附件

卡比马唑片说明书修订要求

一、【不良反应】项应包含以下内容

1.血液和淋巴系统：较多见白细胞减少、粒细胞减少；较少见严重的粒细胞缺乏症（可表现为口腔炎、咽炎、发热等）、血小板减少、全血细胞减少、凝血酶原或凝血因子Ⅶ减少。

2.肝胆系统：可致肝损害，碱性磷酸酶（ALP）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、门冬氨酸氨基转移酶（AST）、总胆红素（T-BIL）、直接胆红素（D-BIL）、间接胆红素（I-BIL）等实验室指标升高；罕见肝衰竭。有胆汁淤积性黄疸或中毒性肝炎的个案报道。

3.皮肤及其附件：较多见皮疹、瘙痒、脱发；罕见剥脱性皮炎；十分罕见严重的过敏性皮肤反应，包括泛发性皮炎、药物诱导的红斑狼疮。

4.胃肠系统：恶心、呕吐、厌食、上腹部不适，有急性唾液腺肿胀、急性胰腺炎的个案报道。

5.内分泌系统：有胰岛素自身免疫综合征（伴有血糖水平显著下降）的不良反应报告。

6.肌肉骨骼系统：关节痛、肌痛。

7.神经系统：头晕，头痛，味觉紊乱（味觉障碍、味觉减退、味觉丧失）；有神经炎、多发性神经病的个案报道。

8.其他：抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎（可表现为肾炎及累及肾脏的小血管炎、肺浸润或肺泡出血、皮肤溃疡和关节疼痛等）、红斑狼疮样综合征、间质性肺炎、药物热。

二、【禁忌】项应包含以下内容

1.对卡比马唑、甲巯咪唑、其他硫脲类衍生物或本品任何辅料过敏者禁用。

2.中到重度血细胞计数紊乱（中性粒细胞减少）者禁用。

3.非甲状腺功能亢进症导致的胆汁淤积者禁用。

4.在接受甲巯咪唑或丙硫氧嘧啶治疗后，曾出现粒细胞缺乏或严重骨髓抑制者禁用。

5.既往使用甲巯咪唑或卡比马唑出现急性胰腺炎者禁用。

三、【注意事项】项应包含以下内容

卡比马唑活性代谢产物为甲巯咪唑，以下为甲巯咪唑的使用注意事项：

1.孕妇、肝功能异常、粒细胞减少者应慎用。

2.治疗期间，育龄期女性需使用有效的避孕措施。

3.据报告，大约0.3%~0.6%的病例发生了粒细胞缺乏症，在治疗开始后数周或数月以及再次治疗时均可出现。建议患者在治疗初期前3个月，每周做一次血常规检查。维持治疗期间每月做一次血常规检查。提醒患者出现口腔炎、咽炎、发热等症状时，应立即就诊。

4.建议患者在治疗初期前3个月，每月做一次肝功能检查。肝损害多发生在治疗开始后的12周内，应提醒患者如出现厌食、恶心、上腹部疼痛、尿黄、皮肤或巩膜黄染等症状时，应立即就诊。

5.在说明书推荐剂量下，罕见骨髓抑制。骨髓抑制常与使用高剂量（大约每日120 mg）甲巯咪唑相关。在一些特殊适应症中（重度疾病，如甲状腺危象）需要使用高剂量甲巯咪唑。如发生骨髓抑制，需立即停药。如果有必要，可调整使用其他类型的抗甲状腺药物。

6.在肝功能受损患者中，甲巯咪唑的血浆清除率下降。因此，给药剂量应尽可能低，并应对患者进行严密监测。

7.在肾功能受损患者中，由于缺乏甲巯咪唑药代动力学方面的数据，所以在该患者人群中，推荐在严密监测下小心地对剂量进行个体化调整，给药剂量应该尽可能低。

8.对诊断的干扰：甲巯咪唑可使凝血酶原时间延长，并使血清碱性磷酸酶、门冬氨酸氨基转移酶（AST）和丙氨酸氨基转移酶（ALT）增高。还可能引起血胆红素及血乳酸脱氢酶升高。

9.甲巯咪唑或卡比马唑上市后监测报告中发现了急性胰腺炎的报告。治疗期间如果发生急性胰腺炎，应立即停用甲巯咪唑。给予甲巯咪唑或卡比马唑后有急性胰腺炎病史的患者应避免再次接受甲巯咪唑治疗。再次暴露可能导致急性胰腺炎复发，并且发病时间缩短。

四、【孕妇及哺乳期妇女用药】项应包含以下内容

治疗期间，育龄期女性需使用有效的避孕措施。

应对妊娠期女性的甲状腺功能亢进症进行充分治疗，以防止严重的妊娠期并发症和胎儿并发症。

卡比马唑活性代谢产物甲巯咪唑能够通过胎盘屏障。

根据流行病学研究和自发报告，怀疑在妊娠期间接受卡比马唑治疗（尤其是在妊娠早期使用、高剂量使用时）可能导致先天性畸形。

报告的畸形包括先天性皮肤发育不全、颅面畸形（后鼻孔闭锁、面部畸形）、脐疝、食道闭锁、脐-肠系膜导管异常和室间隔缺损。

只有在严格的个体获益/风险评估后才能在妊娠期间服用卡比马唑，并且只给予最低有效剂量且避免与甲状腺激素联合治疗。如果在妊娠期间使用卡比马唑，建议进行密切的孕产妇、胎儿和新生儿监测。

五、【老年用药】项应修订为

在老年患者中，虽然预期不会出现药物蓄积，但仍推荐在严密监测下小心地对剂量进行个体化调整。

六、【药物相互作用】项应包含以下内容

碘缺乏可增强甲状腺对卡比马唑活性代谢产物甲巯咪唑的反应，而碘过量可降低该反应。但是，应注意的是在甲状腺机能亢进的情况下，其他药物的分解和排泄可被加速，随着甲状腺功能逐渐恢复正常时，这些反应也可恢复正常。需要时，医生应调整其剂量。

七、【药物过量】项应修订为

药物过量可导致甲状腺功能减退，出现代谢降低的相应症状，通过反馈效应，可以激活腺垂体，随后可出现甲状腺肿的生长。一旦达到甲状腺功能正常的代谢状态即将剂量下调，则可以避免这种情况的发生，必要时，可添加左甲状腺素。

意外摄入高剂量的卡比马唑导致的负性后果是未知的。

（注：说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修订。）