附件2

羟乙基淀粉130/0.4电解质注射液说明书安全性内容修订要求

注：说明书必须包含且不限于以下内容

一、【警示语】

在成人危重症患者，包括脓毒症患者中，羟乙基淀粉的使用会增加以下风险：

* 死亡
* 肾脏替代治疗

对于成人危重症患者，包括脓毒症患者，禁止使用羟乙基淀粉。

二、【不良反应】

在输注过程中，如患者发生不可耐受的反应，应立即终止给药，并给予适当处置。

不良反应分为：很常见（≥1/10），常见（≥1/100且<1/10），不常见（≥1/1,000且<1/100），罕见（≥1/10,000且<1/1,000），极罕见（<1/10,000），未知（现有数据无法估算）。

血液和淋巴系统异常

根据文献资料，B. Braun Melsungen AG产品很常见（与剂量有关）：血细胞比容降低，血浆蛋白质浓度降低；常见：凝血因子稀释，出血时间和aPTT延长，FVIII/vWF复合物水平降低。Fresenius Kabi Deutschland GmbH产品罕见（大剂量使用）：与剂量相关的凝血异常。

免疫系统异常

罕见：过敏/过敏样反应（过敏、类似轻度的流感样症状、心动过缓、心动过速、支气管痉挛、非心源性肺水肿）。使用本品期间，如发生过敏反应，应立即停止输注，并采取适当的救治措施直至症状消失。

皮肤和皮下组织异常

皮肤瘙痒。（根据文献资料，Fresenius Kabi Deutschland GmbH产品此不良反应常见，B. Braun Melsungen AG产品不常见）

肾脏和泌尿系统异常

频率未知：肾损伤。

肝胆异常

频率未知：肝损伤。

实验室检查异常

很常见（与剂量相关）：血清淀粉酶浓度可能升高，干扰胰腺炎的诊断。淀粉酶升高是由于淀粉酶与羟乙基淀粉形成复合物，从而延缓了淀粉酶的代谢，不应诊断为胰腺炎。

大剂量使用时，因血液稀释效应，相应的血液成分如凝血因子、血浆蛋白及红细胞压积降低。（根据文献资料，Fresenius Kabi Deutschland GmbH产品此不良反应常见，B. Braun Melsungen AG产品很常见）

另有贫血、红细胞减少、呼吸功能不全、处置后出血、创伤出血的报告。

有关特定不良反应的信息

过敏/类过敏反应

给予羟乙基淀粉后，可能发生与剂量无关的各种程度的过敏/类过敏反应。因此，应密切监测所有接受淀粉输注的患者是否发生过敏/类过敏反应。如果发生过敏/类过敏反应，应立刻中止输注并启用一般性急救治疗。

无法通过试验预测哪些患者会发生过敏/类过敏反应，也无法预测此类反应的过程和严重性。

利用皮质类固醇进行预防治疗未证实有预防作用。

三、【禁忌】

-对本品中任何成份过敏者。

-对于成人危重症患者，包括脓毒症患者，禁止使用羟乙基淀粉产品。因为在这类患者中，羟乙基淀粉的使用会增加死亡和肾脏替代治疗的风险。

-烧伤

-肾功能不全或肾脏替代治疗（如，接受透析治疗）

-颅内或者脑出血

-危重症患者（特别是重症监护（ICU）中的患者）

-液体超负荷

-肺水肿

-脱水

-严重高钠血症或高氯血症

-高钾血症

-严重肝功能损伤

-充血性心力衰竭

-既存的出凝血障碍或者出血性疾病

-器官移植患者

四、【注意事项】

本品上市许可持有人或生产厂应针对本品的适用人群、禁忌人群等限定内容对使用者进行培训。

一般注意事项：

由于有发生超敏反应（过敏及过敏样）的风险，因此应对患者进行密切的监护并且缓慢输注。

手术与创伤：有关手术和创伤患者安全使用羟乙基淀粉的长期数据不足。应仔细权衡治疗的预期获益与长期安全的不确定性。应考虑其他替代的治疗方案。

羟乙基淀粉用于容量替代必须经过仔细考虑，并且应使用血流动力学监控进行容量和剂量控制。

必须保证充足的液体摄取。如果发生重度脱水，应首先给予晶体溶液。

必须避免由于过量或者输注过快引起的容量过载。使用时应仔细调整剂量，尤其在给有肺和心脏循环系统疾病患者用药时。避免液体负荷过重，对于心功能不全的患者，应调整剂量。

应严密监测血清电解质、液体平衡和肾功能。根据个人需要进行电解质和液体的替代治疗。

当出现肾脏损伤的征兆时必须立即停药。建议对肾功能进行监测。对于住院患者应持续监测肾功能至少90天，因为有输入羟乙基淀粉后，最长至90天使用肾脏替代治疗的报道。

对肝功能损伤的患者使用本品应特别谨慎。

使用本品，应监测肝功能。

必须避免低血容量患者大剂量使用羟乙基淀粉溶液而导致的严重血液稀释。

重复给药时，应密切监测凝血参数。出现凝血功能障碍时立即停药。

因为增加出血风险，不推荐在体外循环心脏直视手术的患者中使用羟乙基淀粉。

大剂量使用本品可导致血液稀释，可能会助长外伤性的大出血患者出血。

电解质异常的患者用药应特别注意，如高钾、高钠、高镁及高氯血症的患者。

如果患者存在代谢性碱中毒或必须避免发生碱中毒时，推荐使用以盐水为基础的溶液，如羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液。

