核准日期：2022 年 06 月 30 日
修改日期：2022 年 08 月 25 日
瑞阳®

注射用磷酸特地唑胺说明书

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：注射用磷酸特地唑胺

英文名称：Tedizolid Phosphate for Injection

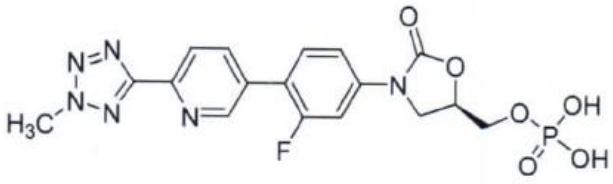
汉语拼音：Zhusheyong Linsuantedizuo'an

【成份】

本品的主要成份为磷酸特地唑胺。

化学名称：（5*R*）-[3-[3-氟-4-[6-（2-甲基-2*H*-四氮唑-5-基）吡啶-3-基]苯基]-2-氧代噁唑烷酮-5-基）]甲基二氢磷酸酯。

化学结构式：



分子式：$C_{17}H_{16}FN_6O_6P$

分子量：450.32

辅料：甘露醇、氢氧化钠、盐酸、注射用水

【性状】

本品为白色或类白色的疏松块状物或粉末。

【适应症】

急性细菌性皮肤及皮肤软组织感染

适用于治疗由下列革兰氏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]和甲氧西林敏感*金黄色葡萄球菌*[MSSA]的分离株）、*化脓性链球菌*、*无*

乳链球菌、*咽峡炎链球菌群*（包括*咽峡炎链球菌*、*中间链球菌*和*星座链球菌*）和*粪肠球菌*。

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，在选择或调整抗菌疗法时应考虑这些信息。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】

0.2g

【用法用量】

推荐用量

磷酸特地唑胺的推荐剂量为 18 岁或以上的患者静脉输注 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	静脉输注	200mg	每日一次	1 小时	6 天

从静脉输注改成口服特地唑胺时，无需调整剂量。

如果漏用一剂，患者应在下次计划用药前 8 小时的任意时间尽快补用。如果距离下次用药不足 8 小时，等待直至下次计划用药。

静脉注射液的制备和给药

注射用磷酸特地唑胺是一种无菌的注射用冻干粉末，200mg 装于一次性玻璃小瓶内。每瓶 200mg 应使用无菌注射用水复溶，后续只能使用 0.9%氯化钠注射液稀释。

注射用磷酸特地唑胺玻璃小瓶不含任何抗菌防腐剂，仅供一次性使用

制备

玻璃小瓶的内容物应采用无菌技术复溶，具体如下：

注：复溶期间或复溶后，避免用力搅动或摇动小瓶以尽可能减少起泡。

1.用 4mL 无菌注射用水复溶注射用磷酸特地唑胺小瓶中的内容物。

2.轻轻旋动内容物，小瓶保持竖立，直至块状物完全溶解，泡沫全部消散。

3.检查小瓶以保证溶液不含任何颗粒物，瓶壁上不粘有任何块状物或粉末。必要时倒转小瓶以溶解剩余的粉末，并轻轻旋动以防起泡。复溶溶液澄清，呈无色至浅黄色，在室温或 2℃至 8℃的冷藏条件下，贮藏总时间均不得超过 24 小时。

4.倾斜直立的小瓶，将一个针头尺寸合适的注射器插入小瓶的底角，抽取 4mL 复溶溶液。溶液抽取期间切勿倒转小瓶。

5.复溶溶液必须用 250mL0.9%氯化钠注射液进一步稀释。将 4mL 复溶溶液慢慢注入一袋 250mL0.9%氯化钠注射液内。轻轻倒转输液袋以混合溶液。切勿摇动输液袋以免溶液起泡。

用法

仅供静脉输注使用。

严禁静脉推注或团注。给药时，磷酸特地唑胺不得与其他药物混合。不得进行动脉内、肌内、鞘内、腹膜内或皮下注射。

给药前，应目视检查含复溶溶液和稀释液的输液袋是否有颗粒物。如观察到可见颗粒物，应丢弃输液袋。最终溶液澄清,呈无色至浅黄色。

复溶和稀释后，磷酸特地唑胺将采用静脉输注给药，共历时 1 小时。

在室温或2℃至8℃的冷藏条件下，从复溶到给药的总时间不得超过24小时。

配伍溶液

磷酸特地唑胺宜与 0.9%氯化钠注射液配伍。

配伍禁忌

注射用磷酸特地唑胺不得与任何含二价阳离子（如钙、镁二价阳离子）的溶液配伍，包括乳酸盐林格注射液和哈特曼溶液。

注射用磷酸特地唑胺与其他静脉输注用的物质、添加剂或其他药物的配伍数据有限，这些不得加入磷酸特地唑胺的一次性小瓶中或者与磷酸特地唑胺同时输注。如果使用相同的静脉输液管连续输注多种不同的药物，在磷酸特地唑胺输注前后应使用 0.9%氯化钠注射液冲洗管路。

