核准日期：2019年12月16日
修改日期：2020年01月10日
修改日期：2020年06月22日
修改日期：2021年03月25日
修改日期：2021年06月25日
修改日期：2021年10月30日
修改日期：2022年04月15日
修改日期：2022年06月10日

SaiLong®
赛特嘉®

注射用替加环素说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语

·在III、IV期临床试验的荟萃分析中观察到，使用替加环素治疗的患者比对照组患者的全因死亡率增加。上述死亡风险的差异为0.6%（95% CI 0.1, 1.2），其原因尚未明确。其中，在接受替加环素治疗的呼吸机相关性肺炎患者中观察到最大死亡率差异。但在治疗选择时应考虑全因死亡率的增加。当没有合适的替代疗法时，替加环素应该继续用于临床。
·已有替加环素的过敏反应的报告，并且可能威胁生命。已知四环素过敏的患者使用时应慎重。
·已有使用替加环素后出现肝功能障碍和肝衰竭的报告。
·呼吸机相关性肺炎的患者使用替加环素后观察到较低治愈率和更高死亡率。
·已有使用替加环素后出现胰腺炎，包括死亡的报告。如果使用替加环素后怀疑引发胰腺炎，应考虑停止给予替加环素。
·给予怀孕妇女替加环素可能会导致胎儿受损。
·在牙齿发育阶段，替加环素的使用可能导致永久性牙齿变色。
·艰难梭菌相关性腹泻：当出现腹泻应进行评估。
·由于在成年患者的研究中观察到接受替加环素治疗者的死亡率增加，未进一步评价儿童应用替加环素的疗效与安全性，因此，不推荐18岁以下儿童使用。替加环素仅限于治疗其它抗生素不适用的复杂感染，并需经过有经验的感染科医生或临床医生讨论后方可使用。

【药品名称】

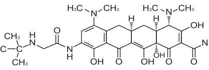
通用名称：注射用替加环素
英文名称：Tigecycline for Injection
汉语拼音：Zhusheyong Tijiahuansu

【成份】

本品主要成份为替加环素。

化学名称：(4S, 4aS, 5aR, 12aS)-9-(2-叔丁基氨基乙酰氨基)-4, 7-双二甲氨基-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-八氢-3, 10, 12, 12a-四羟基-1, 11-二氧代-2-并四苯甲酰胺。

化学结构式：



分子式：$C_{29}H_{39}N_5O_8$
分子量：585.65
辅料：乳糖、盐酸、氢氧化钠。

【性状】

本品为橙色冻干块状物或粉末。

【适应症】

1、成人及18岁以上患者

本品适用于18岁及以上患者在下列情况下由特定细菌的敏感菌株所致的感染，包括：

1) 复杂性腹腔内感染（cIAI）——由敏感的弗劳地枸橼酸杆菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、产酸克雷伯菌、肺炎克雷伯菌、粪肠球菌（仅限于万古霉素敏感菌株）、金黄色葡萄球菌（甲氧西林敏感菌株和甲氧西林耐药菌株）、咽颊炎链球菌族（包括咽颊炎链球菌、中间链球菌和星座链球菌）、脆弱拟杆菌、多形拟杆菌、单形拟杆菌、普通拟杆菌、产气荚膜梭菌和微小消化链球菌等引起的复杂性腹腔内感染。

2) 复杂性皮肤和皮肤软组织感染（cSSSI）——由敏感的大肠埃希菌、粪肠球菌（万古霉素敏感菌株）、金黄色葡萄球菌（甲氧西林敏感菌株及耐药菌株）、无乳链球菌、咽峡炎链球菌族（包括咽峡炎链球菌、中间链球菌和星座链球菌）、化脓性链球菌、阴沟肠杆菌、肺炎克雷伯菌和脆弱拟杆菌等引起的复杂性皮肤和皮肤软组织感染。

