

核准日期：2024 年 01 月 09 日

亿一平®

核准日期：2024 年 02 月 26 日

## 二氮嗪口服混悬液说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用。



### 【药品名称】

通用名称：二氮嗪口服混悬液

英文名称：Diazoxide Oral Suspension

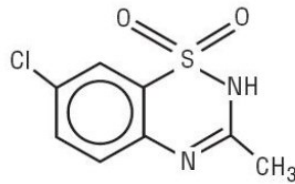
汉语拼音：Erdanqin Koufu Hunxuanye

### 【成份】

本品活性成份为二氮嗪。

化学名称：7-氯-3-甲基-2H-1,2,4-苯并噻二嗪 1,1-二氧化物。

化学结构式：



分子式：C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

分子量：230.7

辅料：山梨醇、泊洛沙姆 188、硅酸镁铝、羧甲纤维素钠、丙二醇、乙醇（58mg/ml）、苯甲酸钠、羟苯甲酯、羟苯丙酯、巧克力香精、薄荷香精、盐酸或氢氧化钠、纯化水。

### 【性 状】

本品为白色至淡棕红色的混悬液；味甜，略苦。

### 【适应症】

用于治疗先天性高胰岛素性低血糖血症。

### 【规 格】

30ml:1.5g

### 【用法用量】

用前摇匀。当使用二氮嗪治疗时，患者应密切临床观察。应仔细监测临床反

应和血糖水平，直到患者病情稳定在令人满意的状态为止；在大多数情况下，几天内就可以完成。如果使用二氮嗪两到三周后没有效果，应停止使用。

二氮嗪剂量必须根据低血糖状况的严重性和血糖水平以及病人的临床指征进行个性化用药，以获得理想的临床及实验室效果的最小用量为佳，应特别注意确保婴幼儿剂量的准确性。用配套刻度滴管量取二氮嗪口服混悬液，滴管可量取 10mg，20mg，30mg，40mg 和 50mg 剂量。

### **成人和儿童：**

通常日用量为 3~8mg/kg，分 2 次或 3 次服用，每次间隔 8 或 12 小时。在特殊情况下，难治性低血糖患者可能需要更高的剂量。通常，合适的起始剂量应为每日 3mg/kg，分 3 次服用，每次间隔 8 小时。因此，成人平均应接受的起始剂量为约每日 200mg。

### **婴儿与新生儿：**

通常日用量为 8~15mg/kg，分 2 次或 3 次服用，每次间隔 8 或 12 小时。合适的起始剂量应为每日 10mg/kg，分 3 次服用，每次间隔 8 小时。

### **肝肾功能不全患者用药**

由于肾功能受损患者的二氮嗪代谢半衰期延长，应考虑减少剂量。该类患者应该做血清电解质水平检查。

### **【不良反应】据国外文献报道**

#### **频繁和严重的不良反应：**

水钠潴留在婴幼儿和成人中是最常见的，可使心脏储备功能受损的患者出现充血性心力衰竭。利尿剂治疗可减轻症状。（参见【药物相互作用】）

#### **罕见但严重的不良反应：**

糖尿病酮症酸中毒和高渗性非酮症性昏迷可能发展很快。如果处置及时，采用胰岛素并恢复液体和电解质平衡的常规治疗，通常是有效的。鉴于二氮嗪的半衰期长，需长期监测用药。（参见【药物过量】）

#### **其他常见的不良反应：**

胎毛型多毛症，主要在前额、背部和四肢，多见于儿童和妇女，可能在外观上不能接受，停药后消失。

胃肠不耐受，可能包括厌食、恶心、呕吐、腹痛、肠梗阻、腹泻、短暂味觉

丧失。

心动过速、心悸、血清尿酸水平升高，也可伴发皮疹、头痛、虚弱和不适。

血小板减少症（伴有或未伴有紫癜）可能需要停止用药。中性粒细胞减少症是短暂性的，与感染的易感性增加无关，通常不需要停止用药。

高血糖或糖尿可能需要减少剂量，以避免进展到酮症酸中毒或高渗透性昏迷。

#### **已观察到的其他不良反应：**

心血管系统：同时服用噻嗪类利尿剂，偶有发生的低血压可能会加重。已经注意到一些没有明显解释的短暂性高血压的病例。胸痛的报道很少，在新生儿和婴儿中肺动脉高压已有报道。