【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均为 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%

下列不良事件的发生率低于 2%：

血液和淋巴系统疾病：贫血

心血管系统：心悸、心动过速

眼部疾病：视疲劳、视力模糊、视力受损、玻璃体浮游物

全身性疾病和给药部位反应：输液相关反应

免疫系统疾病：药物过敏

感染和侵染：艰难梭菌肠炎、口腔念珠菌病、外阴阴道霉菌感染

各项检查：肝脏转氨酶升高、白细胞计数减少

神经系统疾病：感觉减退、感觉异常、第 7 脑神经麻痹

精神疾病：失眠

皮肤及皮下组织疾病：瘙痒、荨麻疹、皮炎

血管疾病：潮红、高血压

<u>严重不良反应以及导致停药的不良反应</u>

接受磷酸特地唑胺治疗的 662 名患者中，有 12 名（1.8%）发生严重不良反应；接受对照药的 662 名患者中，有 13 名（2.0%）发生严重不良反应。3 名患

者（0.5%）因不良反应而停用磷酸特地唑胺；6 名患者（0.9%）因不良反应而停用利奈唑胺。

实验室检查

III 期 ABSSSI 临床试验汇总分析中可能具有临床意义的血液学检查异常见表 3。

表3：III期ABSSSI临床试验汇总分析中，可能具有临床意义的最低实验室检查值

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，持续10天）(N=617)
血红蛋白 (<10.1 g/dL [M]) (<9 g/dL [F])	3.1%	3.7%
血小板参数 (<112×10^3/mm^3)	2.3%	4.9%
中性粒细胞绝对计数 (<0.8×10^3/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 表示到末次给予活性药物时最低的基线后异常值

3 无检验缺失的患者人数

骨髓抑制

健康成人连续 21 天接受磷酸特地唑胺给药的 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，两个治疗组之间这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

在接受另一种噁唑烷酮类药物治疗 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】

对本品及任何辅料过敏者禁忌。

【注意事项】

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（嗜中性粒细胞计数<1000 细胞/mm^3）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。在治疗中性粒细胞减少症和 ABSSSI 患者时，应考虑替代疗法。

艰难梭菌相关性腹泻

几乎所有的全身用抗菌药（包括磷酸特地唑胺）均已报告艰难梭菌相关性腹泻（CDAD），严重程度从轻度腹泻到致命性结肠炎。抗菌药治疗能改变结肠的正常菌群，可能会使艰难梭菌过度生长。

艰难梭菌产生毒素 A 和 B，进而发展成 CDAD。艰难梭菌的产毒菌株导致发病率和死亡率增加，因为这些感染对抗菌疗法无反应，可能需行结肠切除术。在抗生素疗法后发生腹泻的所有患者，必须考虑 CDAD。有报道，CDAD 在抗菌药给药后两个多月发生，故需提供详细的病史。

如果疑似或确证 CDAD，应停用（如可能）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，如体液和电解质管理、补充蛋白质、艰难梭菌的抗菌治疗以及手术评价。

耐药菌的形成

在不存在已确诊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，并且增加了耐药菌形成风险。磷酸特地唑胺通常不具有抗革兰氏阴性菌活性。

线粒体功能障碍

特地唑胺抑制线粒体蛋白质合成。该抑制作用可能引发不良反应，例如乳酸性酸中毒、贫血和神经病变（视神经和周围神经）。另一种噁唑烷酮类抗菌药物当以超过磷酸特地唑胺的推荐用药时间给药时也发生过此类事件。

骨髓抑制

在接受磷酸特地唑胺治疗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，累及的血液学参数恢复至治疗前水平。在接受另一种噁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），这些效应的风险与治疗时间有关。

周围神经病变和视神经病变

以超过磷酸特地唑胺的用药时限接受另一种噁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。以推荐治疗时间（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受损症状，例如视力变化、色觉变化、视力模糊或视野缺损。此类情况下，建议尽快评估，必要时转诊至眼科医师。