3) 社区获得性细菌性肺炎——由敏感的肺炎链球菌（青霉素敏感菌株），包括伴发菌血症者、流感嗜血杆菌和嗜肺军团菌等引起的社区获得性细菌性肺炎。

2、8岁以上儿童患者

由于在成年患者的研究中观察到接受替加环素治疗者的死亡率增加，未进一步评价儿童应用替加环素的疗效与安全性，因此，不推荐18岁以下儿童使用。

对于无其他药物可用的感染，经有经验的感染科医生或临床医生讨论后，本品适用于治疗8岁及以上儿童患者在下列情况下由特定细菌的敏感菌株所致感染，包括：

1) 复杂性腹腔内感染（cIAI）——由敏感的弗劳地枸橼酸杆菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、产酸克雷伯菌、肺炎克雷伯菌、粪肠球菌（仅限于万古霉素敏感菌株）、金黄色葡萄球菌（甲氧西林敏感菌株和甲氧西林耐药菌株）、咽颊炎链球菌族（包括咽颊炎链球菌、中间链球菌和星座链球菌）、脆弱拟杆菌、多形拟杆菌、单形拟杆菌、普通拟杆菌、产气荚膜梭菌和微小消化链球菌等引起的复杂性腹腔内感染。

2) 复杂性皮肤和皮肤软组织感染（cSSSI）——由敏感的大肠埃希菌、粪肠球菌（万古霉素敏感菌株）、金黄色葡萄球菌（甲氧西林敏感菌株及耐药菌株）、无乳链球菌、咽峡炎链球菌族（包括咽峡炎链球菌、中间链球菌和星座链球菌）、化脓性链球菌、阴沟肠杆菌、肺炎克雷伯菌和脆弱拟杆菌等引起的复杂性皮肤和皮肤软组织感染。

用药限制

仅在已知和怀疑不宜使用其他抗菌药物治疗时才使用本品治疗。

替加环素不适用于治疗糖尿病足感染。在一项临床研究中未能证实替加环素治疗糖尿病足感染的非劣效性。

替加环素不适用于治疗医院获得性或呼吸机相关性肺炎。在一项对照临床研究中，替加环素治疗患者死亡率增加和疗效降低。

由于在成年患者的研究中观察到接受替加环素治疗者的死亡率增加，因此未进一步评价儿童应用替加环素的疗效与安全性。鉴于临床经验十分有限，对于8岁及以上儿童患者，替加环素仅限于治疗其它抗生素不适用的复杂感染，并需经过有经验的临床医生讨论后方可使用。

为了分离、鉴定病原菌并明确其对替加环素的敏感性，应该留取合适标本进行细菌学检测。在尚未获知这些试验结果之前，可采用本品作为经验性单药治疗。

为了减少耐药细菌的出现并维持本品及其他抗菌药物的有效性，本品应该仅用于治疗确诊或高度怀疑细菌所致的感染。一旦获知培养及药敏试验结果，应该据之选择或调整抗菌药物治疗。缺乏此类资料时，可根据当地流行病学和敏感性模式选用经验性治疗药物。

【规格】50mg

【用法用量】

1、剂量和用法

1) 成人用药

静脉滴注，推荐的给药方案为首剂100mg，然后，每12小时50mg。替加环素的静脉滴注时间应该每12小时给药一次，每次约30~60分钟。

替加环素用于治疗复杂性皮肤和皮肤软组织感染或复杂性腹腔内感染的推荐疗程为5~14天，治疗社区获得性细菌性肺炎的推荐疗程为7～14天。治疗疗程应该根据感染的严重程度及部位、患者的临床和细菌学进展情况而定。

轻至中度肝功能损害（Child Pugh分级A和B级）患者无需调整剂量。根据重度肝功能损害患者包括儿童（Child Pugh分级C级）的药代动力学特征，替加环素的剂量应降低50%。成人调整为起始剂量100mg，然后维持剂量降低为每12小时25mg。重度肝功能损害患者（Child Pugh分级C级）应谨慎用药并监测治疗反应。

肾功能损害或接受血液透析患者无需对替加环素进行剂量调整。

2) 儿童用药

8岁及以上儿童患者：

替加环素仅限于治疗其它抗生素不适用的复杂感染，并需经过有经验的临床医生讨论后方可使用，建议参考以下剂量：
·8～11岁儿童患者应每12小时静脉输注 1.2mg/kg替加环素，最大剂量为每12小时输注 50mg替加环素。疗程5～14天。
·12～17岁儿童患者应每12小时输注 50mg替加环素。疗程5～14天。

