核准日期:2021年6月25日
修改日期:2021年7月23日
修改日期:2021年11月10日
修改日期:2022年1月29日
修改日期:2022年4月8日
修改日期:2022年6月15日

万邦医药 | FOSUN PHARMA 复星医药成员企业 | 奥科达 AUCTA

维格定®

氨己烯酸口服溶液用散说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语:永久性视力损伤

- 氨己烯酸可能导致永久性双侧向心视野收缩,包括视野狭窄所致的视野受损。在某些情况下,氨己烯酸也可能损害中央视网膜,导致视力下降 [参见【注意事项】]。
- 氨己烯酸引起的视力损伤是不可预测的,既可能发生在治疗开始的数周内或者更早,也可能发生在开始治疗后的任意时间,甚至数月或数年后。
- 患者看护人在患者严重视力损伤之前可能不能发现由氨己烯酸引起的视力损伤症状,视力损伤程度较轻时,通常被患者看护人忽略,但此时对眼动能仍能产生不利影响。
- 视力损伤的风险随剂量和累计暴露量的增加而增加,但免于视力损伤的氨己烯酸的剂量或暴露量尚不明确。
- 建议分别在基线期(氨己烯酸开始治疗后的前4周),治疗期间至少每3个月,以及停止治疗后的3个月到6个月之间进行视力评估。
- 一旦胜游到氨己烯酸导致的视力损伤,该损伤是不可逆的,可以预期,即使进行频繁监测,一些患者仍会发展为严重的视力损伤。
- 如果引起视力损伤,评估获益风险,并考虑停药。
- 只要使用氨己烯酸,新的视力损伤或视力损伤加重的风险就持续存在,即使停药视力损伤可能继续加重。
- 由于有视力损伤的风险,婴儿接享症患者用药2 - 4周内没有明显的临床疗效应停止氨己烯酸治疗,或者更早显示明显的治疗失败应停止氨己烯酸治疗。患者对氨己烯酸的疗效和持续治疗需定期进行评估。
- 除非治疗潜在获益大于潜在风险,具有高风险患者或者其他类型的不可逆性视力损伤患者不能使用氨己烯酸治疗。
- 除非治疗潜在获益大于潜在风险,氨己烯酸不能与可产生严重眼科不良反应(如视网膜病变或者青光眼)药物联合用药。
- 应使用这种临床疗效的最低剂量和最短时间来获得(参见【用法用量】)。
- 由于氨己烯酸有永久性视力损伤的风险,仅在经专科医师评估潜在获益大于潜在风险时,在医生指导下使用。

【药品名称】

通用名称:氨己烯酸口服溶液用散

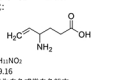
英文名称:**Vigabatrin Powder for Oral Solution**

汉语拼音:Anjixisuan Koufurongyeyong San

【成　份】

化学名称:(±)-4氨基-5-己烯酸

化学结构式:



分子式:$C_6H_{11}NO_2$

分子量:129.16

【性　状】本品为白色或类白色粉末。

【适 应 症】

婴儿痉挛症。

氨己烯酸在获益大于潜在视力损伤风险时,本品用于1个月到2岁婴儿痉挛症患儿的单药治疗。

【规　格】

500mg

【用法用量】

关于剂量和给药方法的重要说明

本品必须由具有专业资质及临床经验的专科医生(神经内科或治疗婴儿痉挛症的专业医生)处方,并且处方时应告知并使患儿监护人理解顺利监测的重要性,并对随访情况进行登记。

剂量

氨己烯酸口服溶液用散应使用达到疗效的最低剂量和最短易暴露期(参见【注意事项】)。

依据年龄范围,体重制定氨己烯酸口服溶液用散给药方案。肾功能不全患者需要调整剂量。

氨己烯酸口服溶液用散应按需要的监测时间化治疗没有帮助。

给药方法

如果使用氨己烯酸口服溶液用散进行治疗,医师应告知患儿看护人氨己烯酸口服溶液用散的配制和服用方法,确保患儿看护人理解如何配置和使用氨己烯酸口服溶液用散,并给予患儿正确日剂量。

氨己烯酸口服溶液用散可与食物同服或不与食物同服。

氨己烯酸口服溶液用散应溶于水后服用,建议使用经过校准的测量装置,量取和配置准确的剂量,不能使用洗勺和茶匙。

如果要停止使用氨己烯酸口服溶液用散,应逐渐减少剂量(参见【注意事项】)。

配制方法

将氨己烯酸口服溶液用散500mg/袋的包装袋内的内容物全部倒入一个干净的水杯中,按照每袋加入10ml涼水或室温水溶解完全,用3ml或10ml的用定量取药器进行量取服用。药物终浓度为50mg/ml。

