



抗立平®

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

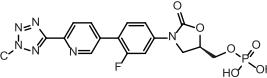
【药品名称】

注射用磷酸特地唑胺

英文名称：Tediolizol Phosphate for Injection
汉语拼音：Zhusheyong Linsuan Tedizuo'an

【成份】

本品的主要成份为磷酸特地唑胺。

化学名称：[(SR)-3-[3-(氟-4-[2-(甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基]苯基]-2-氧代𫫇唑烷-5-基]甲基二氢磷酸酯
化学结构式：

【性状】

本品为白色或类白色块状物或粉末。

【适应症】

急性细菌性皮肤及皮肤软组织感染

适用于治疗下列革兰氏阳性和革兰氏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、厌氧链球菌群(包括螺旋链球菌、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，在选择或调整抗感染疗法时应考虑这些信息。若无此类数据，可根据当地临床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

从静脉输注或口服特地唑胺时，无需调整剂量。

如果漏服一剂，患者应在下次计划用药前8-10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。

静脉注射用的制备和稀释

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，后续使用0.9%氯化钠溶液稀释。

注射用磷酸特地唑胺玻璃小瓶不含任何防腐剂，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：

1. 复溶时用灭菌注射用水复溶或摇动小瓶以尽可能减少起泡。

2. 轻轻旋动容器，小瓶保持竖直，直至块状物完全溶解，泡沫全部消除。

3. 检查小瓶以保证溶液不含任何块状物或粉末。必要时倒转小瓶以溶解剩余的粉末，并轻轻旋动以防止起泡。

4. 备用时将一个带有尖头针的注射器插入小瓶的底角，抽取4mL复溶溶液。溶液抽取期间勿倒转小瓶。

5. 备用时将4mL复溶溶液进一步稀释。将4mL复溶溶液慢慢注入一袋250mL0.9%氯化钠注射液内。轻轻摇动输液袋使混合溶液。切勿摇动玻璃瓶以免溶液起泡。

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，应目视检查复溶溶液和稀释液的输液袋是否含颗粒物。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°C至8°C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2价阳离子(如镁、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入。如果使用相同的静脉输液管路连续输入多种不同的药物，在磷酸特地唑胺输注前后应使用0.9%氯化钠溶液冲洗管道。

【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位点时间为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中有少于2%发生的不良反应。

表2：III期 ABSSI 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

III期 ABSSI 临床试验汇总分析		
不良反应	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：心动过速		
眼部疾病：视疲劳、视力模糊、视力受损、玻璃体浑浊物		
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		
感染和炎症：艰难梭菌肠炎、口腔念珠菌病、外阴阴道霉菌感染		
各项检查：肝功能酶升高、白细胞计数减低		
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		
皮肤及下组织疾病：痤疮、荨麻疹、皮炎		
血管疾病：潮红、高血压		
严重不良反应以及导致停药的不良反应		
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		
可能具有临床意义的数值 ↓		
实验室检查	磷酸特地唑胺 (200mg 口服 / 静脉给药，每日一次， 连续 6 天) (N=618)	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.基线时的正常值少于正常值下限(LLN)的75%(中性粒细胞绝对计数<500)

2.表示个别给予活性药物治疗时最低的基线后异常值

3.无检验结果的患者人数

骨骼抑制

在成人连用21天接受磷酸特地唑胺治疗的期间研究显示，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性相似(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用。

【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(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，在缺乏细胞生存时，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。观察粒细胞相关的严重腹泻。

几乎所有的人使用抗菌药(包括磷酸特地唑胺)均会报告嗜酸性粒细胞增多症(CD40)，严重程度从轻度腹泻到致命性结肠炎。抗茵治疗可能会影响正常的正常菌群，可能会使艰难梭菌过度生长。

对嗜酸性粒细胞增多症(CD40)：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、补充碳水化合物。

在存在已知或高怀疑的病毒感染、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，并且增加了药物副作用的风险。磷酸特地唑胺通常不具有抗革兰氏阴性菌活性。
线虫功能障碍
磷酸特地唑胺和线虫体壁由白色蛋白组成。该制剂作用可能引发不良反应，例如乳酸酸中毒、贫血和神经病变(视神经和周围神经)。另一种噁唑烷酮类药物治疗时可能发生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。在接受治疗时治疗前6天(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))，这些进展的风险与治疗时间有关。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，累及的血小板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)，这些进展的风险与治疗时间有关。
视力功能障碍
从磷酸特地唑胺治疗时开始时接受另一种噁唑烷酮类药物治疗的患者已报告乳酸酸中毒。以推荐治疗时间(6天)接受磷酸特地唑胺治疗的患者已报告乳酸酸中毒。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酸中毒报告。
线虫功能障碍
接受另一种噁唑烷酮类药物治疗的患者曾报告乳酸酸中毒。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。单胺氧化酶抑制剂
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】)。