推荐的儿童剂量是基于药代动力学研究中观察到的暴露量，该研究中纳入了少量儿童患者。在儿童患者中，替加环素输注时间至少60分钟。

8岁以下儿童：

尚未建立8岁以下儿童使用替加环素的安全性和有效性，目前缺乏数据。由于本品会造成牙齿变色，8岁以下儿童禁用替加环素。

2、药品配制与处理

本品每瓶应该以5.3ml 0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液或者乳酸林格氏注射液进行配制，配制的替加环素溶液浓度为10mg/ml。（注：每瓶超量6%，因此5ml的配制溶液相当于50mg药物。）轻晃药瓶直至药物溶解。复溶溶液必须转移并进一步稀释，以供静脉输注。从药瓶中抽取5ml溶液加入含100ml液体的静脉输液袋中（100mg剂量配制2瓶，50mg剂量配制1瓶）。静脉输液袋中药物的最高浓度应为1mg/ml。配制的溶液颜色应呈黄色至橙色，如果不是，应将此溶液丢弃。注射用药物在给药之前应该肉眼检查是否存在不溶性微粒和变色（如绿色或黑色）。本品复溶后可在室温（不超过25℃）下贮藏达24小时（包括在本品小瓶包装中贮藏达6小时后在静脉输液袋袋中贮藏可达18小时）。一旦复溶后贮藏温度超过25℃，替加环素应立即被使用。相应地若以0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液复溶后应立即转移至静脉输液袋，在2~8℃冷藏条件下可贮藏48小时。

本品可通过专用输液管或Y型管静脉给药。如果同一输液管连续用于输注多种药物，应该在输注本品前后应用0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液冲洗管线。经共用管线给药应该使用与替加环素及其它任何药物相容的注射溶液。

3、相容性

相容的静脉输注溶液包括0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液和乳酸林格氏注射液。

当使用0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液通过Y型管给药时，本品与下列药物或稀释液相容：阿米卡星、多巴酚丁胺、盐酸多巴胺、庆大霉素、氟哌啶醇、乳酸林格氏溶液、盐酸利多卡因、甲氧氯普胺、吗啡、去甲肾上腺素、哌拉西林/三唑巴坦（EDTA制剂）、氯化钾、异丙酚、盐酸雷尼替丁、茶碱和妥布霉素。

4、不相容性

下列药物不应通过同一Y型管与替加环素同时给药：两性霉素B、两性霉素B脂质体复合物、地西泮、艾美拉唑和奥美拉唑。

【不良反应】

1、以下严重不良反应在此说明书的其它部分进行论述

·全因死亡率，见警示语和【注意事项】。
·在医院获得性肺炎中的死亡率不均衡和较低治愈率，见【注意事项】。
·过敏反应，见【注意事项】。
·肝脏不良反应，见【注意事项】。
·胰腺炎，见【注意事项】。

2、临床试验经验

由于临床研究是在各种条件下进行的，一种药物临床研究所观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物临床研究所观察到的不良反应发生率进行比较，而且也不能反映实际的不良反应发生率。

在多个临床研究中，共有2514例患者接受了替加环素治疗，其中7%患者因治疗中出现不良反应而中止替加环素治疗，而所有对照组患者中6%因治疗中出现不良反应而中止治疗。表1所列为治愈访视过程中，临床研究接受治疗的患者中的发生率≥2%的不良反应的发生率。

表1.治愈访视过程中，临床研究接受治疗的患者中不良反应的发生率（%）（≥2%）

全身各系统 不良反应	替加环素组 （N=2514）	对照组[a] （N=2307）	全身各系统 不良反应	替加环素组 （N=2514）	对照组[a] （N=2307）
全身			**代谢与营养**		
腹痛	6	4	碱性磷酸酶水平升高	3	3
脓肿	2	2	淀粉酶升高	3	2
乏力	3	2	胆红素血症	2	1
头痛	6	7	BUN水平升高	3	1
感染	7	5	伤口愈合欠佳	3	2
心血管系统			低钠血症	2	1
静脉炎	3	4	低蛋白血症	5	3
消化系统			SGOT水平升高[b]	4	5
腹泻	12	11	SGPT水平升高[b]	5	5
消化不良	2	2	**呼吸系统**		
恶心	26	13	肺炎	2	2
呕吐	18	9	**神经系统**		
血液和淋巴系统			头晕	3	3
贫血	5	6	**皮肤及其附属结构**		
			皮疹	3	4

a.万古霉素/氨曲南、亚胺培南/西司他丁、左氧氟沙星和利奈唑胺。
b.替加环素治疗组患者的LFT异常情况更常见于治疗期后，而对照组患者更常见于治疗中。

对全部13个设有对照组的III期和IV期临床研究进行分析，接受替加环素治疗的受试者死亡率为4.0%（150/3788），接受对照抗生素的死亡率为3.0%（110/3646）。在对这些研究的汇总分析中，基于按研究权重分层的随机效应模型，替加环素和对照药物之间校正后的全因死亡率风险差异为0.6%（95% CI 0.1, 1.2）（见表2）。导致这种不平衡的原因未明，一般而言，死亡是感染恶化、感染并发症或基础疾病恶化的结果。