文献报告：

1．有报告显示，在国外进行的临床试验，给予重症脓毒症患者羟乙基淀粉制剂，相较于给予醋酸林格液，给药后90天时的死亡风险增加，需要肾替代疗法的患者比例增高。

给予ICU入院患者（包括脓毒症患者）羟乙基淀粉时，相较于给予生理盐水，给药后截至90天的死亡风险未见增加，需要进行肾替代治疗的患者比例增加。

2．有报告显示，在国外进行的临床试验，在使用成人的人工心肺进行的心脏手术时的液体管理时，给予羟乙基淀粉，相较于给予白蛋白，需要输血的术后出血和由于出血需要再手术的风险增高。

对实验室检测的影响：

羟乙基淀粉溶液给药时，可能会引起短暂性的血清淀粉酶的水平升高，这会干扰胰腺炎的诊断。应避免将此种现象误认为胰腺损伤。

其他：

如果没有配伍研究，本品不能与其它药品混合使用。

如果在特别情况下需要与其他药物混合，要注意相容性（无絮状或沉淀）、无菌及均匀混合。

袋开启后，应立即使用。

超过有效期后不能使用；仅供一次性使用，未用完的药品应丢弃。

本品在输液容器与输液装置连接后需立即给药。不得重新连接部分使用了的容器。

只有在溶液澄清及容器未损坏时使用。

放在儿童不能接触到的地方。

使用本品期间，如出现任何不良事件和/或不良反应，应停止输注，并咨询医生。

同时使用其他药品，请告知医生。

运动员慎用。

五、【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

未在孕妇中开展羟乙基淀粉随机对照临床试验。

如果接受羟乙基淀粉治疗的孕妇产生过敏/过敏样反应，会对胎儿产生不良影响。

只有在对胎儿的潜在利益大于可能风险时，才能在妊娠时使用本品。尤其是在怀孕前三个月使用本品治疗时。

必须特别注意避免过量引起高血容量从而导致病理性血液稀释及胎儿缺氧。

哺乳

尚不确定羟乙基淀粉能否通过母乳分泌，对哺乳期妇女应谨慎使用。如果一定要使用本品，可以考虑暂时性停止哺乳。

六、【儿童用药】

儿童用药的研究数据有限，安全有效性尚未确立，因此不推荐在该类人群中使用羟乙基淀粉类产品。

一项欧洲多中心前瞻性上市后安全性观察研究（PASS）用来对12岁以下正在接受手术的儿童患者（n=1130）使用Venofundin 6%（6%羟乙基淀粉130/0.42氯化钠注射液）和Tetraspan 6%（羟乙基淀粉130/0.42电解质注射液）中进行评估。

通过可能的不良反应、酸-碱平衡、电解质和血红蛋白改变评价手术期间儿童患者使用羟乙基淀粉的安全性。未观察到与羟乙基淀粉直接相关的严重或重要药品不良反应。不良反应发生率呈剂量相关性，但是不能证明与年龄是否相关。结论：手术期间使用20mL/kg体重以内的剂量对儿童患者来说似乎是安全的。

在一项试验中，接受择期手术的新生儿和2岁以下婴儿被随机入组至Voluven®（6%羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液）（N=41）或者5%白蛋白（N=41）。平均给予Voluven®的剂量为16±9mL/kg。

在另一个试验中，接受心脏手术的2—12岁的儿童被随机入组至Voluven®（N=31）或5%白蛋白（N=30）。平均给予Voluven®的剂量为36±11mL/kg。

但是不推荐按照以上数据用药。

七、【老年用药】

尚无针对老年患者用药的临床试验。

在参加6%羟乙基淀粉130/0.4 — 0.9%氯化钠注射液临床试验受试者（N = 471）中，32%的受试者年龄≥ 65岁，7%的受试者年龄≥75岁。在这些受试者与年轻受试者之间，并未发现本品的安全性或有效性存在总体差异。

其他报告的临床经验也没有发现老年患者与年轻患者间存在显著性差异，但不应忽略部分老年患者对药物的敏感性更高。

一般情况下，老年患者的生理机能下降，应注意降低剂量等。

八、【药物相互作用】

与肾毒性药品合用：羟乙基淀粉溶液和潜在的肾毒性药品，例如氨基糖苷类合用，可能会增强对肾脏的不良反应。

与引起钠潴留药品合用：由于本品本身含有电解质，所以当与会引起钾钠潴留的药品共同给药时需慎重考虑。

九、【药物过量】

症状

本品过量会导致非预期的高血容量症和循环负荷过量，引起血细胞比容和血浆蛋白明显下降。这些可能和心脏及肺损伤（肺水肿）相关。过量可导致电解质紊乱（如高氯血症）和酸碱平衡紊乱（高氯性酸中毒）。

治疗

一旦发生，应立即停止输液，并考虑给予利尿剂。对症治疗，并监测电解质。

（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。）