



抗立平®

磷酸特地唑胺片 说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

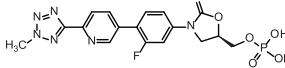
通用名称：磷酸特地唑胺片
英文名称：Tedizolid Phosphate Tablets
汉语拼音：Linsuan Tedizuo'an Pian

【成份】

本品的主要成分为磷酸特地唑胺。

其化学名称为：[(5R)-3-{3-氯-4-[6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-吡啶-3-基]-苯基}-2-氧代噻唑烷-5-基]甲基二氢磷酸酯

化学结构式：



分子式： $C_{11}H_{16}FN_3O_3P$

分子量：450.32

辅料：本品辅料含有微晶纤维素、甘露醇、聚维酮、交联聚维酮、硬脂酸镁和薄壁衣包预制剂(胃溶型)；薄壁衣包预制剂(胃溶型)的配方为聚乙稀醇、二氧化钛、聚乙二醇、滑石粉和氯化铁。

【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

急性细菌性皮肤及皮肤软组织感染

适用于治疗下列革兰阳性菌的敏感分离株引起的急性细菌性皮肤及皮肤软组织感染(ABSSSI)：金黄色葡萄球菌(包括甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌[MRSA]和大肠杆菌敏感黄色葡萄球菌[MSA]的分离株)、化脓性链球菌、无乳链球菌、咽炎链球菌群(包括咽炎链球菌、中间链球菌和星座链球菌)和粪链球菌。

用法

为降低耐药菌的形成和维持磷酸特地唑胺及其他抗菌药物的有效性，磷酸特地唑胺只能用于治疗已证实或高度疑似由敏感菌引起的急性细菌性皮肤及皮肤软组织感染。如有培养和药敏信息，在选择或调整抗感染治疗时应考虑这些信息。若无此类数据，可根据当地流行病学和药敏模式经验性选择疗法。

【规格】

200mg

【用法用量】

推荐剂量

磷酸特地唑胺的推荐剂量为18岁或以上的患者口服(随餐或空腹)200mg，每日一次，连续6天。

推荐剂量和用法见表1。

表1：磷酸特地唑胺的剂量

| 感染 | 给药途径 | 剂量 | 频次 | 输注时间 | 治疗持续时间 |
|-----------------|------|-------|------|------|--------|
| 急性细菌性皮肤及皮肤软组织感染 | 口服 | 200mg | 每日一次 | 不适用 | 6天 |

从静脉输注改成口服特地唑胺时，无需调整剂量。

如果漏服一片，患者应在下次计划服药前8小时的任意时间尽快补服。如果距离下次用药不足8小时，等待直至下次计划服药。

【不良反应】

最常见的不良反应

接受磷酸特地唑胺治疗的患者中，最常见的不良反应为恶心(8%)、头痛(6%)、腹泻(4%)、呕吐(3%)和头晕(2%)。磷酸特地唑胺治疗组和利奈唑胺治疗组中，治疗开始到发生不良反应的中位时间为5天，两个治疗组中均有12%的不良反应在治疗第2天发生。

表2列出了临床试验中接受磷酸特地唑胺治疗的患者至少有2%发生的不良反应。

表2：III期 ABSSSI 临床试验汇总分析中，≥2% 接受磷酸特地唑胺治疗的患者发生的不良反应

| 不良反应 | III期 ABSSSI 临床试验汇总分析 | |
|--------|--|---|
| | 磷酸特地唑胺 (200mg 口服 / 静脉给药，每日一次， 连续 6 天) (N=662) | 利奈唑胺 (600mg 口服 / 静脉给药，每日两次， 连续 10 天) (N=662) |
| 胃肠道疾病 | | |
| 恶心 | 8% | 12% |
| 腹泻 | 4% | 5% |
| 呕吐 | 3% | 6% |
| 神经系统疾病 | | |
| 头痛 | 6% | 6% |
| 头晕 | 2% | 2% |