表2.各种感染类型下结果为死亡的受试者人数

	替加环素		对照药		风险差异*
感染类型	n/N	%	n/N	%	%（95%CI）
cSSSI	12/834	1.4	6/813	0.7	0.7（-0.3, 1.7）
cIAI	42/1382	3.0	31/1393	2.2	0.8（-0.4,2.0）
CAP	12/424	2.8	11/422	2.6	0.2（-2.0, 2.4）
HAP	66/467	14.1	57/467	12.2	1.9（-2.4, 6.3）
Non-VAP[a]	41/336	12.2	42/345	12.2	0.0（-4.9, 4.9）
VAP[a]	25/131	19.1	15/122	12.3	6.8（-2.1,15.7）
RP	11/128	8.6	2/43	4.7	3.9（-4.0, 11.9）
DFI	7/553	1.3	3/508	0.6	0.7（-0.5, 1.8）
总体（校正）	150/3788	4.0	110/3646	3.0	0.6（0.1, 1.2）**

CAP=社区获得性肺炎；cIAI=复杂性腹腔内感染；cSSSI=复杂性皮肤和皮肤软组织感染；HAP=医院获得性肺炎；VAP=呼吸机相关性肺炎；RP=耐药菌；DFI=糖尿病足感染。

*替加环素治疗组和对照药治疗组中受试者死亡百分比的差异。采用不伴有连续性校正的正态近似法计算各种感染类型的95%CI。

**校正的总体（基于按研究权重分层的随机效应模型）风险差异及相应95%CI。

[a] 这些为医院获得性肺炎（HAP）人群中的亚组。

注：临床试验包括300、305、900（cSSSI），301、306、315、316、400（cIAI），308和313（CAP），311（HAP），307【在甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌（MRSA）或万古霉素耐药肠球菌（VRE）感染受试者中进行的革兰氏阳性耐药菌试验】和319（伴或不伴骨髓炎的糖尿病足感染）。

在获批适应症cSSSI、cIAI和CABP中进行的所有研究（包括上市后研究一项cSSSI研究，两项cIAI研究）的死亡率分析显示，替加环素组和对照药组的校正后死亡率分别为2.5%（66/2640）和1.8%（48/2628）。按研究权重分层的校正后死亡率风险差异为0.6%（95% CI 0.0, 1.2）。

在对照临床研究中，替加环素治疗组患者感染相关严重不良反应的发生率较对照组高，分别为7.1%和5.3%。替加环素治疗组脓毒症/脓毒性休克严重不良反应的发生率较对照组高，分别为2.2%和1.1%。因为治疗组间此亚组患者存在基线差异，所以结果与治疗的关系不能明确。

接受替加环素治疗的患者在治疗后报告的AST和ALT异常频率高于对照药物治疗的患者（更常发生在治疗期间）。

最常见不良反应为恶心、呕吐，通常发生于治疗的第1～2天。大多数与替加环素和对照药物相关的恶心及呕吐的严重程度为轻至中度。替加环素治疗组患者恶心的发生率为26%（轻度占17%，中度占8%，重度占1%），呕吐的发生率为18%（轻度占11%，中度占6%，重度占1%）。

复杂性皮肤和皮肤软组织感染（cSSSI）患者中，替加环素治疗组和万古霉素/氨曲南治疗组恶心的发生率分别为35%和9%，呕吐的发生率分别为20%和4%。复杂性腹腔内感染（cIAI）患者中，替加环素治疗组和亚胺培南/西司他丁治疗组恶心的发生率分别为25%和21%，呕吐的发生率分别为20%和15%。社区获得性细菌性肺炎（CABP）患者中，替加环素治疗组和左氧氟沙星治疗组恶心的发生率分别为24% 和8%，呕吐的发生率分别为16%和6%。