表1描述了个体用药剂量制备所需氨己烯酸口服溶液用散袋数和加水量(ml),量溶后的终浓度为50mg/ml。

表1.个体用药剂量所需氨己烯酸口服溶液用散袋数和加水量

个体剂量 [mg] [每日两次]	氨己烯酸口服溶液用散 袋数	溶解所需 加水总量
0-500	1袋	10ml
501-1000	2袋	20ml
1001-1500	3袋	30ml

如果配制的溶液不是无色澄清(或者有颗粒)请丢弃,每次用药要现用现配,按正确剂量服药后,将剩余未用药液弃去,具体配制和服用方法(参见【使用说明书】)。

推荐剂量

初始剂量按50mg/kg/日分两次服用(25mg/kg每天两次);随后每隔3日可按照25mg/kg/日至500mg/kg/日向上调定,最大剂量为150mg/kg/日分两次服用(每日两次,每次75mg/kg)(参见【注意事项】)。

表2提供了复溶后的终浓度为50mg/ml溶液的给药剂量表,不同体重的婴幼儿应按个人对应剂量服用。

表2.婴幼儿给药剂量表

体重 (kg)	初始剂量 50mg/kg/日	最大剂量 150mg/kg/日
3	1.5ml一日两次	4.5ml一日两次
4	2ml一日两次	6ml一日两次
5	2.5ml一日两次	7.5ml一日两次
6	3ml一日两次	9ml一日两次
7	3.5ml一日两次	10.5ml一日两次
8	4ml一日两次	12ml一日两次
9	4.5ml一日两次	13.5ml一日两次
10	5ml一日两次	15ml一日两次
11	5.5ml一日两次	16.5ml一日两次
12	6ml一日两次	18ml一日两次
13	6.5ml一日两次	19.5ml一日两次
14	7ml一日两次	21ml一日两次
15	7.5ml一日两次	22.5ml一日两次
16	8ml一日两次	24ml一日两次

婴儿痉挛症患者,氨己烯酸治疗2周到4周内未观察到明显的临床疗效,应该停止用药,若早于2周到4周,医师根据临床判断治疗明显失效,应停止本品治疗(参见【注意事项】)。

婴儿痉挛症患者对照临床研究表明,氨己烯酸停药应逐渐减量,建议每隔3到4天以25mg/kg/日到50mg/kg/日逐渐减少日剂量直至停药(参见【注意事项】)。

肾功能不全婴幼儿患者:

氨己烯酸主要经过肾脏消除。

如何在肾功能不全的婴幼儿患者中调整剂量尚无数据。

透析对氨己烯酸清除作用的影响尚未进行充分研究(参见【药代动力学】)。

【不良反应】

以下为说明书中严重的及其他重要的不良反应(参见【注意事项】):

- 永久性视力损伤
- 婴儿脑共振成像(MRI)异常
- 神经毒性
- 自杀行为和意念
- 抗癫痫药(AEDs)的撤药综合征
- 狂血症
- 嗜睡和疲劳
- 周围神经病变
- 体重增加
- 水肿

临床试验信息

因为临床试验是在各种不同的条件下进行的,所以在药物临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物的临床试验中的不良反应发生率进行比较,也不能反映实际的发生率。

来自美国和大部分非美国的4,079名氨己烯酸治疗患者的临床研究显示,给予氨己烯酸并联合其他AEDs相关的最常见(≥5%)不良反应为头痛、嗜睡、疲劳、头晕、惊厥、鼻咽炎、体重增加、上呼吸道感染、视野缺损、抑郁、震颤、眼球震颤、恶心、腹泻、记忆障碍、失眠、烦躁不安、协同异常、视力模糊、复视、呕吐、流感、发热和皮疹。

与停用氨己烯酸有关最常见的不良反应(≥1%的患者)是惊厥和抑郁。

婴儿痉挛患者中,与停用氨己烯酸有关最常见的不良反应(≥1%的患者)为感染、癫痫持续状态、发育性协调障碍、肌张力障碍、肌张力减退、肌张力亢进、体重增加和失眠。

婴儿痉挛症

在一项随机、安慰剂对照研究中,进行为期5天的双盲治疗期(n=40),不良反应发生率≥5%,且氨己烯酸组发生率高于安慰剂组的不良反应包括:嗜睡(氨己烯酸45%,安慰剂30%)、支气管炎(氨己烯酸30%,安慰剂15%),耳部感染(氨己烯酸10%,安慰剂5%)和急性中耳炎(氨己烯酸10%,安慰剂0%)。

在低剂量(18至36mg/kg/日)与高剂量(100至148mg/kg/日)氨己烯酸的剂量效应研究中,未观察到剂量与不良反应发生率之间的明确相关性。表3总结了不良反应发生率(任一剂量组≥5%)。