感染模型中，在缺乏粒细胞存在时，磷酸特地唑胺的抗菌活性降低。

对线粒体有毒性作用

几乎所有的全身用抗真菌药(包括磷酸特地唑胺)均会报告观察梭状芽孢杆菌性腹泻(CDAD)，严重程度从轻度腹泻到致命性结肠炎。

抗感染治疗改变肠道的正常菌群，可能会使观察梭状芽孢杆菌性腹泻生长。

观察梭菌性毒素 A 和 B，进而发展成 CDAD。观察梭菌的产毒菌株导致发病率和死亡率增加，因为这些感染对抗生素治疗无效，可能需要对结肠切开术。在抗生素治疗后腹泻的所有患者，必须考虑 CDAD。据报道，CDAD 在抗感染药给药后两个多月发生，故需提供详细的病史。

如果疑似或确诊 CDAD，应停用(尽可能)不针对艰难梭菌的抗菌药。临床上有指征时，应采取适当的措施，如液体和电解质管理、补充益生菌、困难梭菌的抗菌治疗以及腹泻评估。

前庭系统的损害

存在任何已知的或高度疑似的细菌感染、或不存在预防性指征的情况下开具磷酸特地唑胺，不大可能为患者提供益处，并且增加了药物毒性风险。磷酸特地唑胺通常不具有抗革兰阴性菌活性。

线粒体功能障碍

磷酸特地唑胺抑制线粒体蛋白合成。该抑制作用可能引发不良反应，例如乳酸性酸中毒、贫血和神经系统病变(视神经和周围神经)。另一种唑烷酮解离抗菌药应当以超过磷酸特地唑胺的推荐用时给药时发生过此类事件。

骨髓抑制

在接受磷酸特地唑胺的一些受试者中观察到血小板减少、血红蛋白减少和中性粒细胞减少。当停用特地唑胺后，累及的血小板减少恢复至治疗前水平。在接受另一种唑烷酮类抗菌药物的患者中曾报告骨髓抑制(包括贫血、白细胞减少、全血细胞减少及血小板减少)。

周围神经病和视神经病变

以超过磷酸特地唑胺的用时限制接受另一种唑烷酮类药物治疗的患者已报告周围神经病变和视神经病变。有时进展为视力丧失。以周围神经治疗时(6天)接受磷酸特地唑胺治疗的患者尚未报告神经病变(视神经与周围神经病变)。应建议所有患者报告视力损害情况，例如视力变化、色觉变化、视力模糊或视野缺损。此类情况下，建议尽早就医，必要时转诊至眼科医生。

乳酸性酸中毒

接受另一种唑烷酮类药物治疗的患者曾报告乳酸性酸中毒。以推荐治疗时间(6天)接受磷酸特地唑胺治疗的患者尚无乳酸性酸中毒报告。

过敏反应

已知对其他唑烷酮类药物过敏者慎用磷酸特地唑胺，因为可能发生交叉过敏。

单胺氧化酶抑制剂

在另外一种特地唑胺是单胺氧化酶(MAO)的一种可逆性非选择性抑制剂(参见【药物相互作用】)。

血清素综合征

在接受另一种唑烷酮类药物和血清素类药物合并用药的患者曾自报发生血清素综合征(参见【药物相互作用】)。

III期试验未确定合并使用磷酸特地唑胺与血清素类药物的患者，其中血清素类药物包括选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNR)、三环抗抑郁药(MAO抑制剂)、曲普坦类和其他具有潜在在血清素或血清素活性的药物。

妊娠期的数据

尚未确立磷酸特地唑胺在治疗时超过6周的安全性和有效性。

在 ABSSSI 中，治疗的感染类型仅限于链球菌/大肠杆菌或皮肤脓肿、及伤口感染。尚未研究其他类型的皮肤感染。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇 C 级

