附件

注射用磷霉素钠说明书修订要求

一、【不良反应】项下修订为以下内容

治疗过程中最常见的不良反应是红斑、电解质失衡、注射部位反应、味觉倒错和胃肠紊乱。其他重要不良反应包括过敏性休克、抗生素相关性结肠炎和白细胞减少。

按照系统器官类别和不良反应发生列示不良反应。发生频率定义如下：非常常见（≥1/10）、常见（≥1/100至<1/10）、偶见（≥1/1000至<1/100）、罕见（≥1/10000至<1/1000）、非常罕见（<1/10000）和未知（无法根据现有数据进行估算）。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **器官系统分类** | **发生频率** | **不良反应** |
| 血液系统 | 未知 | 粒细胞缺乏症（一过性）、白细胞减少症、血小板减少、中性粒细胞减少 |
| 免疫系统 | 非常罕见 | 过敏反应，包括过敏性休克和超敏反应 |
| 各类检查 | 常见 | 高钠血症、低钾血症\* |
| 神经系统 | 常见 | 味觉倒错 |
| 偶见 | 头痛 |
| 胃肠系统 | 偶见 | 恶心、呕吐、腹泻 |
| 未知 | 抗生素相关性结肠炎 |
| 肝胆系统 | 偶见 | 血清碱性磷酸酶（ALP）升高（一过性）、转氨酶（ALT，AST）升高、γ-谷氨酰转移酶（γ氨酰转）升高 |
| 未知 | 肝炎 |
| 皮肤及皮下组织 | 常见 | 红斑 |
| 偶见 | 皮疹 |
| 未知 | 血管性水肿、瘙痒、荨麻疹 |
| 全身及给药部位反应 | 常见 | 注射部位静脉炎 |
| 偶见 | 乏力 |

\*低钾血症可能导致全身性症状，如乏力、疲倦或水肿和/或肌肉抽搐，严重者可能导致反射减退和心律失常。高钠血症可能引起口渴、血压升高和水钠潴留（如水肿）（见注意事项），严重者可能会导致意识模糊、反射亢进、惊厥发作和昏迷。

我国上市后监测中发现本品还有以下不良反应报告（发生率未知）：

胃肠系统：腹痛、腹胀、腹部不适、口干、口唇麻木、胃食管反流病。

全身及给药部位反应：胸部不适、发热、水肿、注射部位反应，包括疼痛、肿胀、皮疹、瘙痒等。

神经系统：头晕、感觉减退、震颤、嗜睡。

呼吸系统：呼吸困难、窒息感、呼吸急促、咳嗽、喉水肿、哮喘发作。

心血管系统：心悸、心动过速、潮红、苍白、发绀、血管性疼痛、低血压。

眼部：眼睑水肿、眼眶周围水肿、视觉损害、视物模糊、结膜充血。

肌肉骨骼：肌无力、肌痛、肌痉挛。

肝胆系统：肝功能异常、黄疸、胆红素上升。

泌尿系统：血尿、肾功能异常、BUN上升、蛋白尿。

其他：斑丘疹、多汗、眩晕、耳鸣、食欲减退、嗜酸性粒细胞增多、贫血、抽动、烦躁不安。

二、【注意事项】项下修订为以下内容

1. 本品静脉滴注速度宜缓慢，每次静脉滴注时间应在1～2小时以上。

2. 肝、肾功能减退者慎用。应用较大剂量时应监测肝功能。

3. 选择性耐药的风险和联合治疗的必要性

在体外，已经发现磷霉素可以快速筛选耐药突变体。在临床研究中，单独静脉给予磷霉素与选择性耐药有关。建议尽可能将磷霉素联合其他抗菌药物使用，以降低选择性耐药的风险。

4. 过敏反应

磷霉素治疗期间可能会发生严重的过敏反应，包括过敏性休克，严重者可导致死亡。如果发生此类反应，应立即停药，并采取适当的紧急救治措施。

5. 艰难梭菌相关性腹泻

几乎使用所有抗菌药（包括本品）时均有报告显示艰难梭菌相关性腹泻（CDAD），严重程度为轻度腹泻至致死性肠炎。使用抗菌药治疗改变了结肠的正常菌群，导致艰难梭菌过度生长。

艰难梭菌产生毒素A和B，导致CDAD的发生。艰难梭菌菌株产生的剧毒素导致发病率和死亡率增加，由于这些感染是抗微生物药治疗难以治愈的，可能需要行结肠切除术。使用抗生素后出现腹泻的患者必须考虑CDAD。详细的病史是必要的，因为报告CDAD在给予抗菌药后2个月内发生。

如果怀疑或确定为CDAD，正在使用的不直接针对艰难梭菌的抗生素需停止使用。对艰难梭菌应给予适当的体液和电解质调节，蛋白质补充、针对艰难梭菌的抗生素治疗，并根据临床指征进行手术评估。

6. 对血钠、血钾的影响

1克磷霉素（相当于1.32克磷霉素二钠）含有14 mmol（320 mg）钠，相当于世界卫生组织建议成人每日最大摄入量2克钠的16%。

在开始治疗前应评估高钠血症和水钠潴留的风险，尤其是有充血性心力衰竭病史或伴有肾病综合征、肝硬化、高血压、醛固酮增多症、肺水肿或低蛋白血症的患者。

对于接受磷霉素治疗（尤其是长期治疗）的患者，应定期监测其血钠和血钾水平。治疗期间建议低钠饮食，也可以考虑延长输注时长和/或减少单次使用剂量（同时增加给药频次）。

磷霉素可能会降低血钾浓度，因此应考虑补钾。

7. 粒细胞缺乏症

在使用磷霉素静脉注射的患者中，有发生中性粒细胞减少症或粒细胞缺乏症的情况，因此应定期监测白细胞计数，如果出现此类情况，应采取适当的治疗措施。