表3.婴儿痉挛症患者的安慰剂对照试验的不良反应总结

身体系统 不良反应	氨己烯酸 低剂量 [N=114] %	氨己烯酸 高剂量 [N=108] %
视力障碍 (除视野和视力变化外)		
斜视	5	5
结膜炎	5	2
胃肠道紊乱		
呕吐	14	20
便秘	14	12
腹泻	13	12
一般疾病		
发烧	29	19
感染		
上呼吸道感染	51	46
中耳炎	44	30
病毒性感染	20	19
肺炎	13	11
念珠菌感染	8	3
耳部感染	7	14
病毒性鼻炎	6	5
鼻窦炎	5	9
尿路感染	5	6
流感	5	3
喉炎	5	1
代谢和营养障碍		
食欲减退	9	7
神经系统紊乱		
镇静	19	17
嗜睡	17	19
癫痫持续状态	6	4
昏睡	5	7
惊厥	4	7
肌张力减退	4	6
精神疾病		
易怒	16	23
失眠	10	12
呼吸系统障碍		
鼻塞	13	4
咳嗽	3	8
皮肤和皮下组织疾病		
皮疹		8

上市后信息

在批准氨己烯酸上市后还报告了以下不良反应,这些不良反应是由数量不确定人群自愿报告的;因此无法可靠的估计其发生率或建立与药物暴露的因果关系。不良反应按照系统器官进行分类。

出生缺陷:先天性心脏缺陷、先天性肾积水、先天性血管瘤、先天性肾积水、先天性男性生殖器畸形、先天性口腔畸形、先天性腭裂缺深管或浪、牙颌面畸形、畸形、胎儿抗惊厥综合征、错构瘤、髋关节发育不良、肢体畸形、截肢缺陷、低位耳、肾发育不良、色素性视网膜炎、脐外乳头、畸形足。

听力损伤:耳聋

内分泌紊乱:性发育延迟

胃肠道功能紊乱:胃肠道出血、食管炎

一般疾病:发育迟缓、面部水肿、恶性高热、多器官衰竭

肝胆疾病:胆汁淤积

神经系统紊乱:肌张力障碍、脑病、张力亢进、张力减退、肌肉痉挛、肌阵挛、视神经炎、运动障碍

精神疾病:急性精神病、冷漠、遗妄、轻度躁狂、新生儿躁动、精神障碍

呼吸系统疾病:咽喉水肿、肺栓塞、呼吸衰竭、咽喉

皮肤和皮下组织疾病:血管性水肿、斑丘疹、瘙痒症、史蒂文斯 - 约翰逊综合征(SJS)、中毒性表皮坏死松解症(TEN)、脱发

【禁　忌】

无。

【注意事项】

1. 永久性视力损伤

氨己烯酸会引起永久性视力损伤,因为存在这种风险,当患者获得可观察到的症状获益时,应定期评估患者的应有持续治疗的需要。

根据成人研究,30%或更多氨己烯酸服用患者会患有双侧向心视野缺窄,严重程度从轻微至重度不等。严重病例可表现为管状视野,视力10度以内,这些可能导致残疾。在某些情况下,氨己烯酸会损伤中央视网膜,降低视力。患者看护人在患者严重视力损伤之前可能不能发现由氨己烯酸引起的视力损伤症状。视力损伤程度较轻时,通常被患者看护人忽略,但此时对眼动能仍能产生不利影响。

由于对婴幼儿和儿童的视力很难进行评估,因此这些患者的视力损伤发生率和程度尚不明确。出于这个原因,对该风险的理解主要基于成人的经验。不排除由氨己烯酸引起的视力损伤,与成人相比,在婴幼儿和儿童可能更加常见,更加严重或者更严重的功能影响。

氨己烯酸引起的视力损伤是不可预测的,可能在治疗开始的数周内或者更早发生,也可能会在开始治疗后的任何时间发生,甚至数月或数年后。

视力损伤的风险随剂量和累计暴露量的增加而增加,但免于视力损伤的氨己烯酸的剂量或暴露量尚不明确。

婴儿痉挛症患者氨己烯酸治疗2-4周内没有明显的临床疗效应停止治疗,若早于2-4周医师根据临床证明该药治疗失败,应停止氨己烯酸治疗(参见【用法用量】)。

除非治疗的潜在获益明显超过潜在风险,否则氨己烯酸不应用于患有其他类型的不可逆性视力损伤或具有高风险的患者。其他类型不可逆性视力损伤与氨己烯酸引起的视力损伤的相互作用尚未进行研究,但其作用可能是不利的。