未在妊娠妇女中对磷酸特地唑胺进行充分和严格对照的研究。只有当潜在获益超过胎儿的潜在风险时，才能在怀孕期间使用磷酸特地唑胺。

【哺乳期妇女用药】

在 ABSSSI 中，治疗的感染类型仅限于链球菌/大肠杆菌或皮肤脓肿、及伤口感染。尚未研究其他类型的皮肤感染。

| 实验室检查 | 可能具有临床意义的数值 ^{1,2} | |
|--|---|---|
| | 磷酸特地唑胺 (200mg 口服 / 静脉给药，每日一次， 连续 6 天) (N=618) ³ | 利奈唑胺 (600mg 口服 / 静脉给药，每日两次， 连续 10 天) (N=617) |
| 血红蛋白 (<10.1 g/dL [M]) (<>9 g/dL [F]) | 3.1% | 3.7% |
| 血小板计数 (<112 × 10 ⁹ /mm ³) | 2.3% | 4.9% |
| 中性粒细胞绝对计数 (<0.8 × 10 ⁹ /mm ³) | 0.5% | 0.6% |

M=男性；F=女性

1 基线时的正常值小于正常值下限(LLN)的 75%(中性粒细胞绝对计数 <50%)

2 表示到未发生予活性药物时最低的基线后异常值

3 无缺失的患者人数

骨髓抑制

健康成人连续 21 天接受磷酸特地唑胺治疗的 I 期研究显示，治疗超过 6 天时，剂量和持续时间可能会对血液学参数产生影响。在 III 期试验中，两个治疗组在治疗后一些参数的临床显著变化通常相似(参见表 3)。

周围神经病变和视神经病变

在接受另一种唑烷酮类药物治疗 28 天以上的患者已报告周围神经病变和视神经病变。在 III 期试验中，两个治疗组报告的周围神经病变和视神经病变的不良反应相似(磷酸特地唑胺和利奈唑胺的周围神经病变分别为 1.2% 和 0.6%；视神经病变分别为 0.3% 和 0.2%)。接受磷酸特地唑胺治疗 6 天以上的患者尚无任何数据。

【禁忌】

对本品或任何辅料过敏者禁忌。

中性粒细胞减少症患者

磷酸特地唑胺在中性粒细胞减少症患者(中性粒细胞计数 <1000 细胞/mm³)中的安全性和有效性尚未进行充分评价。动物

感染模型中，在缺乏粒细胞存在时，磷酸特地唑胺的抗菌活性降低。

对线粒体有毒性作用

几乎所有的全身用抗真菌药(包括磷酸特地唑胺)均会报告观察梭状芽孢杆菌性腹泻(CDAD)，严重程度从轻度腹泻到致命性结肠炎。

抗感染治疗改变肠道的正常菌群，可能会使观察梭状芽孢杆菌性腹泻生长。

观察梭菌性毒素 A 和 B，进而发展成 CDAD。观察梭菌的产毒菌株导致发病率和死亡率增加，因为这些感染对抗生素治疗无效，可能需要对结肠切开术。在抗生素治疗后腹泻的所有患者，必须考虑 CDAD。据报道，CDAD 在抗感染药给药后两个多月发生，故需提供详细的病史。

如果疑似或确诊 CDAD，应停用(尽可能)不针对艰难梭菌的抗菌药。临床上有指征时，应采取适当的措施，如液体和电解质管理、补充益生菌、困难梭菌的抗菌治疗以及腹泻评估。

前庭系统的损害

存在任何已知的或高度疑似的细菌感染、或不存在预防性指征的情况下开具磷酸特地唑胺，不大可能为患者提供益处，并且增加了药物毒性风险。磷酸特地唑胺通常不具有抗革兰阴性菌活性。

线粒体功能障碍

在正在接受磷酸特地唑胺的一些受试者中观察到血小板减少、血红蛋白减少和中性粒细胞减少。当停用特地唑胺后，累及的血小板减少恢复至治疗前水平。在接受另一种唑烷酮类抗菌药物的患者中曾报告骨髓抑制(包括贫血、白细胞减少、全血细胞减少及血小板减少)。

