附件

头孢唑林注射剂说明书修订要求

一、【不良反应】项下应包含以下内容

已报道有以下不良反应：

皮肤及皮下组织类：皮疹、瘙痒、多汗、潮红、血管性水肿、过敏性紫癜、荨麻疹、多形性红斑、剥脱性皮炎、史蒂文森-约翰逊（Stevens-Johnson)综合征、中毒性表皮坏死松解症、急性泛发性发疹性脓疱性皮病。

消化系统：口腔念珠菌病（口腔鹅口疮）、口干、口苦、口腔溃疡、恶心、呕吐、胃痉挛、腹痛、腹胀、腹泻、便秘、肝炎、黄疸、厌食和假膜性结肠炎。假膜性结肠炎可能发生在接受抗生素治疗期间或之后。可见血清氨基转移酶（SGOT、SGPT）和碱性磷酸酶水平的瞬时升高。罕见恶心和呕吐。

全身性及给药部位反应：药物热、胸部不适、乏力，少见静脉注射发生的血栓性静脉炎，注射部位皮疹、瘙痒、肿胀。肌内注射给药后偶见注射部位疼痛，部分出现硬结。

免疫系统：超敏反应、过敏性休克。

精神及神经系统：头晕、头痛、全身或局部麻木、震颤、皮肤刺痛感、晕厥、颅内压升高、抽搐、痉挛、嗜睡、烦躁不安、失眠、幻觉、噩梦、眩晕、潮热。

呼吸系统：呼吸困难、胸腔积液、喉水肿、咳嗽、鼻炎、支气管痉挛、间质性肺炎、嗜酸性粒细胞性肺炎。

心血管系统：心悸、发绀、心动过速、房颤及其他心律失常、血压降低、血压升高。

血液系统：凝血功能障碍、中性粒细胞减少症、白细胞减少症、血小板减少症、血小板增多症、全血细胞减少、嗜碱性粒细胞减少、嗜酸性粒细胞减少、粒细胞缺乏症、嗜酸粒细胞增多、白细胞增多、粒细胞增多、单核细胞增多、贫血、再生障碍性贫血、溶血性贫血。

肾脏及泌尿系统：血尿、尿失禁、BUN值升高、血清肌酐升高、间质性肾炎、肾衰竭。肾功能减退病人应用高剂量（每日12g）的本品时可出现脑病反应，如意识模糊、癫痫发作。

其他：眼睑水肿、眼干、视物模糊、关节痛、肌无力、肌痛、耳鸣。生殖器和肛门瘙痒（包括外阴瘙痒，生殖器瘤和阴道炎）。白色念珠菌二重感染偶见。

二、【禁忌】项下应包含以下内容

1.头孢唑林过敏者禁用。

2.其他头孢菌素类药物过敏者禁用。

3.对青霉素或其他β-内酰胺类药物有严重过敏史的患者禁用。

三、【注意事项】项下应包含以下内容

1.交叉过敏反应：患者对一种头孢菌素或头霉素（cephamycin）过敏者对其他头孢菌素或头霉素也可能过敏；患者对青霉素、青霉素衍生物或青霉胺过敏者也可能对头孢菌素或头霉素过敏。

使用本品前必须详细询问患者先前有否对头孢唑林、其他头孢菌素类、青霉素类或其他药物的过敏史。有青霉素类药物过敏性休克史者不可应用本品。疗程中如发生过敏反应，需立即停药。发生过敏性休克时，需保持呼吸道畅通、吸氧、并予以肾上腺素、糖皮质激素及抗组胺药等紧急措施。

2.对诊断的干扰：1%应用头孢唑林的患者可出现直接或间接抗球蛋白Coombs 试验阳性及尿糖假阳性反应（硫酸铜法）。少数患者的碱性磷酸酶、血清氨基转移酶可升高。

3.用于肾功能不全的患者：

因肾功能受损或肾功能不全而导致的低尿量患者，应谨慎使用本品，应用时必须减量。与其他β-内酰胺类抗生素一样，如果对肾功能受损的患者（肌酐清除率小于55mL/min)给予不适当的高剂量，可能会引起癫痫发作。

