceutical Co., Ltd.

注册地址：杭州市滨江区江陵路325号

【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

产品咨询电话：800(400)-820-8884