附件1

吡拉西坦口服制剂说明书修订要求

注：此次修订包括吡拉西坦分散片、吡拉西坦片、吡拉西坦胶囊、吡拉西坦颗粒、吡拉西坦口服溶液。

一、【不良反应】应包含以下内容：

根据文献报道，安慰剂盲法对照临床试验和药物临床试验包括3000多例接受吡拉西坦的受试者（不论适应症、剂型、日剂量和人群特点）。下表列出了临床试验及上市后使用经验中报告的不良反应发生率。发生率定义如下：非常常见（≥1/10），常见（≥1/100至<1/10），不常见（≥1/1000至<1/100），罕见（≥1/10000至<1/1000），非常罕见（<1/10000），未知（现有数据无法对发生频率进行估计，如上市后监测数据）。

血液和淋巴系统

未知：出血

免疫系统

未知：过敏反应、超敏反应、过敏性休克

精神系统

常见：神经质

不常见：抑郁

未知：激动、焦虑、思维混乱、幻觉、精神障碍、易激惹、烦躁、睡眠障碍

神经系统

常见：运动机能亢进

不常见：嗜睡

未知：共济失调、平衡障碍、癫痫加重、头痛、头晕、失眠、诱发癫痫发作、震颤、味觉异常

耳和迷路

未知：眩晕

胃肠系统

未知：腹痛、上腹痛、腹泻、恶心、呕吐、腹胀、腹部不适、胃肠胀气、胃不适、胃溃疡出血、反酸、呃逆

皮肤和皮下组织

未知：荨麻疹、斑丘疹、水疱疹等各类皮疹，瘙痒、皮炎、血管神经性水肿、皮肤红肿、皮肤肿胀

全身和一般状况

未知：无力、发热、寒战、疼痛、水肿、胸闷

各类检查

常见：体重增加

未知：血压升高、血压降低、转氨酶升高

肝胆系统

未知：肝功能异常、肝细胞损害

其他：

心悸、潮红、呼吸困难、食欲减退、厌食

二、【禁忌】应包含以下内容：

对本品任何成份过敏者禁用。

严重肾功能损害患者禁用。

重度肝功能障碍患者禁用。

锥体外系疾病，Huntington舞蹈症者禁用，以免加重症状。

脑出血患者禁用。

孕妇禁用。

新生儿禁用。

三、【注意事项】应包含以下内容：

1.由于吡拉西坦对于血小板聚集的影响，在下列患者应谨慎使用：严重出血或存在出血风险的患者,如消化性溃疡、潜在凝血障碍、出血性脑血管病史、接受重大手术（包括牙科手术）、使用抗凝剂或抗血小板聚集药物（包括小剂量阿司匹林）的患者。

2.肾功能损害。由于吡拉西坦通过肾脏排泄，因此轻、中度肾功能功能障碍者慎用并适当减少剂量。严重肾功能损害患者禁用。

3.长期应用的老年人，应定期监测肾功能，如需要应适时进行剂量调整。

四、【孕妇及哺乳期妇女用药】应包含以下内容：

妊娠期妇女：吡拉西坦易透过胎盘屏障，没有充足的数据应用于妊娠期妇女，妊娠期妇女禁用。

哺乳期妇女：吡拉西坦在人体通过乳汁分泌，应在权衡母乳喂养对儿童的益处和妇女治疗的益处后，决定停止使用吡拉西坦或停止母乳喂养。

生殖力：吡拉西坦对生殖力的影响尚无临床资料。动物试验表明吡拉西坦对雄性和雌性大鼠的生殖力没有影响。

五、【儿童用药】应包含以下内容：

新生儿禁用。

六、【老年用药】应包含以下内容：

肾功能受损的老年患者应调整剂量。长期应用的老年人，应定期监测肾功能，如需要应适时进行剂量调整。

七、【药物相互作用】应包含以下内容：

**药代动力学相互作用**

导致吡拉西坦药代动力学变化的药物相互作用潜力预计很低，因为约90%剂量的吡拉西坦在尿中以原型药物形式排泄。在体外，在142、426和1422μg/ml的浓度下，吡拉西坦不会抑制人体肝脏细胞色素P450亚型如CYP1A2，2B6,2C8,2C9,2C19,2D6,2E1和4A9/11。浓度为1422μg/ml时，观察到轻微抑制CYP2A6（21%）和3A4/5（11%）的作用。然而这两种CYP亚型的抑制作用Ki值可能远超过1422μg/ml。因此，预计不会出现吡拉西坦与其它药物之间的代谢相互作用。

**甲状腺激素**

与甲状腺激素（T3+T4）合并治疗会引起意识模糊，易怒和睡眠障碍。

**醋硝香豆素**

在一项已发表的关于严重复发性静脉血栓形成患者的单盲研究中,9.6g/d的吡拉西坦不会改变达到2.5-3.5INR（国际标准化比值）所需的醋硝香豆素剂量,但与单用醋硝香豆素的作用相比，加入9.5g/d吡拉西坦能显著减少血小板聚集，减少β-血小板球蛋白释放，降低纤维蛋白原水平和血管性假血友病因子（Ⅷ：C；Ⅷ：vW：Ag；Ⅷ：vW：RCo）,降低血液和血浆的总粘度。

在接受抗凝治疗的患者中，同时应用吡拉西坦时应特别注意凝血时间、防止出血危险，并调整抗凝治疗的药物剂量和用法。

**抗癫痫药**

在接受稳定剂量的癫痫患者中，4周内每日20克的吡拉西坦剂量不会改变抗癫痫药物（卡马西平，苯妥英钠,苯巴比妥，丙戊酸钠）的峰谷血清水平。

**酒精**

同时饮用酒精并未改变吡拉西坦的血清浓度，口服吡拉西坦1.6g后酒精浓度并未改变。

（注：如原批准说明书的安全性内容较本修订要求内容更全面或更严格的，应保留原批准内容。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。）