氨己烯酸不应与其他可产生严重不良反应(如视网膜病变或者青光眼)相关的药物联合使用,除非潜在获益明显超过潜在风险。

眼科监测

婴儿应进行眼科检查,并且有能对视网膜进行扩张式测接检眼镜法检查的眼科专业人员进行眼科监测。由于对婴幼儿的眼科检查很困难,因此视力损伤可能直到较严重时才能被发现。对于接受氨己烯酸治疗的患者,建议在基线(不迟于氨己烯酸开始治疗后4周),治疗期间至少每3个月检测一次,以及停止治疗后的3至6个月进行视力评估。诊断方法应该针对患者和临床情况进行个体化检测。

对于能够配合的儿童患者,推荐使用视野检查法,最好通过自动阈值视野检查,其它检查还包括电生理学(例如视网膜电图[ERG]),视网膜成像(例如光学相干断层扫描[OCT]和/或适合于患者的其他方法。对于无法接受视野检测的患者,可能断临床判断终止治疗,并进行适当的患者咨询和建议。由于眼科监测结果的可变性,结果的解读很困难,如果结果异常或无法解释,建议重新评估。建议在治疗的前几周多次评估以确定是否以及应多大程度上获得可靠的结果,并指导患者选择适当的检查进行监测。

氨己烯酸引起的视力损伤,其发生和发展是不可预测的,在评估期间有可能突然发生或恶化。一旦检测到氨己烯酸导致的视力损伤,该损伤是不可逆的,可以预期,即使进行频繁监测,一些患者仍会发展为严重的视力损伤。如果引起视力损伤,评估获益风险,并考虑停药。尽管停用氨己烯酸,视力损伤也可能会恶化。

2. 婴儿脑共振成像(MRI)异常

部分使用氨己烯酸治疗的患者观察到异常的MRI信号变化,表现为T2信号升高,弥散受限,呈对称性分布,累积丘脑、基底神经节、脑干和小脑。

在一项婴儿痉挛症的回顾性流行病学研究中(205例),接受氨己烯酸治疗的患者MRI信号变化为22%。其他治疗方法的患者为4%。根据上市后经验和已发表的文献报道,这些变化通常随着治疗的停止而消失。少数患者尽管继续使用,病变仍会消退,据报道,一些婴儿同时出现行为异常,但并没有建立因果关系,并且潜在的长期临床后遗症尚未进行充分研究。

在妊娠晚期以及新生和幼年发育期间暴露于氨己烯酸的大鼠中观察到神经毒性(脑组织病理学和神经行为异常),并且在暴露于氨己烯酸的幼年发育期的大中观察到脑组织病理学变化,但这些发现与氨己烯酸治疗婴儿痉挛症的婴儿的发育神经之间的关系尚不清楚。

在6岁及更小年龄患者中观察到的特定模式信号变化在年龄较大的儿童和成人中没有观察。在对3岁及以上难治性复杂部分性癫痫患者(N=656)的前瞻性临床试验中获得的MRI图像进行了盲法测评,氨己烯酸治疗组和安慰剂对照组在MRI信号变化的解剖分布或发生率并未观察到差异,在上市后的使用中,有报道称6岁及更小年龄的患者在进行难治性复杂部分性癫痫治疗时出现MRI变化。

3. 神经毒性

有报道称,在使用氨己烯酸治疗的婴儿痉挛症的婴儿产松中存在脑萎肉水肿(ME)。部分使用氨己烯酸治疗的患者观察到异常的MRI信号变化,表现为T2信号升高,弥散受限,呈对称性分布,累积丘脑、基底神经节、脑干和小脑。对成年癫痫患者使用氨己烯酸对MRI和体感诱发电位(EP)影响的研究显示没有明显的异常。

成年和幼儿大鼠,成年小鼠、大、猴给予氨己烯酸后,脑自质来中观察到空泡化,表现为形成和髓鞘外层分离,这种病变被称为髓鞘内水肿(IME),在给予人类治疗剂量范围内的动物中可见,在啮齿类动物或大鼠或无长期响剂量,在大鼠和大中,脑自质空泡化在停药后可逆,但在大鼠中,在先前观察到空泡形成的脑区域中可见包括轴突肿胀/退化、矿化和神经胶质增生等病理变化,成年动物中的空泡化与MRI的改变以及视觉和体感诱发电位(EP)的改变有关。