血液系统：嗜酸性粒细胞增多症、血红蛋白/红细胞压积降低、出血过多及IgG 减少。

肝肾：谷草转氨酶、碱性磷酸酶增加、氮质血症、肌酐清除率降低、可逆肾病综合征、尿量减少、血尿、蛋白尿。

神经系统：焦虑、头晕、失眠、多神经炎、感觉异常、瘙痒、锥体外系体征。

眼科：暂时性白内障、结膜下出血、环状暗点、视力模糊、复视、流泪。

骨骼及皮肤：念珠菌性皮炎、疱疹、骨龄提前、头皮毛发脱落。

全身性：发热、淋巴结病。

其他：痛风、急性胰腺炎/胰腺坏死、溢乳、乳房肿块增大。

#### **【禁忌】**

禁止用于功能性低血糖症。该药不能应用于对二氮嗪或其他噻嗪类过敏的患者，除非潜在的获益超过可能的风险。

#### **【注意事项】**

##### **警告**

##### **1. 体液潴留**

二氮嗪的抗利尿特性可能导致显著的体液潴留，在心脏储备受损的患者中，可能会导致充血性心力衰竭。利尿剂常规治疗可减轻体液潴留。

##### **2. 合并用药**

应该注意的是，同时使用的噻嗪类可以加强二氮嗪的高血糖和高尿酸作用。（参见【药物相互作用】和【药理毒理】）。

### 3. 药物过量

已有报道在并发症期间，使用推荐剂量的二氮嗪治疗的患者出现了酮症酸中毒和高渗性非酮症性昏迷。及时发现和治疗是非常关键的（见【药物过量】），由于长达 30 小时的药物半衰期，急性发作后需要长时间监测。对病人进行仔细的教育，使他们了解监测尿液中葡萄糖和酮体的必要性，并及时向医生报告异常的发现和异常的症状，可减少这些严重事件的发生。

### 4. 短暂性白内障

在 1 例婴儿中，短暂性白内障与高渗性昏迷有关，在纠正高渗性后消退。在一些每天接受静脉或口服二氮嗪的动物中，观察到了白内障。

### 5. 异常面部特征

据报道，同一诊所中 4 名患有高胰岛素性低血糖血症的儿童经二氮嗪长期治疗（>4 年）后出现异常面部特征。

### 6. 肺动脉高血压

已有上市后报道，使用二氮嗪治疗的婴儿和新生儿发生了肺动脉高血压，停药后可逆。监测患者，尤其是有肺动脉高压和呼吸窘迫风险的患者，如怀疑有肺动脉高压，应停止使用二氮嗪。

## 注意事项

### 1. 通用

本品治疗应在密切的临床监督下展开，仔细监测血糖和临床反应，直至患者病情稳定。这通常需要几天。如果在两到三周内仍然无效，应停止用药。

长期治疗需要对尿液中糖和酮的含量进行定期监测（尤其是在心理压力较大的情况下），并及时向医生报告任何异常情况。此外，医生应定期监测血糖水平，以确定和调整用药剂量。

应该熟知二氮嗪对造血系统和血清尿酸水平的影响；若是有高尿酸血症或痛风病史的患者，后者应给予特别考虑。

我们有观察到，在一些患者中，服用口服混悬液制剂的患者比服用本品的胶囊制剂的患者血药水平更高。如果从一种制剂变为另一种制剂，应根据患者的个人需要调整剂量。

由于肾功能受损患者对二氮嗪的半衰期延长，应考虑减少剂量。这些患者应

该作血清电解质水平检查。

本品可以增强其他药物的抗高血压作用，在与降压药同时使用时应考虑这一点。

由于药物会与蛋白质结合，当同时服用本品与香豆素或其衍生物（抗凝剂）时，可能需要降低抗凝剂的剂量，尽管没有报道过抗凝效果的证据。此外，本品可能会从白蛋白中置换出胆红素；在治疗胆红素升高的新生儿时这点尤为重要。

使用二氮嗪治疗的新生儿和幼儿中出现肺高血压有被报道。（见警告）

## **2.患者信息**

在使用本品治疗期间，建议患者定期咨询医生，并通过实验室检测定期监测其病情。另外，应该建议患者：

- 按照规定定期服药，不要跳过剂量，也不要服用额外剂量；
- 除非在医生的建议下，不要将此药与其他药物一起服用；
- 不允许其他任何人服用该药物；
- 遵循饮食指南；
- 及时报告任何不良反应（即尿频增加，易口渴，呼吸出现水果气味）；
- 报告怀孕或讨论怀孕计划。

