附件

氯膦酸二钠制剂说明书修订要求

一、氯膦酸二钠胶囊（片）

（一）【不良反应】项应包括以下内容

上市后监测到氯膦酸二钠制剂的下列不良反应/事件：

1.消化系统：恶心、呕吐、腹痛、腹胀、腹泻。

2.全身性反应：发热、寒战、胸部不适、疼痛、乏力。

3.皮肤及皮下组织：皮疹、瘙痒。

4.神经系统：头晕、感觉减退。

5.呼吸系统：呼吸困难、窒息感。

6.肌肉骨骼及结缔组织：肌痛、骨痛、背痛，长期大量使用后非常罕见颌骨坏死、非典型股骨骨折。

7.代谢和营养：低钙血症。

（二）【注意事项】应包括以下内容

1.氯膦酸盐治疗期间必须保持足量的液体摄入，高钙血症或肾功能受损患者使用氯膦酸盐治疗时，这一点尤其重要。

肾功能衰竭患者应用氯膦酸盐时需谨慎，中度及重度肾功能衰竭患者建议降低氯膦酸盐的日使用剂量。

2.在接受静脉或口服双膦酸盐治疗方案的癌症患者中，已有颌骨坏死报告，通常与口腔治疗操作和/或局部感染（包括骨髓炎）有关。这些患者中很多还接受化疗和皮质类固醇治疗。

在伴有危险因素（如癌症、化疗、放疗、皮质类固醇治疗、牙齿卫生状况较差）的患者中使用双膦酸盐治疗前应进行预防性牙科检查，在这些患者中进行双膦酸盐治疗时应该避免有创性牙科操作。

（三）【药物相互作用】应包括以下内容

1.禁止与其他双膦酸盐同时使用。

2.氯膦酸盐与二价阳离子可形成难溶复合物。因此，本品不应与含有钙或其他二价阳离子的食物或药物（如抗酸剂或铁制剂）同时服用。

3.氯膦酸盐与非甾体类抗炎药（NSAIDs）合用，最常见的是双氯芬酸，有引起肾功能不全的报告。

4.由于发生低钙血症的风险增加，氯膦酸盐与氨基糖苷类同时使用时应特别谨慎。

（注：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。）

二、氯膦酸二钠注射液

（一）【不良反应】项应包括以下内容

上市后监测到氯膦酸二钠制剂的下列不良反应/事件：

1.消化系统：恶心、呕吐、腹痛、腹胀、腹泻。

2.全身性反应：发热、寒战、胸部不适、疼痛、乏力。

3.皮肤及皮下组织：皮疹、瘙痒。

4.神经系统：头晕、感觉减退。

5.呼吸系统：呼吸困难、窒息感。

6.肌肉骨骼及结缔组织：肌痛、骨痛、背痛，长期大量使用后非常罕见颌骨坏死、非典型股骨骨折。

7.代谢和营养：低钙血症。

（二）【注意事项】应包括以下内容

1.氯膦酸盐治疗期间必须保持足量的液体摄入，静脉输注氯膦酸盐及高钙血症或肾功能损伤患者使用氯膦酸盐治疗时，这一点尤其重要。

肾功能衰竭患者应用氯膦酸盐时需谨慎，建议根据肾功能情况减少氯膦酸盐输注剂量。

2.氯膦酸盐静脉给药剂量明显高于推荐剂量时可能会引起重度的肾功能损害，尤其当输注速度太快时。

3.在接受静脉或口服双膦酸盐治疗方案的癌症患者中，已有颌骨坏死报告，通常与口腔治疗操作和/或局部感染（包括骨髓炎）有关。这些患者中很多还接受化疗和皮质类固醇治疗。

在伴有危险因素（如癌症、化疗、放疗、皮质类固醇治疗、牙齿卫生状况较差）的患者中使用双膦酸盐治疗前应进行预防性牙科检查，在这些患者中进行双膦酸盐治疗时应该避免有创性牙科操作。

（三）【药物相互作用】应包括以下内容

1.禁止与其他双膦酸盐同时使用。

2.氯膦酸盐与二价阳离子可形成难溶复合物。因此，本品不应与含有二价阳离子的溶液（如Ringer’s溶液）一起静脉使用。

3.氯膦酸二钠与非甾体类抗炎药(NSAIDs)合用，最常见的是双氯芬酸，有引起肾功能不全的报告。

4.由于发生低钙血症的风险增加，氯膦酸盐与氨基糖苷类抗生素同时使用时应特别谨慎。

（注：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。）

三、注射用氯膦酸二钠

（一）【不良反应】项应包括以下内容

上市后监测到氯膦酸二钠制剂的下列不良反应/事件：

1.消化系统：恶心、呕吐、腹痛、腹胀、腹泻。

2.全身性反应：发热、寒战、胸部不适、疼痛、乏力。

3.皮肤及皮下组织：皮疹、瘙痒。

4.神经系统：头晕、感觉减退。

5.呼吸系统：呼吸困难、窒息感。

6.肌肉骨骼及结缔组织：肌痛、骨痛、背痛，长期大量使用后非常罕见颌骨坏死、非典型股骨骨折。

（二）【注意事项】应包括以下内容

1.氯膦酸盐治疗期间必须保持足量的液体摄入，静脉输注氯膦酸盐及高钙血症或肾功能损伤患者使用氯膦酸盐治疗时，这一点尤其重要。

2.在接受静脉或口服双膦酸盐治疗方案的癌症患者中，已有颌骨坏死报告，通常与口腔治疗操作和/或局部感染（包括骨髓炎）有关。这些患者中很多还接受化疗和皮质类固醇治疗。

在伴有危险因素（如癌症、化疗、放疗、皮质类固醇治疗、牙齿卫生状况较差）的患者中使用双膦酸盐治疗前应进行预防性牙科检查，在这些患者中进行双膦酸盐治疗时应该避免有创性牙科操作。

（注：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。）