大鼠于新生期和幼年期给予氨己烯酸,脑灰质(包括丘脑、中脑、深小脑核、黑质、海马和前脑)出现空泡样变化,这被认为与给药的成年动物观察到的IME不同。在给予氨己烯酸的大鼠脑中还发现髓鞘形成减少和少突胶质细胞损伤,在出生后早期暴露于氨己烯酸后,一些脑区出现细胞凋亡增加。幼年大鼠给予氨己烯酸后,还观察到长期的神经行为异常(惊厥、神经运动障碍、学习障碍),幼龄大鼠予氨己烯酸后,脑灰质(包括隔核、海马、下丘脑、丘脑、小脑和苍白球)出现空洞样变化。在幼龄大中未评估氨己烯酸对神经行为的影响,幼动物产生这些影响的剂量低于成年动物产生神经毒性的剂量,并且其氨己烯酸血浆浓度显著低于临床上在婴幼儿和儿童中所达到的浓度。

在一项已发表的试验中,幼龄大鼠于在出生后第5-7天腹腔注射氨己烯酸200、400mg/kg/日后,可诱导大脑凋亡性神经变性。

雌性大鼠于妊娠期和哺乳期给予低于临床使用剂量,可导致成熟子代海马空洞化和惊厥。

4. 自杀行为和意念

抗癫痫药物(AEDs),包括氨己烯酸,会增加因任何适应证而接受治药物的患者产生自杀意念和行为的风险。接受AEDs治疗的患者应监测抑郁、自杀想法或行为的出现和恶化,以及任何异常的情绪和行为变化。

5. AEDs的撤药综合征

和所有的AEDs一样,氨己烯酸应该逐渐停药。但是,如果因严重不良事件需要停药,可考虑快速停药。应告知患者看护人不要突然中断氨己烯酸治疗。

在一项针对婴儿痉挛患者的对照临床研究中,氨己烯酸通过每3至4天降低25至50mg/kg的日剂量而逐渐减量。

6. 狂血症

在北美成年人的对照临床试验研究中,氨己烯酸相中6%(16/280),安慰剂相中2%(3/188)出现狂血的不良事件和/或达到潜在临床重要血液学变化标准,包括血红蛋白、红细胞比容和/或红细胞指数。在美国对照试验中,氨己烯酸相和安慰剂相的血红蛋白平均下降约3%和0%。氨己烯酸组患者平均血细胞比容下降约1%,安慰剂组平均增加约1%。

在成人和儿童癫痫患者的对照和开放标签临床试验中,3名接受氨己烯酸的患者(0.06%,3/4,855)由于贫血停止治疗,2名接受氨己烯酸的患者出现不明原因的血红蛋白下降至8g/dl以下和/或红细胞比容低于24%。

7. 嗜睡和疲劳

氨己烯酸会引起嗜睡和疲劳。

来自再项氨己烯酸成人对照临床试验的汇总数据显示,氨己烯酸组中24%的患者(54/222)出现嗜睡,而安慰剂组中有10%(14/135)出现这种情况,类似的研究显示,氨己烯酸组中28%的患者出现疲劳,而安慰剂组中有15%(20/135)出现疲劳。氨己烯酸组约1%因嗜睡中止临床试验,近1%因疲劳而停药。

来自儿童患者的三项氨己烯酸对照试验的汇总数据显示,氨己烯酸组中6%(10/165)的患者出现嗜睡,而安慰剂组中5%(5/104)的患者出现这种情况。类似的研究显示,氨己烯酸组中10%(17/165)出现疲劳,而安慰剂组中为7%(7/104)。氨己烯酸组没有出现因为嗜睡和疲劳停止临床试验。

8. 周围神经病变

氨己烯酸会引起成人周围神经病变的症状,儿童临床试验的目的不是为了评估周围神经病变的症状,但基于来自儿童对照研究的汇总数据观察到,儿童氨己烯酸组和安慰剂组发生率似乎相当。在一组比美对照和对照的安慰剂研究中,4.2%(19/457)服用氨己烯酸的患者出现周围神经病变的体征和/或症状,在北美安慰剂对照癫痫试验亚组中,出现周围神经病变的体征和/或症状的患者氨己烯酸组为1.4%(4/280),安慰剂组为0(0/188)。周围神经病变的早期临床表现包括,一些组合症状,脚趾或足部麻木或刺痛症状,下肢运痛振动觉减弱或位置感觉减退或肢体无力或肌腱反射性刺激性放松,从脚踝开始,开发项目中的临床研究不是为系统地研究周围神经病变而设计的,也不包括神经传导研究,定量感觉测试或皮肤或神经活检。没有足够的证据来确定这些体征和症状的发展是否与氨己烯酸治疗的持续时间,累积剂量有关,或者在停用氨己烯酸后周围神经病变是否完全可逆的。

9. 体重增加

氨己烯酸会导致成人和儿童患者体重增加。

从成人随机对照临床试验汇总的数据发现,氨己烯酸组中约17%(77/443)的患者,安慰剂组中约8%(22/275)的患者,体重增加了≥7%的基线体重。在这些相同的试验中,氨己烯酸组患者的平均体重变化为3.5kg,而安慰剂组患者为1.6kg。