## **实验室检查**

以下程序在病人监护过程中可能尤为重要（但并不包含所有情况）：血糖测定（建议定期服用二氮嗪口服治疗低血糖的患者检查，直至血糖稳定）；血液尿素氮（BUN）测定和肌酐清除率测定；血细胞比容测定；血小板计数测定；白细胞计数和白细胞分类计数；血清天冬氨酸氨基转移酶（AST）水平测定；血清尿酸水平测定；尿液中葡萄糖和酮的检测（在用二氮嗪治疗低血糖的患者中，对患者向医生报告的血清中糖和酮的半定量估计可以提供频繁且相对便宜的病情监测）。

## **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

### **妊娠**

由于目前还没有足够的数据显示当孕期服用该药时对胎儿的影响，故孕期的安全性尚未建立。当考虑使用本品时，适应症应限于上述针对成人的规定（参见【适应症】），孕期必须使用时，必须权衡对母亲的潜在获益和对胎儿可能的有

害影响。

**非致畸效应：**

二氮嗪能穿过胎盘屏障，并出现在脐带血中。婴儿出生前的母亲服用时，该药物可能导致胎儿或新生儿高胆红素血症、血小板减少症、碳水化合物代谢改变以及可能发生在成年人身上的其它副作用。

在妊娠的最后 19 到 60 天里，孕妇接受口服二氮嗪治疗时，婴儿中出现了脱发和多毛症。

**分娩（生产）：**

由于在生产期间静脉注射药物可能导致子宫收缩停止，而恢复生产可能需要使用催产剂，所以此时建议谨慎使用二氮嗪。

**哺乳：**

尚未获得关于二氮嗪是否通过母乳分泌的信息。由于很多药物可分泌到母乳中，并且二氮嗪对哺乳期婴儿可能有潜在的不良反应。应考量药物对母亲的重要性，再决定是停止哺乳还是停止用药。

**【儿童用药】**

见【用法用量】。

**【老年用药】**

尚不明确。

**【药物相互作用】**

由于二氮嗪与血清蛋白高度结合，它可能会取代其它与蛋白结合的物质（如胆红素或香豆素及其衍生物），从而导致这些物质的血药浓度升高。同时口服二氮嗪和二苯乙内酰脲（别名：苯妥英钠）可能导致癫痫发作失控。使用二氮嗪混悬液时必须考虑这些潜在的相互作用。

噻嗪类或其它常用利尿剂的伴随给药可增强二氮嗪的高血糖和高尿酸血症效应。

**【药物过量】**

过量使用二氮嗪会导致明显的高血糖，可能与酮症酸中毒相关。它会对胰岛素的及时注射和体液电解质平衡的恢复产生响应。

因为药物的半衰期长（约 30 小时），过量服药的症状需要长时间的监测，最长可达 7 天，直到血糖水平稳定在正常范围内。一名研究人员报告，分别通过腹膜透析和血液透析，各自成功降低了一名患者的二氮嗪血药浓度水平。

## 【临床药理】

### 药效学

口服二氮嗪可迅速产生与剂量相关的血糖水平升高，其主要原因是抑制胰腺的胰岛素释放，以及产生胰腺外效应。高血糖效应在 1 小时内开始，在肾功能正常的情况下一般持续时间不超过 8 小时。与苯并噻嗪类利尿剂同时使用，可能会增强二氮嗪的高血糖和高尿酸效应；在低血钾的情况下，高血糖效应也会增强。二氮嗪诱导的高血糖可由胰岛素或甲苯磺丁脲逆转，对胰岛素释放的抑制作用被  $\alpha$  肾上腺素能阻滞剂拮抗。二氮嗪的其他药理作用包括：增加脉搏；减少钠和水排泄，可导致液体潴留、血清尿酸水平升高；氯化物排泄减少，血清游离脂肪酸水平升高；降低对氨基马尿酸（PAH）清除率，但对肾小球滤过率无明显影响。

### 药代动力学

二氮嗪与血清蛋白广泛结合（超过 90%），并通过肾脏排出，静脉注射后血浆半衰期为  $28 \pm 8.3$  小时。有限的口服用药数据显示，在两例成年人中的半衰期分别为 24 小时和 36 小时；在四例 4 个月到 6 岁的儿童中，长期口服给药时血浆半衰期从 9.5 小时到 24 小时不等，在服用过量和肾功能受损的患者中，半衰期可能会延长。

## 【药理毒理】

### 药理作用

二氮嗪经口给药可剂量相关性地迅速增加血糖水平，主要因为抑制了胰腺的胰岛素释放，以及胰腺外效应。二氮嗪的其他药理作用包括：增加脉搏；由于排泄减少，可导致血清尿酸水平升高；氯化物排泄减少，血清游离脂肪酸水平升高；降低对氨基马尿酸（PAH）清除率，但对肾小球滤过率无明显影响。