替加环素治疗组与中止治疗相关的最常见原因为恶心（1.6%）和呕吐（1.3%）。对照组与中止治疗相关的最常见不良事件为恶心（<1%）。

部分不良反应描述

抗生素类效应：

伪膜性结肠炎，严重程度可以为轻度至威胁生命。

非敏感性微生物过度生长，包括真菌。

四环素类效应：

甘氨酰环素类抗生素在结构上与四环素类抗生素相似。四环素类不良反应可能包括光敏感、假性脑瘤、胰腺炎和抗合成代谢作用，导致BUN升高、氮质血症、酸中毒和高磷血症。

如果在牙齿发育期间使用替加环素，可能导致永久性牙齿变色。

下列不良反应在接受替加环素治疗的临床试验患者中有报道（<2%）：

全身性不良事件：	注射部位炎症，注射部位疼痛，注射部位反应，脓毒性休克，过敏反应，寒战，注射部位水肿，注射部位静脉炎
心血管系统：	血栓性静脉炎
消化系统：	厌食，黄疸，大便异常
代谢/营养系统：	肌酐水平升高，低钙血症，低血糖症
特殊感觉：	味觉倒错
血液淋巴系统：	活化部分凝血活酶时间（aPTT）延长，凝血酶原时间（PT）延长，嗜酸性粒细胞增多，国际标准化比率（INR）升高，血小板减少
皮肤及其附属结构：	瘙痒
泌尿生殖系统：	阴道念珠菌病，阴道炎，白带过多

3、上市后经验

下述为替加环素上市后使用过程中出现的不良反应，由于这些不良反应属于自发性报告，而且人群数量难以确定，所以不太可能可靠地评估它们的发生率，或者建立与药物暴露的因果关系。

·过敏反应　·急性胰腺炎　·肝脏胆汁瘀积和黄疸　·严重皮肤反应，包括Stevens-Johnson综合征
·糖尿病和非糖尿病患者的症状性低血糖

4、不良反应列表

下面列表显示使用替加环素时报告的不良反应，包括临床试验和上市后经验。

系统器官分类	极为常见 ≥1/10	常见 ≥1/100且<1/10	不常见 ≥1/1,000且<1/100	频率未知 （无法从现有数据估算）
感染和侵染		败血症/感染性休克、肺炎、脓肿、感染		
血液和淋巴系统疾病		活化部分凝血活酶时间（aPTT）延长、凝血酶原时间（PT）延长	血小板减少症、国际标准化比值（INR）升高	低纤维蛋白原血症
免疫系统异常				过敏/过敏样反应*
代谢疾病和营养失调		低血糖、低蛋白血症		
神经系统疾病		眩晕		
血管疾病		静脉炎	血栓性静脉炎	
胃肠道疾病	恶心、呕吐、腹泻	腹痛、消化不良、厌食	急性胰腺炎	
肝胆疾病		血清天冬氨酸转氨酶（AST）升高、血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高、高胆红素血症	黄疸、肝损伤，大部分为胆汁阻塞性	肝功能衰竭*
皮肤和皮下组织疾病		瘙痒、皮疹		严重皮肤反应，包括Stevens-Johnson综合征*
全身异常和给药部位反应		愈合能力下降、注射部位反应、头痛	注射部位炎症反应、注射部位疼痛、注射部位水肿、注射部位静脉炎	
实验室检查		血清淀粉酶升高、血尿素氮（BUN）升高		
*上市后发现的ADR				

5、儿童人群

从两项药代动力学（PK）研究获得的安全性数据非常有限。在这两项研究中，替加环素组没有观察到新的或非预期安全问题。

一项开放性、剂量递增、单剂量PK研究在25名最近从感染中康复的8至16岁儿童中研究了替加环素的安全性。在这25名受试者中，替加环素的不良反应特性与在成人中的大体一致。

另外一项开放性、剂量递增、多剂量PK研究在58名8至11岁儿童（15名患有cSSSI、24名患有cIAI及19名患有社区获得性肺炎）中研究了替加环素的安全性。在这58名受试者中，替加环素的不良反应特性与在成人中的大体一致，但恶心（48.3%）、呕吐（46.6%）和血清脂肪酶升高（6.9%）在儿童中比在成人中更常见。