周围神经病和视神经病变

以超过磷酸特地唑胺的用时限制接受另一种唑烷酮类药物治疗的患者已报告周围神经病变和视神经病变。有时进展为视力丧失。以周围神经治疗时(6天)接受磷酸特地唑胺治疗的患者尚未报告神经病变(视神经与周围神经病变)。应建议所有患者报告视力损害情况，例如视力变化、色觉变化、视力模糊或视野缺损。此类情况下，建议尽早就医，必要时转诊至眼科医生。

乳酸性酸中毒

接受另一种唑烷酮类药物治疗的患者曾报告乳酸性酸中毒。以推荐治疗时间(6天)接受磷酸特地唑胺治疗的患者尚无乳酸性酸中毒报告。

过敏反应

已知对其他唑烷酮类药物过敏者慎用磷酸特地唑胺，因为可能发生交叉过敏。

单胺氧化酶抑制剂

在另外一种特地唑胺是单胺氧化酶(MAO)的一种可逆性非选择性抑制剂(参见【药物相互作用】)。

血清素综合征

在接受另一种唑烷酮类药物和血清素类药物合并用药的患者曾自报发生血清素综合征(参见【药物相互作用】)。

妊娠期的数据

尚未确立磷酸特地唑胺在妊娠时的安全性和有效性。

哺乳期妇女

特地唑胺可分泌到大鼠的乳汁中。特地唑胺是否会分泌进入人乳内仍未知。许多药物会被分泌到人乳内，因此，哺乳期妇女应慎用特地唑胺。

【儿童用药】

尚未确立磷酸特地唑胺在 18 岁以下儿童患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

接受磷酸特地唑胺治疗的老人(65 岁以上)受试者，因此不能确定老年受试者的反应是否与年轻受试者不同。老年受试者与年轻受试者的药物动力学参数未观察到任何剂量差异。

【药物相互作用】

药物代谢酶

经由一级阶段肝脏氧化酶代谢进行的转化不是磷酸特地唑胺的一种重要消除途径。磷酸特地唑胺或特地唑胺均未观察到对所选 CYP 肝脏酶的代谢产生抑制或诱导作用，提示不大可能发生基于氧化酶的药物-药物相互作用。

肾脏转运

特地唑胺或磷酸特地唑胺对重吸收蛋白的探针药物透析(OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 和 OCT2)以及外排性转

运体(P-gp 和 BCRP)的抑制能力进行了体外评估。口服磷酸特地唑胺可抑制肠内的乳糖酶蛋白(BCRP)，增加口服给药的

BCRP底物的血浆浓度,并增加不良反应的可能性。如果可能,在磷酸特地唑胺治疗期间,应考虑暂时停止合给与BCRP底物类的药物,特别是治疗指数狭窄的BCRP底物(如甲氨蝶呤或环孢素)。如果无法避免同时给药,则应对合并给予的BCRP底物的不良反应进行监测。除了BCRP,本品预期不会和上述转运体发生临床相关的相互作用。

瑞舒伐他汀是一种已知的BCRP底物,给健康受试者以多次口服给药的方式合给与磷酸特地唑胺(200mg,每日1次)后,会导致瑞舒伐他汀(10mg,单次口服)的C_{max}和AUC分别增加约5%和70%。

胆红素酶抑制剂

在体外,特地唑胺是MAO的一种可逆性抑制剂。II期和III期试验中不能评价特地唑胺与MAO抑制剂的相互作用,因为试验中未纳入服用此类药物的受试者。

肾上腺素能药物

在健康受试者中进行了两项安慰剂对照的交叉研究,以评估200mg磷酸特地唑胺口服给药达稳态时增加麻黄碱和酪胺的升压作用的可能性。与伪麻黄碱联合用药时,血压或心率未见明显变化。给予磷酸特地唑胺时,使收缩压比给药前的基线值高>30mmHg,酪胺的中位剂量为325mg。给予安慰剂时,所必需的中位剂量为425mg。酪胺诱发研究中,磷酸特地唑胺组的29名受试者中,21名(72.4%)报告心悸;安慰剂组的28名受试者中,13名(46.4%)报告心悸。