### 毒理研究

#### 遗传毒性

二氮嗪尚未进行遗传毒性研究。

#### 生殖毒性

二氮嗪尚未进行生育力毒性研究。

大鼠经口给予本品可引起吸收胎增加和延迟分娩以及胎仔骨骼畸形；兔静脉给药对胎仔可见骨骼和心脏致畸作用。二氮嗪能穿过动物胎盘屏障并导致胎仔胰岛  $\beta$  细胞退化。

多个动物种属的生殖和致畸性研究均显示，在胚胎形成的关键期给予二氮嗪，可能通过改变葡萄糖代谢而干扰正常的胎仔发育。在足月接受给药的动物中，偶见分娩延长。妊娠绵羊、山羊和猪静脉注射二氮嗪，可引起胎仔血糖水平显著增加和胰岛  $\beta$  细胞功能退化，未对这些效应的可逆性进行进一步观察。

### **致癌性**

二氮嗪尚未进行致癌性研究。

### **其他毒性**

小鼠、大鼠、兔、犬、猪及猴经口给予二氮嗪导致快速而短暂的血糖水平升高。在犬中，血糖的升高伴随着血清中自由脂肪酸、乳糖和丙酮酸的升高。在小鼠中，肝糖原有明显降低，同时血液中尿素氮升高。

急性毒性试验中，经口给予二氮嗪混悬液，大鼠  $LD_{50} > 5000\text{mg/kg}$ ，新生大鼠的  $LD_{50} > 522\text{mg/kg}$ ，小鼠  $LD_{50}$  为  $1900\sim 2572\text{mg/kg}$ ，豚鼠  $LD_{50}$  为  $219\text{mg/kg}$ 。尽管未在犬中测定  $LD_{50}$ ，但犬在剂量高达  $500\text{mg/kg}$  时耐受性良好。亚急性毒性试验中，大鼠经口给予二氮嗪  $400\text{mg/kg}$ ，可引起生长迟缓、水肿、肝肾重量增加和肾上腺肿大；每日剂量  $1080\text{mg/kg}$  持续 3 个月，引起高血糖症、肝脏重量增加和死亡率升高。犬每天经口给予二氮嗪约  $40\text{mg/kg}$ ，持续一个月后，未观察到大体或显微镜下明显的生理学异常。每天重复经口给予或静脉注射二氮嗪，少数犬可见由于碳水化合物代谢显著紊乱而引起的白内障，这种晶状体的改变与试验中动物血糖水平升高时发生的变化相似。

长期毒性试验中，大鼠给予二氮嗪  $200\text{mg/kg/d}$ ，持续 52 周后，可见体重增加减少和心脏、肝脏、肾上腺、甲状腺的重量增加，给药组与对照组的死亡率未见差异。犬分别给予二氮嗪  $50$ 、 $100$ 、 $200\text{mg/kg/d}$ ，持续 82 周后，血糖水平高于对照组，给药组可见明显的轻度骨髓刺激和胰腺重量增加；少数犬出现腹股沟疝，一只有睾丸精原细胞瘤，另一只在阴茎附近有肿块，两只雌性犬腹股沟处出现乳腺肿大，这些变化的病因尚未确定。给药组和对照组的死亡率未见差异。另一项

经口给药长期毒性试验中，犬掺食法给予研磨后的二氮嗪 50、100、200mg/kg/d，可见厌食及严重体重减轻，并导致少数犬死亡，血液学、血生化和组织学检查未提示任何除了营养不足之外的死因，给药持续一年，未见犬出现疝气或组织肿胀的证据。

当高剂量的二氮嗪联合氯噻嗪给予大鼠或联合三氯噻嗪给予犬时，观察到毒性增加。这种合并用药可致大鼠出现肾毒性，集合小管可见上皮增生。这种合并用药可致犬出现糖尿病综合征，继而导致酮症和死亡。这两种药物单独应用未产生这些效应。

**【贮藏】** 避光，不超过 25℃ 保存。

**【包装】** 硼硅玻璃管制药瓶、口服药用聚丙烯压旋盖包装，30ml/瓶，1 瓶/盒。  
附带口服液体药用聚丙烯滴管，1 支/盒。

**【有效期】** 24 个月

**【执行标准】** YBH20702023

**【批准文号】** 国药准字 H20243049

**【上市许可持有人】**

名称：宿州亿帆药业有限公司

注册地址：安徽省宿州经济开发区金江路北侧

邮政编码：234000

电话：0557-3729989

传真：0557-3729989

**【生产企业】**

企业名称：宿州亿帆药业有限公司

生产地址：安徽省宿州经济开发区金江路北侧

邮政编码：234000

电话：0557-3729989

传真：0557-3729989