核准日期:2022年07月07日
修订日期:2022年10月08日

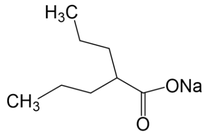
丙戊酸钠注射用浓溶液说明书

Sodium Valproate Concentrated Solution for Injection

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】
通用名称：丙戊酸钠注射用浓溶液
英文名称：Sodium Valproate Concentrated Solution for Injection
汉语拼音：Bingwusuanna Zhusheyong Nongrongye

【成份】
本品主要的活性成份为丙戊酸钠。
化学名称：2-丙基戊酸钠。
化学



分子式：$C_8H_{15}NaO_2$
分子量：166.20
辅料：依地酸二钠、盐酸/氢氧化钠、注射用水。

【性状】
本品为无色澄明液体。

【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】
5ml：0.5g（按$C_8H_{15}O_2$计）

【用法用量】
本品仅在特定情况下，充分评估风险-获益后方可用于儿童患者；用药过程中尽可能以单药治疗，使用本品需谨慎。
对女童，女性青少年，育龄期妇女和妊娠妇女，丙戊酸只能在其他疗法无效或不能耐受的情况下使用。本品应由在癫痫治疗方面经验丰富的专家启动处方给药，并监督其用药（见【禁忌】、【注意事项】）。

<u>用于临时替代时（例如等待手术时）：</u>
本品溶于0.9%氯化钠溶液或5%葡萄糖溶液，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。

<u>需要快速达到有效血药浓度并维持时：</u>
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。
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。

<u>给药方法</u>
本品仅供静脉内使用。
本品应严格静脉内给药（连续或重复剂量），可缓慢静脉内注射，或经稀释后静脉滴注给药。由于可能的组织损伤，应避免因疏忽而在动脉内、肌内、皮下、血管外应用。
静脉滴注给药配液方法：
-0.9%氯化钠溶液
-5%葡萄糖溶液
输注溶液应在给药前随用随配。使用前必须目视检查溶液中是否有杂质，沉淀或颜色变化。
不能在注射溶液或输液中添加任何其他药物。如果同时静脉注射其他药物，则应通过单独的静脉通路给予本品。
本品仅供单次使用，溶液的残留物应丢弃。

【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。

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*、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。
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
- 合用甲氧嘧，贯叶连翘提取物（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；
如果女性患者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【孕妇及哺乳期妇女用药】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
与其它抗癫痫药物一样，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

-尿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（即在其它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，相比使用丙戊酸钠单药治疗，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，在子宫内暴露于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。
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。

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40~100mg/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。
-与其它抗癫痫药物不同，丙戊酸钠不增加自身的降解，也不增加其它药物（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】不超过30℃密闭保存。不得冷冻。

【包装】中硼硅玻璃管制注射剂瓶、注射制剂用溴化丁基橡胶塞、抗生素瓶用铝塑组合盖；10瓶/盒。

【有效期】24个月。

【执行标准】YBH04452022

【批准文号】国药准字H20223478

【上市许可持有人】
上市公司：四川汇宇制药股份有限公司
地　址：四川省内江市市中区汉阳路333号3幢
邮政编码：641000
电　话：028-86021875；0832-8808022（药物警戒）
传　真：0832-8808111
网　址：http://www.huiyupharma.com
如有问题可与上市许可人联系

【生产企业】
企业名称：四川汇宇制药股份有限公司
生产地址：四川省内江市市中区汉阳路333号3幢

Artwork Panel	Artwork Ref: Pemetrexed-PIL-CN	Barcode:	Artwork Code:
	Version No: 01	Date: 11/02-2022	Colour References: PMS1 K100 ■ PMS2 C100 M40 Y0 K0 ■ PMS3 C80 M0 Y0 K0 ■
Product: Pemetrexed	Pack Type: PIL	Substrate Weight: 40gsm	如果非汇宇场地包装 说明书印刷时需要确认是否折叠 HUIYU by Design
Client: Sichuan Huiyu Pharmaceutical Ltd	Dimensions:240×535mm	Fornts:方正小标宋-GBK, 宋体，华文中宋	