乳酸性酸中毒

接受另一种噁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

已知对其他噁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

在体外，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

接受另一种噁唑烷酮类药物和血清素类药物合并用药的患者曾自发报告血清素综合征（参见**【药物相互作用】**）。

III 期试验未纳入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（SNRI）、三环抗抑郁药、MAO 抑制剂、曲普坦类和其他具有潜在肾上腺素或血清素活性的药物。

临床数据的局限性

尚未确立磷酸特地唑胺用药时间超过 6 天时的安全性和有效性。

在 ABSSSI 中，治疗的感染类型仅限于蜂窝织炎/丹毒、或皮肤大脓肿、及伤口感染。尚未研究其他类型的皮肤感染。

使用磷酸特地唑胺治疗急性细菌性皮肤及皮肤感染合并继发性菌血症的经验有限，尚无治疗 ABSSSI 伴重度脓毒症或脓毒性休克的经验。

对照临床研究中未纳入中性粒细胞减少症患者（中性粒细胞计数<1000 个细

胞/mm^3）或免疫系统重度损害患者。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

妊娠 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对胎儿的潜在风险时，才能在怀孕期间使用磷酸特地唑胺。

在小鼠、大鼠和兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，磷酸特地唑胺可导致胎仔发育毒性。小鼠在未见母体毒性的高剂量（25mg/kg/天，按照 AUC 计约是人体暴露量的 4 倍）下可见胎仔发育毒性反应，主要表现为胎仔体重降低和肋软骨异常率增加。大鼠在高剂量 15mg/kg/天（按 AUC 计约是人暴露量的 6 倍）下可见母体毒性（母体体重降低）相关的胎仔发育毒性，主要表现为胎仔体重下降以及骨骼变异增加，包括胸骨、椎骨和颅骨骨化减少。兔在出现母体毒性的剂量下可见胎仔体重下降，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、母体毒性 NOAEL 剂量（2.5mg/kg/天）下血浆中特地唑胺 AUC 值与人口服治疗剂量下特地唑胺 AUC 值相当，兔胎仔发育毒性、母体毒性 NOAEL 剂量（1mg/kg/天）下血浆中特地唑胺 AUC 值约是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，雌性大鼠在妊娠和哺乳期间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/天的人临床剂量血浆 AUC 值相当），母体和幼仔未见不良影响。

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，哺乳期妇女应慎用磷酸特地唑胺。

【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】

磷酸特地唑胺的临床研究并未纳入足量的 65 岁及以上受试者，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代动力学未观察到任何总体差异。

【药物相互作用】

药物代谢酶

经第一阶段肝脏氧化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 酶底物的代谢产生抑制或诱导作用。提示不大可能发生基于氧化代谢的药物-药物相互作用。

膜转运体

特地唑胺或磷酸特地唑胺对重要药物摄取的探针底物转运（OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 和 OCT2）以及外排性转运体（P-gp 和 BCRP）的抑制潜力已进行了体外评估。口服磷酸特地唑胺可抑制肠道内的乳腺癌耐药蛋白（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，应考虑暂时停止合并给予 BCRP 底物类的药物，特别是治疗指数狭窄的 BCRP 底物（如甲氨蝶呤或拓扑替康）。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性的相互作用。

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并给予磷酸特地唑胺（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 55%和 70%。

单胺氧化酶抑制

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

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伪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，所需酪胺的中位剂量为 325mg；给予安慰剂时，所需酪胺的中位剂量为 425mg。酪胺激发研究中，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

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溶媒对照品相同。III 期试验未纳入服用血清素类药（包括 SSRI、三环抗抑郁药以及 5-羟色胺（5-HT1）受体激动剂（曲普坦类）类的抗抑郁药）、哌替啶或丁螺酮的受试者。

【药物过量】

用药过量时，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】

药理作用

作用机制

特地唑胺属于噁唑烷酮类抗菌药物，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它非噁唑烷酮类抗菌药物的作用机制不同，因此特地唑胺不大可能与其他类别的抗菌药物发生交叉耐药。体外杀菌-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（L3 和 L4）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*金黄色葡萄球菌*株中，如不发生染色体突变，氯霉素-氟苯尼考耐药（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^{-10}。

与其它抗菌药物的相互作用

特地唑胺与氨曲南、头孢曲松、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、庆大霉素、两性霉素 B、酮康唑以及特比萘芬的体外联合用药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。

需氧和兼性革兰氏阳性菌

金黄色葡萄球菌（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

咽峡炎链球菌群（包括*咽峡炎链球菌*、*中间链球菌*和*星座链球菌*）

粪肠球菌

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临床感染的安全性和有效性，尚未在充分和良好对照的临床试验中确证。