接受另一种噁唑烷酮类药物治疗的患者曾报告乳酸酸中毒。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酸中毒报告。

口服清素综合征
接受另一种噁唑烷酮类药物和口服清素综合症的患者，其中口服清素类药物包括选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(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的口服清素活性的药物。临床数据的局限性

尚未确立磷酸特地唑胺用治疗时超过6天的安全性和有效性。

在ABSSI中，治疗的感染类型仅限于艰难梭菌 / 丹毒、或皮肤大鼠疮，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 ABSSI 伴重度革兰氏阴性或革兰阳性菌血症。

对正在临床研究中未达中性粒细胞减少症患者(中性粒细胞计数<1000个细胞/mm³)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。只有当潜在益处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IV期妊娠毒性试验中，磷酸特地唑胺可引起胎仔发育毒性。小鼠在见母体体重的高剂量(2.5mg/kg/d)时，AUC估计值是母体重量的4倍)下见胎仔发育毒性，主要表现为体重增加和肺发育异常，大鼠在见母体体重的15mg/kg/d(按AUC计算是母体重量的6倍)下见母体发育毒性(母体体重降低，相关的胎仔体重下降，但未见任何形态或异常)。小鼠胎仔发育毒性 NOAEL (5mg/kg/d) 和大鼠胎仔发育毒性 NOAEL (4.05mg/kg/d) 下见母体 AUC 值相当，胎仔发育毒性、母体毒性 NOAEL (剂量 (2.5 mg/kg/d) / 天) 下见母体 AUC 值约是胎仔 AUC 值的4倍。

在围产期毒性试验中，雌性大鼠在妊娠和哺乳期间给孕激素特地唑胺剂量最高达 3.75mg/kg/d(见“血浆中特地唑胺的AUC值与母体的AUC值之比”)，哺乳期大鼠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。

【老年用葯】

磷酸特地唑胺的临床研究未纳入足量的 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代动力学观察到任何总体差异。

【药物相互作用】

药物代谢酶

经多阶段肝脏代谢途径的转运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。

酶抑制剂

特地唑胺或磷酸特地唑胺对重吸收物摄取的探底腔室转运 (OAT1, OAT3, OAT1P1B1, OAT1P1B3, OCT1 和 OCT2) 以及外排性转运蛋白 (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糖耐药蛋白 (BCRP)，增加口服给药的 BCRP 底物的血浆浓度，并增加不良反应的风险。可能在，磷酸特地唑胺治疗期间，应考虑同时合并给予 BCRP 底物的抑制剂，如奥美拉唑或抑制 BCRP 底物 (如甲硝唑或升汞替普酶)。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，本品可能不会与上述转运活性发生任何相关的相互作用。

“其他”：在治疗剂量下的单次口服时，给健康受试者以多剂量口服的方式合并不给予磷酸特地唑胺 (200mg，每日 1 次) 后，会导致磷酸特地唑胺 (10mg, 单次口服) 的 C_{max} 和 AUC 分别增加的 5% 和 70%。

单胺氧化酶抑制剂

在另外，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药品的受试者。

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伪麻黄碱和酪胺的升压作用的可能性。与伪麻黄碱联合治疗时，血压或心率未见明显变化。给予磷酸特地唑胺时，使收缩压比给予伪麻黄碱的基线值高 >30mmHg，而酪胺的中位剂量为 325mg¹。给予安慰剂时，所需酪胺的中位剂量为 425mg¹。磷酸诱发研究中，磷酸特地唑胺的 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

在健康受试者的小鼠模型中，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。¹ III 期试验未显示服用曲普瑞素类 (包括 SSRIs、三环抗抑郁药或 5-羟色胺 (5-HT) 受体激动剂 (曲普坦类) 的抗抑郁药)、哌替啶或丁螺环酮的耐受性。

【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。治疗措施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
特地唑胺属于噻唑烷酮类抗菌药物，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合成的作用机制不同于非噻唑烷酮类抗菌药物的作用机制不同，因此特地唑胺不可与其他类别的抗菌药物发生交叉耐药。体外杀虫 - 时间研究结果显示，特地唑胺对膀胱、葡萄球菌和链球菌具有抑菌作用。

