附件2

盐酸哌替啶注射液说明书修订要求

一、增加警示语，包括以下内容：

使用本品存在成瘾、滥用和误用的风险，可能导致用药过量和死亡。用药前应对患者进行评估并在使用本品过程中进行定期监测。

本品可能导致严重的呼吸抑制，危及生命甚至死亡，应密切监护。

二、【不良反应】项下应包含以下内容

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 系统器官分类 | 常见（≥1/100至＜1/10） | 未知（无法从已知数据中估算频率） |
| 胃肠道疾病 |  | 恶心、呕吐(尤其是在快速静脉注射后)、便秘(胃肠道平滑肌收缩，尤其是在长时间用药后)、口干、腹痛、腹泻 |
| 神经系统疾病 | 镇静、眩晕 | 震颤、不自主肌肉收缩(例如肌肉抽搐、肌阵孪)、癫痫发作(尤其在高剂量情况下、肾功能受损和癫痫发作风险增加)、头晕、嗜睡、头痛、昏迷 |
| 皮肤及皮下组织类  疾病 |  | 多汗、瘙痒、皮疹、红斑 |
| 全身及给药部位各种反应 |  | 注射部位疼痛  静脉注射:沿注射静脉皮肤发红、出现丘疹（荨麻疹）  肌肉注射:肌肉坏死、神经损伤  乏力、寒战、发热 |
| 心脏疾病 |  | 心肌梗塞（Kounis综合征症状），心动过速、心动过缓、心悸 |
| 血管疾病 |  | 低血压、静脉炎、潮红、苍白*、*高血压 |
| 呼吸道、胸腔和纵隔疾病 | 呼吸抑制 | 支气管痉挛、呃逆（尤其是在快速静脉注射后）、呼吸困难、呼吸急促 |
| 免疫系统疾病 |  | 过敏反应、类过敏反应、过敏性休克、超敏反应、因组胺释放引起的瘙痒 |
| 精神疾病 | 精神错乱、情绪改变（主要为欣快感、烦躁不安）、认知和感觉障碍（例如决策和感知方面）。在这种情况下可能会出现兴奋、妄想、幻觉等。 | 定向障碍、谵妄、药物成瘾、戒断综合症 |
| 眼部疾病 |  | 瞳孔缩小(尤其是在快速静脉注射后)、视物模糊 |
| 肝胆疾病 |  | 胆管收缩 |
| 肾脏和泌尿系统疾病 |  | 排尿不适（如尿潴留）（由于尿道平滑肌收缩，尤其是在长时间用药后） |

1）个体心理不良反应在强度和类型上有所不同（取决于性格和用药时长）。

2）在同等镇痛剂量下，哌替啶引起的呼吸抑制程度与吗啡相同，可导致CO2浓度升高和颅内压升高，故在颅内压增高时不宜使用哌替啶。

三、【禁忌】项下应包含以下内容

对哌替啶或本品任何成份过敏的患者，有严重呼吸抑制、严重呼吸衰竭、急性或重度支气管哮喘、严重胃肠道梗阻（包括麻痹性肠梗阻）的患者禁用。严禁与单胺氧化酶抑制剂同用或单胺氧化酶抑制剂停用不足14天的患者禁用。

四、【注意事项】项下应包含以下内容

（1）药物滥用与成瘾风险：①本品为国家特殊管理的麻醉药品，务必严格遵守国家对麻醉药品的管理条例，医院和病室的贮药处均须加锁，处方颜色应与其他药处方区别开。各级负责保管人员均应遵守交接班制度，不可稍有疏忽。使用该药医生处方量每次不应超过3日常用量。处方留存三年备查。②哌替啶可能导致药物成瘾。在长期用药的情况下，会产生快速耐受性以及心理和生理依赖性。对其他阿片类药物有交叉耐受性。长期用药过程中突然停药时可能会出现戒断综合征。其症状包括心理症状（如躁动不安、焦虑、易怒、沮丧）和生理症状（如出汗、腹部绞痛、呕吐、循环衰竭）等。

（2）未明确诊断的疼痛，尽可能不用本品，以免掩盖病情贻误诊治。

（3）肝功能损伤、甲状腺功能不全者、颅脑损伤或颅内压升高者、血容量不足者、肾上腺功能不全者、有室上性心动过速者 有前列腺疾病（如前列腺肥大）和尿道疾病（如尿道狭窄）的患者（尿潴留风险）、急性腹部不适者慎用。

（4）注射相关信息：静脉注射后可出现外周血管扩张，血压下降，尤其与酚噻嗪类药物（如氯丙嗪等）以及中枢抑制药并用时;静脉注射可能会导致呼吸抑制发作频率增加及加重呼吸抑制，对于老年患者，静脉注射推荐给药剂量后可能会出现严重的低血压;胃肠外注射高剂量本品后，导致中枢神经系统的兴奋作用（震颤，不自主的肌肉抽搐等）频率增加;已有多次肌肉注射后出现纤维肌病的病例;不宜用于PCA，特别不能做皮下PCA;注意勿将药液注射到外周神经干附近，否则产生局麻或神经阻滞。

（5）本品务必在单胺氧化酶抑制药（如呋喃唑酮、丙卡巴肼等）停用14天以上方可给药，而且应先试用小剂量（1/4常用量），否则会发生难以预料的、严重的并发症，临床表现为多汗、肌肉僵直、血压先升高后剧降、呼吸抑制、紫钳、昏迷、高热、惊厥，终致循环虚脱而死亡。