血清素类药物

在预测血清素活性的小鼠模型中,比人体等效剂量高达30倍的磷酸特地唑胺所产生的血清素效应与载体对照品相同。III期试验未见服用血清素类药(包括SSRI、三环抗抑郁药以及5-羟色胺(5-HT)受体激动剂(曲普坦类)的抗抑郁药)、哌替啶或丁螺酮的受试者。

[药物过量]

用过量时,应停用磷酸特地唑胺并接受一般支持性治疗。血液透析不能从全身循环中明显清除特地唑胺。

[药理毒理]

药物作用

作用机制

特地唑胺属于𫫇唑啉酮类抗菌药,通过与细菌核糖体50S亚基结合抑制蛋白质合成而发挥抗菌作用。特地唑胺抑制细菌蛋白质合成的作用机制与其非𫫇唑啉酮类抗菌药的作用机制不同,因此特地唑胺不可与其他类别的抗菌药发生交叉耐药。体外杀灭时间研究结果显示,特地唑胺对肠球菌、葡萄球菌和链球菌具有抑菌作用。

耐药机制

通过编码23S rRNA或核糖体蛋白(L1和L3)的染色体基因突变而对噁唑烷酮类药物耐药的微生物通常对特地唑胺交叉耐药。在检测的少量黄色葡萄球菌株中,如不发生突变突变,氯霉素-氟氯耐考氟(cfr)基因的存在不会导致对特地唑胺耐药。

耐药频率

在体外,导致特地唑胺敏感性降低的自发突变的发生频率约为10%。

与其它抗菌药物的相互作用

特地唑胺与丙氨酸、头孢曲松、头孢曲松钠、头孢他啶、亚胺培南、利福平、甲氧苄啶/磺胺甲噁唑、米诺环素、克林霉素、环丙沙星、达托霉素、万古霉素、大环内酯类、两性霉素B、酮康唑以及替比泰芬的体外联合药效研究均未见协同或拮抗作用。

抗菌谱

特地唑胺在体外和临床感染患者中对下列细菌的多数分离株有抗菌活性。

需氧和兼性厌氧菌

黄色葡萄球菌(包括甲氧西林耐药(MRSA)和甲氧西林敏感(MSSA)的分离株)、化脓性链球菌、无乳链球菌、咽炎链球菌群(包括咽炎链球菌、中间链球菌和星座链球菌)。

真菌

特地唑胺对下列细菌的体外MIC至少有90%不超过0.5μg/ml,但其临床意义尚不明确。磷酸特地唑胺用于治疗这些细菌所引起的临床感染的安全性和有效性,尚未充分和良好地在临床试验中证实。

需氧和兼性厌氧革兰氏阳性菌

表皮葡萄球菌(包括甲氧西林敏感以及甲氧西林耐药分离株)、溶血性葡萄球菌、链球菌、粪球菌、芽孢杆菌、药物敏感性试验方法。

如可用,临床微生物学实验室应向医生定期报告本地医院和诊所内所用抗菌药的体外敏感性试验的累积结果,描述医院和社区获得性病原菌的敏感性特征。

特殊制剂

利用标准化试验方法来定量测定抗菌药物的最小抑制浓度(MICs),标准化方法应以稀释法(液体培养基或琼脂培养基)为基础,或者采用标准化的细菌接种量和标准化的特地唑胺浓度。MIC值应依照表4的标准进行判定。

表4: 磷酸特地唑胺的药敏试验读标准

| 病原菌 | 最小抑菌浓度 (μg/ml) | | | 纸片扩散区直径 (mm) | | |
|---------------------------|-------------------|---|----|-----------------|-------|-----|
| | S | I | R | S | I | R |
| 金黄色葡萄球菌(甲氧西林耐药和甲氧西林敏感分离株) | ≤0.5 | 1 | ≥2 | ≥19 | 16-18 | ≤15 |
| 化脓性链球菌 | ≤0.5 | - | - | ≥18 | - | - |
| 无乳链球菌 | ≤0.5 | - | - | ≥18 | - | - |
| 咽炎链球菌 ¹ | ≤0.25 | - | - | ≥17 | - | - |
| 粪球菌 | ≤0.5 | - | - | ≥19 | - | - |