疑似不良反应的报告

药物批准后报告疑似不良反应很重要。这样能继续监测药物的益处/风险平衡。

【禁忌】

禁用于已知对本品任何成分过敏的患者。药物反应包括过敏反应。

对四环素类抗生素过敏的患者可能对替加环素过敏。

本品禁用于已明确对牛乳过敏的患者。

【注意事项】

1、警告

1) 全因死亡率

III期和IV期临床研究的荟萃分析发现，与对照药组相比，替加环素组受试者全因死亡率升高。在全部13个设有对照组的III期和IV期临床研究中，接受替加环素治疗的受试者死亡率为4.0%（150/3788），对照组的死亡率为3.0%（110/3646）。在对这些研究的汇合分析中，基于按研究权重分层的随机效应模型，替加环素和对照药物之间校正后的全因死亡率风险差异为0.6%（95% CI 0.1, 1.2）。在获批适应症（cSSSI、cIAI和CABP）中进行的所有研究（包括上市后研究）的死亡率分析显示，替加环素组和对照药组的校正后死亡率分别为2.5%（66/2640）和1.8%（48/2628）。按研究权重分层的校正后死亡率风险差异为0.6%（95% CI 0.0, 1.2）。

导致这一死亡率差异的原因不明。选择治疗药物时应考虑到这种全因死亡率的升高。总体而言，死亡是由于感染恶化、感染并发症或基础合并症所致。只有当没有合适的替代疗法时，替加环素应该继续用于临床（见警示语、【适应症】、【用法用量】、【注意事项】及【不良反应】）。

在复杂性皮肤和软组织感染（cSSSI）、复杂性腹腔内感染（cIAI）、糖尿病足感染、医院获得性肺炎临床研究以及耐药性病原体研究中，观察到接受替加环素治疗的患者的死亡率在数值上高于对照治疗。这些结果的原因仍然未知，但不能排除疗效和安全性比对照药物差。

在医院获得性肺炎中的死亡率不均衡和较低治愈率

一项医院获得性肺炎（包括呼吸机相关性肺炎）患者的研究未能证明替加环素的有效性。该研究中，患者被随机分配进入替加环素组（首剂100mg，然后每12小时50mg）或对照药组。此外，患者被允许接受特定的辅助疗法。接受替加环素治疗的呼吸机相关性肺炎患者亚组与对照药组相比，治愈率较低（临床可评价人群47.9%比70.1%）。

在这项研究中，接受替加环素治疗的呼吸机相关性肺炎患者死亡率较高（25/131【19.1%】比15/122【12.3%】）。特别是呼吸机相关性肺炎及基线有菌血症的患者接受替加环素治疗后死亡率高于对照组，分别为9/18（50.0%）及1/13（7.7%）。

2) 过敏反应

几乎所有的抗菌药物（包括替加环素）都曾报道有过敏反应，并且可危及生命。替加环素在结构上与四环素类抗生素相似，因此，四环素类抗生素过敏的患者应避免使用替加环素。

3) 肝脏反应

在接受替加环素治疗的患者中报告肝脏损伤病例，主要为胆汁淤积性，包括一些致死性肝功能衰竭病例。在接受替加环素治疗的患者中，可观察到总胆红素浓度、凝血酶原时间及转氨酶类升高的情况。有发生严重的肝功能障碍和肝衰竭的个案报道。其中的一些患者还接受了多种并用药品。尽管替加环素治疗患者中发生的肝功能衰竭可能是由于基础病症或伴随药物，但仍应该考虑替加环素在这些事件中的可能作用。应监测接受替加环素治疗的肝功能检查异常的患者，防止肝功能继续恶化并评价替加环素治疗的风险和利益。肝功能障碍可能在停药后发生。

4) 胰腺炎

已有与替加环素给药相关的急性胰腺炎，包括致死性病例的报道。对服用替加环素并出现提示急性胰腺炎的临床症状、指征或实验室检测指标异常的患者需考虑诊断为急性胰腺炎。绝大多数报告的病例在至少治疗1周后发生。在无已知胰腺炎危险因素的患者中已有相关病例报导。患者通常在停用替加环素后症状改善。对怀疑出现胰腺炎的患者应考虑停止替加环素治疗。

5) 胎儿损害

妊娠妇女应用本品时可导致胎儿受到伤害。如果患者在应用替加环素期间妊娠，应该告知患者其对胎儿的潜在危害。动物研究结果提示，替加环素可透过胎盘在胎儿组织中被发现。替加环素可致胎鼠和胎兔体重减轻（合并相应的骨化延迟）、家兔死胎。