4.肝功能损害、肾功能损害或营养不良的患者，疗程较长的患者和以往经抗凝治疗稳定的患者，可出现头孢唑林相关的凝血酶原活性下降的风险。

5.长期应用可导致对本品耐药细菌过度生长，治疗期间一旦发生二重感染，应及时采取适当措施。

6.与所有头孢菌素一样，本品慎用于有胃肠道疾病，特别是有结肠炎病史的患者。

7.包括头孢唑林在内的几乎所有的抗菌药物在应用中都曾有过艰难梭菌相关性腹泻（CDAD, Clostridium difficile associated diarrhea）的报道，其严重程度从轻度腹泻到致死性的结肠炎不等。抗菌药物治疗会改变患者结肠部位的正常菌群，导致艰难梭菌过度生长。

艰难梭菌产生的毒素A和B是导致CDAD发生的原因。艰难梭菌中产生高水平毒素的菌株可引起CDAD发病率和死亡率升高，由于这些感染属于抗微生物药物难治性感染，所以可能需要对此类患者进行结肠切除术。凡在使用抗生素后出现腹泻的患者，都必须考虑发生CDAD的可能性。曾有文献报道，在抗菌药物治疗结束2个月后发生CDAD，因此在进行CDAD鉴别时需要认真了解患者的病史。

一旦怀疑或者确认患者发生了CDAD，可能需要停止患者正在接受的抗生素（对艰难梭菌有直接抑制作用的抗生素除外）。同时应根据临床指征，对患者进行适当的液体和电解质管理、补充蛋白、使用抗生素治疗艰难梭菌感染并进行手术评估。

8. 本品与下列药物有配伍禁忌，不可同瓶滴注：硫酸阿米卡星、硫酸卡那霉素、盐酸金霉素、盐酸土霉素、盐酸四环素、葡萄糖酸红霉素、硫酸多粘菌素B、粘菌素甲磺酸钠、葡萄糖酸钙。

四、【孕妇及哺乳期妇女用药】项下应包含以下内容

大鼠、小鼠和兔的生殖毒性研究中未见由于头孢唑林导致的生育力受损或对胎仔的损害。然而，尚未在妊娠妇女中进行充分及受控良好的研究。由于动物生殖试验并不能总是预测人类的反应，因此本品应仅在明确被需要时才可使用。

剖宫产前应用头孢唑林，脐血中药物浓度大约是母体药物浓度的1/4~1/3。本品对胎儿似乎并无不良影响。

哺乳期妇女本品乳汁中含量低，但哺乳期妇女用药时仍宜暂停哺乳。

五、【老年用药】项下应包含以下内容

在一项920例接受头孢唑林治疗的临床试验中，313例受试者（34%）为65岁及以上，138例受试者（15%）为75岁及以上。本品在这些老年受试者的安全性与有效性与年轻受试者相比，总体上没有差异。其他临床报道未见老年患者和年轻患者之间存在显著差异，但不能排除少数老年患者对本品更敏感的可能性。

本品由肾脏排泄，因此肾功能不全的患者毒性反应的风险可能更大。老年患者通常由于肾功能减退，因此本品在老年人中T1/2较年轻人明显延长，应按肾功能变化适当减量或延长给药间期。

六、【药物相互作用】项下应包含以下内容

1.本品与庆大霉素或阿米卡星联合应用，在体外能增强抗菌作用。

2.头孢唑林与华法林合用，因维生素K依赖性凝血因子的合成降低，出血的风险增加。

3.头孢唑林与活伤寒疫苗合用，后者的免疫作用下降。

4.本品与抗感染药（如氨基糖苷、多粘菌素E、多粘菌素B）、含碘造影剂、有机铂化合物、大剂量甲氨蝶呤、某些抗病毒药物（如阿昔洛韦、膦甲酸钠）、环孢素、他克莫司和利尿剂（如呋塞米）合用有增加肾毒性的可能，建议监测肾功能。

5.头孢唑林与丙磺舒联用时，丙磺舒可能会降低头孢菌素的肾小管分泌，丙磺舒可导致本品血药浓度升高，血半衰期延长。

6.头孢唑林含有甲硫四氮唑侧链，用药期间饮酒或饮用含乙醇饮料或静脉注射含乙醇药物，可发生戒酒硫样反应（也称：双硫仑样反应）。

（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。）