难治性复杂部分性癫痫的儿童患者随机对照试验数据显示,氨己烯酸组47%(77/163)的患者和安慰剂组19%(19/102)的患者,体重增加≥7%基线体重。

在所有癫痫临床试验中,氨己烯酸组约0.6%(31/4,855)的患者因体重增加而停药。氨己烯酸对体重增加的长期影响尚不清楚,体重增加与水肿的发生无关。

10. 水肿

氨己烯酸会引起成年人水肿,儿童临床试验并不是为了评估水肿而设计,但基于儿童对照临床研究的数据观察到,氨己烯酸组和安慰剂组的水肿发生率基本相似。

对照试验的汇总数据显示,氨己烯酸组与安慰剂组相比,外周水肿(氨己烯酸组2%,安慰剂组1%)和水肿(氨己烯酸组1%,安慰剂组0%)风险增加。在这些研究中,氨己烯酸组1名患者因水肿和不良反应停止试验,安慰剂组患者无人停药。在成人中,水肿与心血管不良事件如高血压或充血性心力衰竭之间没有明显的相关性。水肿与提示肾或肝功能减退的检验变化无关。

[孕妇及哺乳期妇女用药]

妊娠

没有足够的数据说明孕妇使用氨己烯酸对发育有风险。来自病例报告和队列研究的有限数据与孕妇使用氨己烯酸有关,间未确定重大出生缺陷、流产或不良母婴结局的风险与药物相关。然而,根据动物数据,孕妇暴露于氨己烯酸可能会对胎儿造成伤害。

当给予怀孕的动物数据已揭露时,在临床相关剂量下产生发育毒性,包括胎儿畸形的增加、后代神经行为影响和神经组织病理学影响。此外,暴露于氨己烯酸的出生后大鼠观察到神经发育毒性,该阶段对应于人类妊娠晚期发育阶段。

在美国一般人群中,据估计在临床确诊的妊娠中,主要出生缺陷和流产的背景风险分别为2-4%和15-20%。特定人群的出生缺陷和流产的背景风险是未知的。

哺乳期妇女

氨己烯酸从母乳中分泌。氨己烯酸对母乳喂养的婴儿和母乳分泌的影响尚不清楚。由于氨己烯酸可能引起哺乳婴儿严重的不良反应,因此不建议母乳喂养。如果母乳喂养的婴儿暴露于氨己烯酸,观察任何潜在的不良反应。

[儿童用药]

氨己烯酸单药治疗1个月至2岁儿童痉挛症患者的安全性和有效性已确立(参见【用法用量】)。

氨己烯酸单药治疗1月以下儿童痉挛症患者的安全有效性尚未确立。

通过加拿大儿童癫痫网络(CPEN)研究氨己烯酸在婴儿痉挛症患者发展结果的事后分析评估了婴儿痉挛症疗的持续时间,该分析表明,持续6个月的氨己烯酸足以治疗婴儿痉挛。然而,医师必须根据他们的临床判断来确定最适合的治疗周期。

在服用氨己烯酸的婴儿中观察到异常的MRI信号变化和脑萎肉水肿(参见【注意事项】)。

[老年用药]

氨己烯酸的临床研究中没有包括足够数量的65岁及以上的老年患者,无法确定他们与年轻人是否反应不同。

已知氨己烯酸主要由肾脏排出,肾功能受损患者对该药物产生毒性反应的风险可能更大,由于老年患者更有可能肾功能下降,剂量的选择应谨慎,监测肾功能可能是有用的。

肌酐清除率<50mL/min的老年人(≥65岁)单次口服氨己烯酸1.5g,5例患者中4例出现中至重度的镇静和神志不清,持续5天。健康老年人(≥65岁)的氨己烯酸清除率比健康年轻男性低36%。应考虑调整剂量或给药频率。这样的病人可能对较低的维持剂量有反应。

其他报告的临床经验并没有发现老年患者和年轻患者之间的反应差异。

[药物相互作用]

抗癫痫药

苯妥英

经常苯妥英通常不需要调整剂量,但由于氨己烯酸可导致一定程度上的苯妥英血药浓度降低,根据临床指征可考虑调整苯妥英的剂量(参见【药代动力学】)。

氨己烯酸可增加氟硫西泮的C_{max},导致氟硫西泮相关不良反应增加(参见【药代动力学】)。

其他AEDs

氨己烯酸与苯巴比妥或丙戊酸钠之间没有临床显著的药代动力学上的相互作用。基于群体药代动力学,卡马西平、氯氮卓、扑米酮和丙戊酸钠可能对氨己烯酸的血浆浓度没有影响(参见【药代动力学】)。