（6）本品与中枢神经抑制剂合并使用会出现镇静、呼吸抑制、昏迷甚至死亡等风险，仅限于无其他合适替代治疗方案时，才能合并使用，并尽可能减少给药剂量和给药时间，同时密切监测患者的呼吸抑制和镇静症状及体征。不建议在本品治疗期间饮酒。

（7）本品不应与5-羟色胺能药物合并使用，否则可能导致5-羟色胺综合征。

（8）本品长期或大剂量使用，会导致哌替啶代谢产物（去甲哌替啶）在体内蓄积，可能减弱其镇痛作用，增加毒性风险。

（9）有癫痫病史的患者应谨慎使用。若同时患有肾功能不全，则应延长给药间隔或减少给药剂量，否则可能由于代谢产物去甲哌替啶的蓄积而引起癫痫发作。癫痫患者仅可在同时服用抗惊厥药的情况下使用哌替啶。

（10）同其他阿片类药物一样，本品可能导致睡眠相关呼吸障碍，包括中枢性睡眠呼吸暂停（CSA）和睡眠相关低氧血症，呈剂量依赖性，对CSA患者应考虑减量使用。

（11）使用本品期间请勿驾车或操作机器。

（12）运动员慎用。

五、【孕期及哺乳期妇女用药】项下应包含以下内容

本品能通过胎盘屏障，妊娠期妇女长期使用阿片类药物可能导致新生儿阿片类戒断综合征，严重者可危及新生儿生命，如妊娠期间须持续用药，应告知患者相关风险并密切监测。

本品能分泌入乳汁，哺乳期间应监测其婴儿是否有过度镇静和呼吸抑制。长期使用阿片类药物的母亲停止使用本品或停止母乳喂养时，母乳喂养的婴儿可能出现戒断症状。

六、【儿童用药】项下应包含以下内容

文献报道表明，本品在婴幼儿中的清除速度较慢，不良反应风险增加，应权衡利弊使用。

七、【药物相互作用】项下应包含以下内容

**CYP3A4抑制剂和CYP2B6抑制剂，**可增加哌替啶的血药浓度，导致药物作用增强或延长。**CYP3A4 诱导剂和CYP2B6 诱导剂**可降低哌替啶的血药浓度，导致对哌替啶依赖的患者疗效降低或出现戒断综合征。

**利托那韦**

利托那韦会导致血浆中代谢物去甲哌替啶的浓度上升，合并使用时应谨慎。

**阿昔洛韦**

阿昔洛韦会增加哌替啶及其代谢产物去甲哌替啶的血药浓度。

**苯妥英**

苯妥英可以增强哌替啶在肝脏中的代谢，合并使用时可能会导致哌替啶的半衰期缩短和生物利用度降低，同时哌替啶的清除率增加，并导致去甲哌替啶的浓度升高，合并使用时应谨慎。

**西咪替丁**

西咪替丁会减少哌替啶的清除和分布容积，并减少代谢物去甲哌替啶的生成，合并使用时应谨慎。

**苯巴比妥**

长期使用苯巴比妥的患者在使用哌替啶时，会导致哌替啶的代谢增加，可能会增加中枢神经系统的不良反应。

**MAO抑制剂**

在14天内使用过MAO抑制剂的患者使用阿片类药物时，可能会出现危及生命的中枢神经系统、呼吸和循环系统的药物相互作用：已有报道，合并用药出现5-羟色胺综合征伴有躁动、体温过高、腹泻、心动过速、出汗、震颤和意识障碍，以及与使用阿片类药物过量时类似的症状，伴有昏迷、严重的呼吸抑制和低血压。

**5-羟色胺药物**

哌替啶与其他5-羟色胺能药物（例如选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs），5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRIs）或圣约翰草制剂（贯叶连翘））合并使用时，已出现5-羟色胺综合征的病例。

**中枢神经系统抑制剂**

镇静药物（如苯二氮卓类药物或相关药物）和阿片类药物合并使用时，由于中枢抑制作用的相互增强，会增加镇静、呼吸抑制、昏迷甚至死亡的风险。因此应限制其给药剂量和给药时间。

与巴比妥类药物和其他中枢抑制类药物合并使用时，由于中枢神经系统抑制作用增强，可能会出现意识状态下降或呼吸抑制的情况，合并使用时应谨慎。

**酒精**

酒精和阿片类药物合并使用时，由于中枢抑制作用的相互增强，会增加镇静、呼吸抑制、昏迷甚至死亡的风险。

**吩噻嗪**

哌替啶和吩噻嗪合并使用时，会增加发生低血压的风险。

**阿片受体混合激动-拮抗剂类的阿片类镇痛药；部分阿片激动剂类的阿片类镇痛药（如喷他佐辛和丁丙诺啡）**

可能降低哌替啶的镇痛效果和/或加剧戒断症状。

**肌肉松弛药**

哌替啶可增强肌肉松弛药的神经肌肉阻滞作用，并加深呼吸抑制的程度。

**利尿剂**

同其他阿片类药物一样，哌替啶可通过诱导抗利尿激素的释放而降低利尿药物的疗效。

**抗胆碱药**

与哌替啶合用可能增加尿潴留和/或严重便秘的风险，还可能导致麻痹性肠梗阻。

**其他**

应谨慎与其他强效镇痛药、降低癫痫发作阈值的药物合并使用。

（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。）