附件

替硝唑注射剂说明书修订要求

一、增加黑框警告

本品存在潜在的致癌风险。在另一种硝基咪唑类药物——甲硝唑对大鼠和小鼠的长期性治疗试验中发现其有致癌性。虽然在替硝唑试验中未见有类似的数据报道，但是这两种药物有结构关联性，并具有类似的生物学效应。

本品应仅限用于治疗批准的适应症。避免长期使用。

二、【不良反应】项下修订为以下内容

在本品治疗期间报道过以下不良反应：

胃肠系统：恶心、呕吐、腹痛、腹部不适、腹胀、腹泻、反酸或食物反流、呃逆、消化不良、食欲减退、便秘、口唇麻木、口腔异味、口干、口腔炎。

皮肤及皮下组织：皮疹（如红斑、斑丘疹、水疱疹等）、瘙痒、皮肤肿胀、皮肤潮红、多汗、荨麻疹、血管性水肿、过敏性紫癜、多形性红斑、剥脱性皮炎、急性全身性发疹性脓疱病、史蒂文斯-约翰逊综合征。

精神及神经系统：头晕、头痛、味觉倒错、感觉减退、周围神经病变、烧灼感、抽搐、震颤、惊厥发作、意识丧失、晕厥、共济失调、言语障碍、嗜睡、困倦、失眠、烦躁不安、意识模糊状态、躁动、谵妄、幻觉。

全身性及给药部位反应：胸部不适、胸痛、寒战、发热、水肿、乏力、不适、疲劳、注射部位反应（静脉炎、疼痛、肿胀、皮疹、瘙痒等）。

免疫系统：过敏反应、过敏性休克，有死亡病例报告。

心血管系统：心悸、心动过速、血管性疼痛、血压降低、血压升高。

呼吸系统：呼吸困难、呼吸急促、窒息感、喉水肿、咳嗽、鼻塞、咽干、口咽疼痛。

眼部：视觉损害、视物模糊、眼睑水肿、眼睑瘙痒、眼眶周围水肿、结膜充血。

骨骼肌肉系统：肌无力、肌痛、肌痉挛、关节痛。

肝胆系统：肝功能异常、肝酶升高。

泌尿系统：尿频、血尿、尿液发黑。

血液系统：白细胞减少、粒细胞减少症、血小板减少症。

其他：眩晕、耳鸣、听觉减退、双硫仑样反应、念珠菌感染、外阴阴道瘙痒、肿胀。

三、【禁忌】项下修订为以下内容：

1.对替硝唑或吡咯类药物过敏者、对本品中其他成份过敏者以及器质性中枢神经疾病患者禁用。

2.与其他结构相似药物一样，有血液不调或恶病质史的患者禁用。尽管目前的动物和临床研究中尚未发现导致长期血液病的例子。

3.妊娠早期（妊娠前3个月）的孕妇禁用。

4.哺乳期妇女禁用。除非在替硝唑治疗期间及停药后3天内暂停母乳喂养。

四、【注意事项】项下应包含以下内容

1.在接受替硝唑治疗的患者中，有惊厥发作和周围神经病变的报道，后者主要症状有四肢麻木或感觉异常。如果出现任何异常精神症状或神经系统症状/体征，如共济失调、头晕、意识混乱等，应立即停用替硝唑。

2.在替硝唑治疗之前、期间和之后72小时内不应饮用酒精饮料或含酒精产品，因为可能出现腹部绞痛、恶心、呕吐、头痛、心动过速、面部潮红等。

3.念珠菌感染者应用本品，其症状会加重，需同时给予抗真菌治疗。治疗阴道滴虫病时需同时治疗其性伙伴。

4.据报道，在科克因（Cockayne）综合征患者中，使用与替硝唑结构相似的甲硝唑后，出现了严重的不可逆的肝毒性/急性肝衰竭，并伴有致命后果。

五、【药物相互作用】项下修订为以下内容

以下是关于甲硝唑的药物相互作用的报道，甲硝唑是一种与替硝唑有化学相关性的硝基咪唑类药物，因此以下报道可能也会发生于替硝唑中。

1.替硝唑对其他药物的潜在影响

华法林和其他口服香豆素抗凝血药：鉴于甲硝唑的相关报道，替硝唑可以增强华法林及其他香豆素抗凝血剂的药效，从而导致凝血酶原时间延长。在替硝唑治疗期间及其停药后8天内，抗凝血剂用量可能需要调整。

酒精、双硫仑：在替硝唑治疗期间及停药后3天内应避免饮用酒精饮料以及任何含有酒精或丙二醇的制剂，否则可能出现腹部绞痛、恶心、呕吐、头痛、潮红的反应。据报道，酗酒患者同时服用甲硝唑和双硫仑会出现精神病反应。虽然替硝唑未见类似报道，但仍不应给近两周内服用过双硫仑的患者使用替硝唑。

锂：据报道，甲硝唑提高血清锂的水平。目前尚未知替硝唑是否也有相同的性质，但是建议同时使用锂和替硝唑的患者在治疗几天后做血清锂和肌酸酐的检查，以监测潜在的锂中毒危险。

环孢菌素、他克莫司：据一些报道显示，甲硝唑有可能提高环孢菌素和他克莫司的水平。在替硝唑与此任意一种联合给药时，应监测这些患者免疫抑制药物的毒性反应。

氟尿嘧啶：研究显示甲硝唑会降低氟尿嘧啶的清除率从而导致对治疗效果无益反而增加其副作用，如果不可避免的要将替硝唑与氟尿嘧啶联合用药，应监测患者的氟尿嘧啶相关的毒性反应。

2.其他药物对替硝唑的潜在影响

CYP3A4诱导剂/抑制剂：替硝唑与诱导肝微粒体酶的药物联合给药，即CYP3A4诱导剂，如苯巴比妥、利福平、苯妥英、磷苯妥英（一种苯妥英的前体药物），可能加速替硝唑的消除，降低血浆中替硝唑的水平。替硝唑与抑制肝微粒体酶活性的药物联合给药，即CYP3A4抑制剂如西咪替丁和酮康唑，可能会延长替硝唑的半衰期并降低其血浆清除率，从而增加替硝唑在血浆中的浓度。

土霉素：据报道，土霉素会拮抗甲硝唑的治疗效果。

3.实验室试验的药物相互作用

与甲硝唑类似，替硝唑也可能干扰某些特定血清生化指标的测定，如谷氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、乳酸脱氢酶（LDH）、甘油三酯和葡萄糖己糖激酶。可能观测到零值。所有有干扰现象报道的含量测定试验，都涉及到了烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的氧化还原反应过程中（NAD +NADH）酶的耦合。潜在的干扰是由于NADH和替硝唑的吸收峰具有相似性。

与甲硝唑类似，替硝唑也可能会产生短暂的白细胞和中性粒细胞减少，然而在临床试验中没有观测到由替硝唑引起的持续的血液学异常现象。如果有必要重复治疗，建议进行白细胞总数和分类计数。

六、【药物过量】项下修订为以下内容

未进行此项实验且无可靠参考文献。

替硝唑过量无特异性解毒药。本品过量时，应给予对症治疗，本品大部分随尿液排泄，可增加尿量以加快清除速率。血液透析也可以考虑，因为大约43%的体内药物可以在血液透析6小时内消除。

（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。）