口服避孕药

氨己烯酸不太可能影响类固醇口服避孕药的疗效。

实验室检查中的相互作用

在90%的患者中,氨己烯酸会降低血浆中丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)的活性,甚至在一些患者中无法检测到这些酶。氨己烯酸对ALT和AST活性的抑制可能阻止这些标记物的功能,特别是通过ALT来检测罕见肝损伤。

氨己烯酸可能会增加尿液中的氨基酸含量,而导致某些罕见遗传代谢疾病(如α-氨基酸尿)的假阳性结果。

[药物过量]

症状和体征

在临床试验和上市后监测期间已报告确认和/或疑似氨己烯酸过量,但没有因氨己烯酸药物过量导致的死亡事件,据报道,氨己烯酸摄入量为3 g至90 g,但大多数在7.5 g至30 g之间,将近一半的病例涉及多种药物摄入,包括卡马西平、巴比妥类、苯二氮卓类、拉莫三嗪、丙戊酸、对乙酰氨基酚和/或氯苯那敏。

大多数患者在氨己烯酸服用过量时会出现昏迷、意识不清和/或困倦症状。其他报道的较少见症状包括敏感、精神病、呼吸暂停或呼吸抑制、心动过缓、激动、易怒、精神错乱、头痛、低血压、视力异常、癫痫发作增加活动、癫痫持续状态和语言障碍,这些症状可通过支持性治疗而缓解。

处理

对于氨己烯酸过量和没有特定的解毒剂,应采用标准措施清除摄入的药物,包括通过催吐或洗胃清除,并采取支持性治疗,包括监测生命体征和观察患者的临床状况。

任何外科干预,活性炭对氨己烯酸没有显著吸附作用。

血液透析治疗氨己烯酸过量的效果尚不清楚。在给予治疗剂量的氨己烯酸的肾功能衰竭患者的个别病例报道中,血液透析使氨己烯酸血浆浓度降低了40%至60%。

[药理毒理]

药理作用

氨己烯酸抗癫痫作用的确切机制尚不清楚,但被认为其作为γ-氨基丁酸转氨酶(GABA-T)(该酶负责抑制性神经递质GABA的代谢)的不可逆抑制的作用基础。抑制GABA-T导致中枢神经系统中GABA水平升高。

氨己烯酸的血浆浓度和疗效之间未建立起直接的相关性。药物作用的持续时间被认为取决于酶再合成速率,而非药物从体循环中消除的速率。

毒理研究

遗传毒性

氨己烯酸Ames试验、体外CHO/HGPRT哺乳动物细胞正向基因突变试验、体外大鼠淋巴细胞染色体畸变试验和小鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

大鼠经口给予氨己烯酸剂量达150mg/kg/日(以mg/m²计,低于婴儿痉享最大推荐剂量150mg/kg/日),未见对雄性或雌性生育力的不良影响。

妊娠免于致畸发生期经口给予氨己烯酸50-200mg/kg,子代畸形(脑裂)和胚胎-胎仔死亡发生率增加,这些结果在两项独立的试验中观察到。兔妊娠-胎仔发育的无不良影响剂量为100mg/kg,妊娠大鼠于器官发育发生期经口给予氨己烯酸50、100、150mg/kg,导致胎仔体重下降及解剖学发异发生率增加,大鼠胚胎-胎仔发育的无不良影响剂量(50mg/kg)低于婴儿痉享最大推荐剂量150mg/kg/日(以mg/m²计),一项已发表的试验中,怀基因小鼠子器官发生期(妊娠第7、8、9、10、11或12天)单次腹腔注射给予氨己烯酸300或450mg/kg,在两个剂量下均可见胎仔畸形增加(包括脑裂)。

大鼠于妊娠晚期至离乳期经口给予氨己烯酸50、100、150mg/kg,子代出现长期神经组织病理学异常(海马空泡化)和神经行为异常(惊厥),未确定大鼠神经发育期的无影响剂量,低剂量(50mg/kg)低于婴儿痉享最大推荐剂量150mg/kg/日(以mg/m²计)。

致癌性

小鼠18个月或大鼠2年采用掺食法给予氨己烯酸,最高剂量均为150mg/kg/日,未见致癌作用,以mg/m²计,该剂量低于婴儿痉享最大推荐剂量150mg/kg/日。

幼龄动物毒性

幼龄大鼠于断生期及幼年期(4-65日龄)经口给予氨己烯酸5、15、50mg/kg,产生神经行为异常(惊厥、神经运动障碍、学习缺陷)和神经组织病理学异常(海空洞化、髓鞘形成减少和视网膜发育不良),请常认为在大鼠发育方面大鼠出生后早期对应于人类妊娠晚期,幼龄大鼠神经发育毒性的无影响剂量(5mg/kg)以氨己烯酸血浆暴露量(AUC)计,显著低于儿童患者推荐剂量。