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

路邓葡萄球菌

粪肠球菌

药敏试验方法

如可能，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。

稀释法

利用标准化试验方法来定量测定抗菌药物的最小抑菌浓度(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 的标准进行判读。

表 4：磷酸特地唑胺的药敏试验判读标准

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	-	-
咽峡炎链球菌群[1]	≤0.25	-	-	≥17	-	-

粪肠球菌	≤0.5	-	-	≥19	-	-

S＝敏感，I＝中间，R＝耐药

1 包括*咽峡炎链球菌*、*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 20μg 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采用 20μg 特地唑胺纸片进行的标准单纸片药敏试验的结果应按照表 4 中的标准进行判读。

报告为“敏感”表示感染部位的抗菌药物浓度达到了通常可达到的浓度，那么抗菌药物将很可能抑制病原体的生长。报告为“中间”表示结果不明确，并且如果微生物对临床可行的替代药物不完全敏感，应重复该试验。若此类别药物在机体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，可防止小的不受控技术因素在结果判断中造成严重的偏差。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，应考虑选用其它疗法。

质量控制

标准化药敏试验方法需采用实验室对照微生物，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。特地唑胺标准粉末应提供下列 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 中规定的范围内。

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	不适用	22~29
粪肠球菌 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（CHL）细胞染色体畸变试验等遗传毒性体外试验以及小鼠骨髓微核试验、大鼠肝细胞程序外 DNA 合成试验等体内试验中结果均为阴性。特地唑胺（磷酸特地唑胺的体外和体内代谢产物）在 CHL 细胞染色体畸变试验中结果为阳性，但在其它体外试验（Ames 试验、小鼠淋巴瘤细胞试验）以及小鼠体内骨髓微核试验中结果为阴性。

生殖毒性

在一项生育力毒性试验中，雄性大鼠经口给予磷酸特地唑胺，未见对生育力或生殖能力（包括精子生成）的不良影响，雄性大鼠的最高给药剂量 50mg/kg/天下血浆中特地唑胺 AUC 值约是人体口服治疗剂量下 AUC 值的 5 倍多；最高给药剂量达 15mg/kg/天，未见磷酸特地唑胺对雌性大鼠生育力或生殖能力的不良影响，雌性大鼠生育力 NOAEL 剂量下血浆特地唑胺 AUC 值约是人体口服治疗剂量下 AUC 值的 4 倍。

在小鼠、大鼠和兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，磷酸特地唑胺可导致胎仔发育毒性。小鼠在未见母体毒性的高剂量（25mg/kg/天，按照 AUC 计约是人体暴露量的 4 倍）下可见胎仔发育毒性反应，主要表现为胎仔体重降低和肋软骨异常率增加。大鼠在高剂量 15mg/kg/天（按 AUC 计约是人暴露量的 6 倍）下可见母体毒性（母体体重降低）相关的胎仔发育毒性，主要表现为胎仔体重下降以及骨骼变异增加，包括胸骨、椎骨和颅骨骨化减少。兔在出现母体毒性的剂量下可见胎仔体重下降，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、母体毒性 NOAEL 剂量（2.5 mg/kg/天）下血浆中特地唑胺 AUC 值与人口服治疗剂量下特地唑胺 AUC 值相当，兔胎仔发育毒性、母体毒性 NOAEL 剂量（1mg/kg/天）下血浆中特地唑胺 AUC 值约是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，雌性大鼠在妊娠和哺乳期间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/天的人临床剂量血浆 AUC 值相当），母体和幼仔未见不良影响。

其它毒性

在大鼠 1 个月和 3 个月重复经口或静脉给予磷酸特地唑胺的毒性试验中，可见剂量和时间依赖性的骨髓细胞（骨髓、红细胞和巨核细胞）减少以及相关的外周血红细胞（RBC）、白细胞（WBC）和血小板减少，有证据显示这些反应具有可逆性，并且这些反应在特地唑胺血浆暴露量水平（AUC）高于人体治疗剂量下特地唑胺暴露量 6 倍或以上时发生。在大鼠 1 个月免疫毒性试验中，重复经口给予磷酸特地唑胺可导致脾脏 B 细胞、T 细胞和血浆 IgG 滴度显著减少或降低，这些反应在特地唑胺血浆暴露量水平（AUC）高于人体治疗剂量的预期血浆暴

露量 3 倍或以上时发生。

【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学活性成分特地唑胺。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，因此只进一步讨论了特地唑胺的药代动力学特性。每日一次口服或静脉多次给药后，大约在 3 天内达到稳态浓度，特地唑胺蓄积比例大约为 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（PK）参数见表 6。