耐药性

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噻唑烷酮类抗菌药物耐药的微生物通常对特地唑胺耐药。

在检测的 7 种黄色葡萄球菌株中，当不发生染色体突变，氨基糖苷-氟氯耐克肟 (cfl) 基因的存在不会导致对特地唑胺耐药。

致突变

在一项生育力安全性试验中，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为 50mg/kg/ 天。而在小鼠中，特地唑胺 AUC 约值为人最低口服剂量下 AUC 的 5 倍，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。雌性大鼠生育力和 AUC 约值为人体口服剂量下特地唑胺 AUC 的约 10 倍。

与其他抗菌药物的相互作用

特地唑胺与青霉素、头孢曲松、头孢曲、头孢他啶、阿胶蛋白、利福平、甲氧苄啶 / 樟脑磺胺、米诺环素、克林霉素、环丙沙星、达托霉素、万古霉素、庆大霉素、羧苄青霉素、头孢曲、头孢曲、头孢他啶、阿胶蛋白、利福平、甲氧苄啶 / 樟脑磺胺、米诺环素、克林霉素、环丙沙星、达托霉素、万古霉素、庆大霉素、羧苄青霉素等以特比萘芬的体外联合应用的研究均未见协同或拮抗作用。

抗菌谱

特地唑胺对以下细菌的体外 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，尚未在充分和良好对照的临床试验中验证。

需氧菌和兼性厌氧菌

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
乳酸链球菌

厌氧链球菌群 (包括烟曲链球菌、中间链球菌和星座链球菌)
兼性厌氧菌

特地唑胺对以下细菌的体外 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，尚未在充分和良好对照的临床试验中验证。

需氧菌和兼性厌氧菌

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)
溶血性链球菌
链球菌
粪球菌

特地唑胺对以下细菌的体外 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，尚未在充分和良好对照的临床试验中验证。

需氧菌

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。

精确度

用标准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，或者采用称量法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	-	-
咽峡链球菌群 ¹	≤0.25	-	-	≥17	-	-
粪肠球菌	≤0.5	-	-	≥19	-	-

S=敏感，I=中介，R=耐药
1. 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 $AUC_{0-\infty}$ (从零时到第 24 小时的 AUC)。
16 中侧重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 1/4 时静脉输注磷酸特地唑胺时，吸收迅速且完全。磷酸特地唑胺的血药浓度分别在口服后大约 3 小时内或 1 小时静脉输注后的达峰。受试者的生物利用度为 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，因为口服吸收 (晨起高脂状态下，全身暴露量 $AUC_{0-\infty}$) 无变化。

代谢

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是采用 200μg 特地唑胺纸片进行的标准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能达到的浓度，那么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，该抗生素药物在临床上可能有效。该分类还可作为一个缓冲区，可防止小数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”，表示该试验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

标准药敏试验方法需采用实验室对微生物，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。特地唑胺标准粉未应提供下列 MIC 范围，如表 5 所示。对于采用 200μg 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	-	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

特地唑胺对细菌在细菌回复突变 (Ames)、中国仓鼠肺 (CHL) 细胞染色体畸变试验等遗传毒性的体外试验以及小鼠骨髓微核试验、大鼠细菌微球蛋白环化酶 DNA 合成试验等体内试验中结果均为阳性。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

在一项生育力安全性试验中，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为 50mg/kg/ 天。而在小鼠中，特地唑胺 AUC 约值为人最低口服剂量下 AUC 的 5 倍，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。雌性大鼠生育力和 AUC 约值为人体口服剂量下特地唑胺 AUC 的约 10 倍。

对孕妇的影响

在一期对照研究中，评估了 200mg 磷酸特地唑胺单次口服后对孕妇的药代动力学。老年受试者与年轻对照受试者的特地唑胺 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 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

单剂量静注 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 C_{max} 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。

年龄

单剂量静注 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<15mL/min/[1.73m²]) C_{max} 均未保持不变，AUC_{0-∞} 降低不到 10%，在终末期肾病患者 (eGFR<15mL/min/[1.73m²]) 中评估发现，血浆浓度不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

在一期对照研究中，评估了 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) 相比较的 I 期试验中，评估了 200mg 磷酸特地唑胺单次口服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 $AUC_{0-\infty}$ 均未见具有临床意义的变化。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。男性与女性的群体药代动力学参数相似，无需根据性别调整磷酸特地唑胺的剂量。

【贮藏】

30°C 以下保存。

【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶，注射用冷冻干燥液用铝塑复合盖；

包装规格：(1)1 瓶 / 盒，(2)6 瓶 / 盒，(3)10 瓶 / 盒。

【有效期】 18 个月

【执行标准】 国家药品监督管理局药品注册标准 YH214622022

【批准文号】 国药准字 H20223944

【上市许可持有人】

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恒广路 9 号

邮政编码：210046

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恒广路 9 号

邮政编码：210046

电话号码：025-85109999

传真号码：025-85803122

网址：www.njcttq.com

【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会忽略不计，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 天到达稳态浓度。特地唑胺的半衰期约为 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 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) 药代动力学参数

