

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。酪胺激发现中，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

特地唑胺属于噁唑啉酮类抗菌药物，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啉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23SrRNA或核糖体蛋白（L3和L4）的染色体基因突变而对噁唑啉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 and 良好对照的临床试验中确定。

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	I	≥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剂，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。特地唑胺标准药未应提供下列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	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反应量（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升高，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

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RBC、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-∞}（从零时到无穷大的AUC），多次给药的AUC是指AUC₀₋₂₄（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-∞}）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。

未见特地唑胺在肝微粒体内发生降解，这表明特地唑胺不可能是肝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¹⁴C-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名配对的对照受试者相比，中度（n=8）或重度（n=8）肝功能损害患者（Child-PughB级和C级）的平均特地唑胺C_{max}和AUC_{0-∞}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名配对的对照受试者相比，8名重度肾功能损害患者（即eGFR<30mL/min/1.73m²）C_{max}基本保持不变，AUC_{0-∞}降低了不到10%。在终末期肾病患者（eGFR<15mL/min/1.73m²）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名受试者至少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-∞}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】密封，不超过30℃保存。

【包装】泡罩包装（聚聚乙烯/聚乙烯二氯乙烯固体药用复合硬片和药用铝箔）；6片/板，1板/盒。

【有效期】36个月

【执行标准】YBH12912023

【批准文号】国药准字H20234209

【上市许可持有人】

名称：江西科睿药业有限公司
注册地址：江西省赣州市章贡区青峰大道188号
邮政编码：341000
电话号码：400-0797-096（销售）
400-0797-606（质量）

【生产企业】

企业名称：江西科睿药业有限公司
生产地址：江西省赣州市章贡区青峰大道188号
邮政编码：341000
电话号码：400-0797-096（销售）
400-0797-606（质量）