S=敏感,I=中间,R=耐药

1 包括咽炎链球菌,中间链球菌,星座链球菌

扩散法:

标准化方法需采用标准化的细菌接种量。该方法采用浸有200μg特地唑胺的纸片测试微生物对特地唑胺的敏感性。实验室报告中提供的使用20μg特地唑胺纸片进行的标准化纸片试验的结果应按照表4中的标准进行读取。

报告为“敏感”表示感染部位的抗菌药物很可能抑制病原体的生长。报告为“中间”表示结果不确定,并且不能微生物对临床治疗的替代药物未显示敏感。若此类药物在体外感染部位可达生理性浓度,该抗菌药物在临床上可能有效,该分类还可作为一个缓冲区,可减少不必要的技术因素在判断结果中造成严重偏差。

报告为“耐药”表示即使血液中抗菌药物浓度可达到感染部位通常可能达到的浓度仍不太可能抑制病原体的生长,应考虑选用其它治疗。

质量控制

标准化药敏试验方法需采用实验室对照生物,以便监测和确保药敏试验中所用样品和试剂以及试验操作人员技术的准确度和精确度。特地唑胺纸片粉末应提供下列MIC值范围,如表5所示。对于采用20μg特地唑胺纸片扩散法进行的试验,结果应在表5规定的范围内。

表5: 药敏试验的可接受质量控制范围

| 质控菌 | 最小抑菌浓度 (μg/ml) | 纸片扩散法 纸片扩散区直径(mm) |
|--------------------|-------------------|----------------------|
| 金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 | 0.25-1 | 不适用 |
| 金黄色葡萄球菌 ATCC 25923 | - | 22-29 |
| 粪球菌 ATCC 29212 | 0.25-1 | 不适用 |
| 肺炎链球菌 ATCC 49619 | 0.12-0.5 | 24-30 |

毒理研究

遗传毒性

磷酸特地唑胺在细菌回复突变(Ames)试验、中国仓鼠肺(GCH)细胞染色体畸变等遗传毒性体外试验以及小鼠骨髓微核试验,大鼠骨髓细胞外DNA合成试验等体内试验中结果均为阴性。特地唑胺(磷酸特地唑胺的外表和体内代谢物)在GCH细胞染色体畸变试验中结果为阳性,但其它体外试验(Ames试验、小鼠淋巴瘤细胞试验)以及小鼠体内骨髓微核试验结果为阴性。

生殖毒性

在大鼠生育力试验中,雄性大鼠口服100mg磷酸特地唑胺,未见对生育力或生殖能力(包括精子生成)的不影响。雄性大鼠的最高耐受剂量50mg/kg/天。在大鼠中特地唑胺AUC值约是人体口服治疗剂量下AUC值的5倍,最高给药剂量达15mg/kg/天,未见磷酸特地唑胺对雄性大鼠生育力或生殖能力的不良影响。雌性大鼠生育力NOAEL剂量下大鼠特地唑胺AUC值约是人体口服治疗剂量下AUC值的0.4倍。

在小鼠、大鼠和狗胎仔发育毒性试验中,胎仔发育畸形导致胚胎发育毒性。小鼠在未见母体毒性的情况下,25mg/kg/天,AUC约是人(体暴露量的4倍)下可见胎仔发育毒性,主要表现为胎仔体重降低和四肢软弱无力。大鼠在高剂量15mg/kg/天(大鼠AUC约是人暴露量的6倍)下可见母体毒性(体重降低)和胎仔发育毒性,但未见任何畸形或异常。小鼠胎仔发育毒性NOAEL(5mg/kg/天)和大鼠胎仔发育毒性NOAEL(2.5mg/kg/天)下大鼠中特地唑胺AUC值约是人人口服治疗剂量下特地唑胺AUC值的0.04倍。