特地唑胺的药代动力学参数 ¹	口服		静脉内	
	单剂量	稳态	单剂量	稳态
$C_{max}(\text{mcg}/\text{mL})$	2.0 (0.7)	2.2 (0.6)	2.3 (0.6)	3.0 (0.7)
$T_{max}(\text{h})^2$	2.5 (1.0~8.0)	3.5 (1.0~6.0)	1.1 (0.9~1.5)	1.2 (0.9~1.5)
$AUC(\text{mcg} \cdot \text{hr}/\text{mL})^3$	23.8 (6.8)	25.6 (8.5)	26.6 (5.2)	29.2 (6.2)
CL 或 $CL/F(\text{L}/\text{hr})$	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 $AUC_{0-\infty}$ (从零时到第 24 小时的 AUC)。

16 中侧重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 1/4 时静脉输注磷酸特地唑胺时，吸收迅速且完全。磷酸特地唑胺的平均稳态分布容积在 67 到 80 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液浓度内，暴露量与血浆中的游离药物量相拟。

【代谢】

特地唑胺的血浆半寿期为 12 小时，人体内见未见特地唑胺的代谢物。

【排泄】

特地唑胺的血浆半寿期为 12 小时，人体内见未见特地唑胺的代谢物。

【贮藏】

未见特地唑胺在人体内生物半衰期为 12 小时， $T_{1/2}$ 为 12 小时。

【研究者信息】

特地唑胺的大多数消除是通过多种酶基转移酶 (SULT) 同工酶 (SULT1A1, SULT1A2 和 SULT2A1) 所介导。

【代谢】

特地唑胺的血浆半寿期为 12 小时，人体内见未见特地唑胺的代谢物。

【排泄】

特地唑胺的血浆半寿期为 12 小时，人体内见未见特地唑胺的代谢物。

【贮藏】

未见特地唑胺在人体内生物半衰期为 12 小时， $T_{1/2}$ 为 12 小时。

【研究者信息】

特地唑胺的大多数消除是通过多种酶基转移酶 (SULT) 同工酶 (SULT1A1, SULT1A2 和 SULT2A1) 所介导。

【代谢】

特地唑胺的血浆半寿期为 12 小时，人体内见未见特地唑胺的代谢物。

【排泄】

特地唑胺的血浆半寿期为 12 小时，人体内见未见特地唑胺的代谢物。

【贮藏】

未见特地唑胺在人体内生物半衰期为 12 小时， $T_{1/2}$ 为 12 小时。

【研究者信息】

特地唑胺的大多数消除是通过多种酶基转移酶 (SULT) 同工酶 (SULT1A1, SULT1A2 和 SULT2A1) 所介导。

【代谢】

特地唑胺的血浆半寿期为 12 小时，人体内见未见特地唑胺的代谢物。

【排泄】

特地唑胺的血浆半寿期为 12 小时，人体内见未见特地唑胺的代谢物。

【贮藏】

未见特地唑胺在人体内生物半衰期为 12 小时， $T_{1/2}$ 为 12 小时。

【研究者信息】

特地唑胺的大多数消除是通过多种酶基转移酶 (SULT) 同工酶 (SULT1A1, SULT1A2 和 SULT2A1) 所介导。

【代谢】

特地唑胺的血浆半寿期为 12 小时，人体内见未见特地唑胺的代谢物。

【排泄】

特地唑胺的血浆半寿期为 12 小时，人体内见未见特地唑胺的代谢物。

【贮藏】

未见特地唑胺在人体内生物半衰期为 12 小时， $T_{1/2}$ 为 12 小时。

【研究者信息】

特地唑胺的大多数消除是通过多种酶基转移酶 (SULT) 同工酶 (SULT1A1, SULT1A2 和 SULT2A1) 所介导。

【代谢】

特地唑胺的血浆半寿期为 12 小时，人体内见未见特地唑胺的代谢物。

【排泄】

特地唑胺的血浆半寿期为 12 小时，人体内见未见特地唑胺的代谢物。

【贮藏】

未见特地唑胺在人体内生物半衰期为 12 小时， $T_{1/2}$ 为 12 小时。

【研究者信息】

特地唑胺的大多数消除是通过多种酶基转移酶 (SULT) 同工酶 (SULT1A1, SULT1A2 和 SULT2A1) 所介导。

【代谢】

特地唑胺的血浆半寿期为 12 小时，人体内见未见特地唑胺的代谢物。

【排泄】

特地唑胺的血浆半寿期为 12 小时，人体内见未见特地唑胺的代谢物。