附件2

吡拉西坦注射制剂说明书修订要求

注：此次修订包括吡拉西坦氯化钠注射液、吡拉西坦注射液、吡拉西坦葡萄糖注射液、注射用吡拉西坦。

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）。

**血液和淋巴系统疾病：**

未知：出血性疾病

**免疫系统疾病：**

未知：过敏反应，超敏反应，过敏性休克

**精神疾病：**

常见：紧张

不常见：抑郁

未知：激动，焦虑，困惑，幻觉，失眠，兴奋，烦躁，精神障碍，易激惹，情绪不稳定

**神经系统疾病**：

常见：运动过度

不常见：嗜睡

未知：共济失调，平衡障碍，癫痫加重，头痛，头晕，麻木，抽搐，震颤，记忆减退，意识丧失，诱发癫痫发作，锥体外系症状

**耳及迷路类疾病：**

未知：眩晕

**血管及淋巴管类疾病：**

罕见：血栓性静脉炎（仅适用于可注射形式），低血压，潮红，静脉炎

**胃肠疾病：**

未知：腹痛，上腹部疼痛，腹泻，恶心，呕吐，口干，腹胀，腹部不适，便秘，胃部不适，反酸，胃灼热

**皮肤和皮下组织疾病：**

未知：斑丘疹、荨麻疹、红斑疹等各种皮疹，瘙痒，皮炎，血管神经性水肿，皮肤肿胀，局部皮肤反应

**全身性疾病及给药部位各种反应：**

不常见：虚弱

罕见：注射部位疼痛（仅适用于注射剂），发热

未知：注射部位反应（肿胀、发红、瘙痒等），疼痛，畏寒，寒战，胸闷，乏力，水肿

**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

**肝胆系统疾病：**

未知：肝功能异常，肝细胞损害

**心脏器官反应：**

未知：心悸，心动过速，心律失常

**其他：**

未知：呼吸困难，呼吸急促，视物模糊，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。

脑出血患者禁用。

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。

孕妇禁用。

新生儿禁用。

三、【注意事项】应增加以下内容：

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】应增加以下内容：

怀孕

动物研究未显示对妊娠，胚胎或胎儿发育，分娩和产后发育的任何直接或间接的有害影响）。吡拉西坦可穿过胎盘屏障。在新生儿中，该药物约为母体的70%-90%。怀孕期间禁用吡拉西坦。

哺乳期

吡拉西坦可从母乳中排泄。因此，在母乳喂养期间不应使用吡拉西坦。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。

五、【儿童用药】应增加以下内容：

新生儿禁用。本品用于儿童患者的疗效、安全性尚未建立。

六、【老年用药】应增加以下内容：

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】应增加以下内容：

**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。）