在围产期发育毒性试验中,雌性大鼠在妊娠期和哺乳期给予磷酸特地唑胺剂量最高达3.75mg/kg/天(血浆中特地唑胺的AUC值与200mg/kg/天的临床剂量相等,AUC_{0-24h}相当),母体和幼仔观察不良影响。

在犬上,磷酸特地唑胺的半衰期为4.6h。下可见母体毒性(体重降低)和胎仔发育毒性,主要表现为胎仔体重下降以及骨骼密度增加,包括胸椎、椎骨和骨盆骨密度降低。未见在出现母体毒性的情况下开始胎仔体重下降,但未见任何畸形或异常。小鼠胎仔发育毒性NOAEL(5mg/kg/天)和大鼠胎仔发育毒性NOAEL(2.5mg/kg/天)下血浆中特地唑胺AUC值约是人人口服治疗剂量下特地唑胺AUC值的0.04倍。

在围产期发育毒性试验中,雄性大鼠在妊娠期和哺乳期给予磷酸特地唑胺剂量最高达3.75mg/kg/天(血浆中特地唑胺的AUC值与200mg/kg/天的临床剂量相等,AUC_{0-24h}相当),母体和幼仔观察不良影响。

[药代动力学]

磷酸特地唑胺是一种前药,在口服给药和静脉给药后通过磷酸酶转化成微生物活性地特地唑胺,口服给药和静脉给药后,磷酸特地唑胺的全身暴露量可以忽略不计,因此进一步讨论了特地唑胺的药代动力学特性。每日常规剂量多次给药后,大约在3天内达到稳态浓度,特地唑胺蓄积比大约为30%(特地唑胺的半衰期约为12小时)。200mg磷酸特地唑胺,每日一次口服和静脉给药后,特地唑胺的药代动力学参数见表4。

表6: 200mg磷酸特地唑胺每次1-2次每次及多次口服和静脉给药后,特地唑胺的平均(标准差)药代动力学参数

| 特地唑胺的药代动力学参数 ¹ | 口服 | | 静脉 ² | |
|---|--------------|--------------|-----------------|--------------|
| | 单剂量 | 稳态 | 单剂量 | 稳态 |
| C _{max} (mcg/ml) | 2.0(0.7) | 2.2(0.6) | 2.3(0.6) | 3.0(0.7) |
| T _{max} (h) ³ | 2.5(1.0-8.0) | 3.5(1.0-6.0) | 1.1(0.9-1.5) | 1.2(0.9-1.5) |
| AUC(mcg·h/ml) ³ | 23.8(6.8) | 25.6(8.5) | 26.6(5.2) | 29.2(6.2) |
| CL _r 或CL/F(L/h) ³ | 7.5(2.3) | 6.9(1.7) | 6.4(1.2) | 5.9(1.4) |

1 C_{max}:峰浓度; T_{max}:浓度-时间曲线下面积; CL: 全身清除率; CL/F: 表观口服清除率
2 中位数(范围)
3 3次给药的AUC是指AUC_{0-t}(从零时到无穷大的AUC),多次给药的AUC是指AUC_{0-t'}(从零时到第24小时的AUC)

16例中国健康男性受试者接受200 mg 磷酸特地唑胺多次静脉给药 3 天以及口服给药 4 天后,考察特地唑胺的药代动力学特征。在中国人群和非中国人种群中观察到相似的 C_{max}、T_{max} 和 AUC 特征。

吸收

空腹口服磷酸特地唑胺或1小时静脉输注磷酸特地唑胺给药后,特地唑胺的血药浓度分别在口服后大约3小时内或1小时内给药后达峰,绝对生物利用度约91%。静脉与口服给药之间无需调整剂量。