表 6：200mg 磷酸特地唑胺、每日一次、单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

特地唑胺药代动力学参数[1]	口服		静脉内	
	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} (hr)[2]	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·hr/mL)[3]	23.8 (6.8)	25.6 (8.5)	26.6 (5.2)	29.2 (6.2)
CL 或 CL/F (L/hr)	7.5（2.3）	6.9 (1.7)	6.4 (1.2)	5.9 (1.4)

1 C_{max}：峰浓度；T_{max}：浓度达峰时间；AUC：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 单次给药的 AUC 是指 $AUC_{0-\infty}$（从零时到无穷大的 AUC），多次给药的 AUC 是指 AUC_{0-24}（从零时到第 24 小时的 AUC）

16 例中国健康男性受试者接受 200mg 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结束时，特地唑胺的血药浓度分别在口服后大约 3 小时内或 1 小时静脉输注结束时达峰。绝对生物利用度约为 91%，静脉与口服给药之间无需调整剂量。

磷酸特地唑胺（口服）可以随餐或空腹服用，因为空腹和随餐（高脂高热）状态下，全身总暴露量（$AUC_{0-\infty}$）无变化。

分布

特地唑胺的人血浆蛋白结合率约为 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 至 80L 之间（约为体内水分总量的 2 倍）。特地唑胺进入脂肪和骨骼肌肉组织的间质间隙液内，暴

露量与血浆中的游离药物暴露量相似。

代谢

除特地唑胺约占血浆中放射性碳总 AUC 的 95%之外，人体内未见其他重要的循环代谢物。

未见特地唑胺在人肝微粒体内发生降解，这表明特地唑胺不太可能是肝 CYP450 酶的底物。

体外研究显示，特地唑胺的硫酸结合反应是通过多种磺基转移酶（SULT）同工酶（SULT1A1、SULT1A2 和 SULT2A1）所介导。

排泄

在空腹状态下单次口服 ^{14}C-标记的磷酸特地唑胺后，大多数消除在肝脏内发生，粪便和尿液中分别回收到 82%和 18%的放射剂量，主要为非循环和微生物学无活性的硫酸盐结合物。特地唑胺的大多数消除（>85%）在 96 小时内发生。不足给药剂量 3%的磷酸特地唑胺以原形药物从粪便和尿液排泄。

特殊人群

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、体重指数以及肾功能或肝功能指标）会影响特地唑胺的药代动力学。

肝功能损害

单剂量口服 200mg 磷酸特地唑胺后，与 8 例配对的健康对照受试者相比，中度（n＝8）或重度（n＝8）肝功能损害患者（Child-Pugh B 级和 C 级）的平均特地唑胺 Cmax 和 $AUC_{0-\infty}$均未见具有临床意义的变化。肝功能损害患者无需调整剂量。

肾功能损害

单剂量静脉输注 200mg 磷酸特地唑胺后，与 8 例配对的健康对照受试者相比，8 例重度肾功能损害患者（即 eGFR<30mL/min/1.73m^2）C_{max} 基本保持不变，$AUC_{0-\infty}$降低了不到 10%。在终末期肾病患者（eGFR<15mL/min/1.73m^2）中评估发现，血液透析不会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

在一项对老年健康受试者（65 岁及以上，其中至少 5 例受试者至少 75 岁；n=14）与年轻对照受试者（25 至 45 岁；n=14）比较的 I 期试验中，评价了 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 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$未见具有临床显著的差异。老年患者无需调整磷酸特地唑胺的剂量。

性别

性别对磷酸特地唑胺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相似。无需根据性别调整磷酸特地唑胺的剂量。

【贮藏】

遮光，密闭保存。

【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶、注射用冷冻干燥用聚对二甲苯镀膜溴化丁基橡胶塞和抗生素瓶用铝塑组合盖包装。（1）1 瓶/盒，（2）6 瓶/盒，（3）10 瓶/盒。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

YBH07162022

【批准文号】

国药准字 H20223461

【上市许可持有人】

名称：瑞阳制药股份有限公司

注册地址：山东省沂源县城瑞阳路 1 号

邮政编码：256100

联系方式：4006 123458；15853312365

传真：0533-3248777

网址：http://www.reyoung.com

【生产企业】

企业名称：瑞阳制药股份有限公司

生产地址：山东省沂源县城瑞阳路 1 号

邮政编码：256100

电话号码：4006 123458；15853312365

传真号码：0533-3248777

网址：http://www.reyoung.com