幼龄关于幼年发育期(22-112日龄)经口给予氨己烯酸30、100mg/kg,产生神经组织病理学异常(脑灰质空泡化),未评估氨己烯酸对幼龄大的神经行为影响,未确定幼龄大神经组织病理学变化的无影响剂量,低剂量(30mg/kg)以血浆暴露量计,低于儿童患者推荐剂量150mg/kg/日(以mg/m²计)。

致癌性

小鼠18个月或大鼠2年采用掺食法给予氨己烯酸,最高剂量均为150mg/kg/日,未见致癌作用,以mg/m²计,该剂量低于婴儿痉享最大推荐剂量150mg/kg/日。

使用说明书

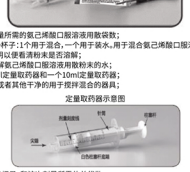
氨己烯酸口服溶液用散

在您的孩子开始服用氨己烯酸口服溶液用散之前,请仔细阅读本使用说明。本使用说明不能代替与医师进行论您孩子的医疗状况或治疗方案。如果您有任何关于孩子用药剂量或如何配制的问题,请咨询医师。

管装与注意事项:

- 氨己烯酸口服溶液用散为袋装。
- 每袋含有500mg氨己烯酸口服溶液用散粉末。
- **氨己烯酸口服溶液用散只能用水来稀释配制,该水可以是涼水或室温水。**
- 您的医师会告诉您:
  - ✓ 每次剂量需要多少袋氨己烯酸口服溶液用散
  - ✓ 配制1次所需氨己烯酸口服溶液用散需要加放多少毫升(ml)水。
  - ✓ 每次给药剂量需要多少毫升(ml)的该粉末的水的溶液
- 氨己烯酸口服溶液用散溶解后应立即服用。
- 使用定量取药器,测量并给出正确的剂量。不要用家用茶匙或大汤匙。

配制1次剂量的氨己烯酸口服溶液用散溶液所需要的工具:



步骤1:取1个空杯子,和该次剂量所需的总袋数。

步骤2:在打开包装之前,轻弹包装袋将所有粉末置于在袋子底部。

步骤3:用剪刀沿着虚线剪开氨己烯酸口服溶液用散包装袋。

步骤4:将氨己烯酸口服溶液用散包装袋中的内容物全部倒入一个洁净的空杯子中(参见图A)。重复2至4步骤将1次剂量所需的所有氨己烯酸口服溶液用散包装袋打开并倒入杯中。

图A

步骤5:取装2个杯子并倒入一半量的水(参见图B)。**不要**将氨己烯酸口服溶液用散与水以外的其他物质混合。

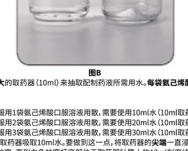
图B

- 使用**较大的**取药器(10ml)来抽取配制的液所需用水。**每袋氨己烯酸口服溶液用散需要10ml水。**

例如:

- ✓ 如果服用1袋氨己烯酸口服溶液用散,需要使用10ml水(10ml取药器吸取一次)
- ✓ 如果服用2袋氨己烯酸口服溶液用散,需要使用20ml水(10ml取药器吸取两次)
- ✓ 如果服用3袋氨己烯酸口服溶液用散,需要使用30ml水(10ml取药器吸取三次)

步骤6:用10ml取药器吸取10ml水,**要做到这一点,**将取药器的**尖端**一直浸入杯中的水中。然后向上拉动柱塞,直到白色柱塞杆底部位于取药器针筒上的10ml刻度线处(参见图C)。



图C

- 如果在吸水后看到取药器中有气泡,请轻动取药器,使尖端朝上(参见图D)。气泡将移动到取药器的顶部,将柱塞杆向后拉,然后轻轻地将其推回以除去气泡。微小的气泡是正常的。

图D

步骤7:检查取药器,确保它注满水达到在10ml刻度线处(参见图E)。

图E

步骤8:取装有所需剂量氨己烯酸口服溶液用散的杯子。

步骤9:将装满10 ml水的取药器尖端插下放在氨己烯酸口服溶液用散粉末上方。

步骤10:缓慢推动该取药器的柱塞杆,将取药器中的水直接注入含有氨己烯酸口服溶液用散粉末的杯中(参见图F)。

图F

重复步骤6到步骤10,直到杯中的1次剂量的氨己烯酸口服溶液用散粉末所需的水全部加完。

步骤11:用小勺或其他干净的器具搅拌药液直至溶液澄清(参见图G)。这意味着所有粉末都溶解,可供服