分布

特地唑胺的血浆蛋白结合率为约 70% 至 90%。健康成人单次静脉输注 200mg 磷酸特地唑胺后,特地唑胺的平均稳态分布容积在 67 到 80L 之间(约为体内水份总量的 2 倍)。特地唑胺进入脂肪和骨骼肌肉组织的间质隙液内,暴露量与血浆中的游离药物暴露量相当。

代谢

标准化药敏试验方法需采用实验室对照生物,以便监测和确保药敏试验中所用样品和试剂以及试验操作人员技术的准确度和精确度。特地唑胺纸片粉末应提供下列MIC值范围,如表5所示。对于采用20μg特地唑胺纸片扩散法进行的试验,结果应在表5规定的范围内。

表5: 药敏试验的可接受质量控制范围

| 质控菌 | 最小抑菌浓度 (μg/ml) | 纸片扩散法 纸片扩散区直径(mm) |
|--------------------|-------------------|----------------------|
| 金黄色葡萄球菌 ATCC 29213 | 0.25-1 | 不适用 |
| 金黄色葡萄球菌 ATCC 25923 | - | 22-29 |
| 粪球菌 ATCC 29212 | 0.25-1 | 不适用 |
| 肺炎链球菌 ATCC 49619 | 0.12-0.5 | 24-30 |

毒理研究

根据群体药代动力学分析,目前尚无临床相关的人口统计学因素或临床患者因素(包括年龄、性别、种族、族群、体重、性别指数)以及对药物药代动力学的影响。

肝功能损害

单剂量口服 200mg 磷酸特地唑胺后,与 8 名配对的健康对照受试者相比,中度 (n=8) 或重度 (n=8) 肝功能损害者 (Child-Pugh B 级和 C 级) 的平均特地唑胺 C_{max} 和 AUC_{0-t} 均未见具有临床意义的变化。肝功能损害患者与正常受试者相比,肾功能损害

单剂量口服 200mg 磷酸特地唑胺后,与 8 名配对的健康对照受试者相比,8 名重度肾功能损害患者 (即 eGFR<30mL/min/L^{1.73m²) 基本不变, AUC_{0-t} 降低了不到 10%, 在终末期肾病患者 (eGFR<15mL/min/L^{1.73m²) 中评估发现,血液透析不能从全身循环中明显清除特地唑胺,肾功能损害患者或者正在接受血液透析的患者无需调整剂量。}}

老年患者

在一项对年轻健康志愿者 (65 岁及以上,其中至少 5 名志愿者至少 75 岁; n=14) 与年轻对照受试者 (25 至 45 岁; n=14) 比较的试验中,评估了 200mg 磷酸特地唑胺单次口服给药后特地唑胺的药代动力学。老年受试者与年轻对照受试者的特地唑胺药代动力学相似。

性别

性别对磷酸特地唑胺的药代动力学的影响已在健康男性和女性的临床试验以及群体药代动力学分析中进行了评价。男性与女性的特地唑胺药代动力学参数相似,无需根据性别对磷酸特地唑胺的剂量。

【包装】

铝塑泡罩包装(药用铝箔和聚丙烯乙稀/聚偏二氯乙稀固体药用复合硬片);

6片/板 X 1板 / 盒,6片/板 X 2板 / 盒,12片/板 X 1板 / 盒。

【有效期】 24个月。

【执行标准】 国家药品监督管理局药品注册标准 YBH14612022

【批准文号】 国药准字 H22022399

【上市许可持有人】

企业名称:南京正大天晴制药有限公司

注册地址:南京经济技术开发区惠欧路 9 号

生产地址:210038

邮政编码:210038

电话号码:025-85109999

传真号码:025-85803122

网址: www.njcttq.com

【生产企业】

企业名称:南京正大天晴制药有限公司

生产地址:南京经济技术开发区惠欧路 9 号

邮政编码:210038

电话号码:025-85109999

传真号码:025-85803122

网址: www.njcttq.com

 南京正大天晴制药有限公司
NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO., LTD.