6) 牙齿变色

在大鼠中进行的替加环素研究显示骨变色。在牙齿发育期间（妊娠后半期、婴儿期以及8岁以下儿童期）使用本品可导致牙齿永久性变色（黄色-灰色-棕色）。大鼠研究结果显示替加环素可致骨骼变色。因此，在牙齿发育期间，除非其它药物无效或禁忌使用，否则不应使用本品。

7) 艰难梭菌相关性腹泻

几乎所有的抗生素使用中均有发生艰难梭菌相关性腹泻（CDAD）的报道，包括替加环素。严重程度从轻度腹泻到致死性结肠炎。抗生素治疗会改变肠道正常菌群，导致艰难梭菌的过度繁殖。

艰难梭菌产生毒素A和B，这些毒素导致了CDAD的发生发展。艰难梭菌高产毒菌株导致发病率和病死率的升高，用抗生素治疗这些感染常常难以治愈，故可能需要接受结肠切除术。在接受抗生素治疗后发生腹泻的患者，应该考虑有CDAD的可能。因有报道CDAD发生在抗生素使用后两个多月，故应仔细了解病史。

如果怀疑或确诊是CDAD，正在使用的但不能直接抑制艰难梭菌的抗生素要停用。根据临床指征，适当地补充液体、电解质和蛋白质，使用抗生素治疗艰难梭菌并且进行外科评估。

2、一般注意事项

1) 肠穿孔患者出现脓毒症/脓毒性休克

应避免单用本品治疗继发于临床表现明显的肠穿孔的复杂性腹腔内感染（cIAI）。在cIAI III期和IV期的临床研究中（n=2775），1382名接受替加环素治疗的受试者中有140名出现肠穿孔，同时在1393名接受对照药物治疗的受试者中有142名出现肠穿孔。在这些患者中，140名接受替加环素治疗患者中有8名发生脓毒症/脓毒性休克，同时在142名接受对照药物治疗的受试者中有8名发生脓毒症/脓毒性休克。此结果与治疗的关系尚未确证。

2) 四环素类药物不良反应

替加环素在结构上与四环素类抗菌药物相似，可能存在相似的不良反应。此类不良反应包括：光敏感性、假性脑瘤、胰腺炎以及抑制蛋白合成作用（后者导致BUN升高、氮质血症、酸中毒和高磷酸盐血症）。

在cIAI患者中进行的临床试验中，手术伤口延迟愈合伴随着二重感染。应该监测延迟愈合的患者，以监测二重感染。

如果开始替加环素治疗后发现cSSSI或cIAI以外的感染灶，应该考虑采用治疗当前特定感染类型的有效的其他抗菌治疗方案。

替加环素尚未被批准用于复杂性皮肤和软组织感染、复杂性腹内感染、社区获得性细菌性肺炎（CABP）以外的其他临床适应症。不建议将替加环素用于尚未批准的适应症。

3) 耐药菌的出现

在未确诊或高度怀疑细菌感染情况下，处方本品不仅不会使患者获益，还会增加耐药菌出现的危险性。

在伴有重度基础疾病的患者中，使用替加环素治疗感染的经验有限。

在复杂性皮肤和软组织感染临床试验中，替加环素治疗组最常见的感染类型是蜂窝组织炎（58.6%），其次是重度脓肿（24.9%）。伴有重度基础疾病的患者（如免疫功能受损）、褥疮感染患者或感染需要14天以上治疗的患者（如坏死性筋膜炎）没有入组。少数入组患者有伴随疾病，如糖尿病（25.8%）、周围血管疾病（10.4%）、静脉内药物滥用（4.0%）和HIV感染（1.2%）。在同时发生菌血症的患者中（3.4%），治疗经验也有限。因此，这些患者应该谨慎治疗。在糖尿病足感染患者中进行的一项大规模研究中，结果显示替加环素的效果不如对照药物，因此，不建议在这些患者中使用替加环素。

在复杂性腹内感染临床试验中，替加环素治疗组最常见的感染类型是复杂性阑尾炎（50.3%），其次是较少报告的其他诊断，如复杂性胆囊炎（9.6%）、肠穿孔（9.6%）、腹腔内脓肿（8.7%）、胃或十二指肠溃疡穿孔（8.3%）、腹膜炎（6.2%）和复杂性憩室炎（6.0%）。在这些患者中，77.8%伴有外科临床症状表现明显的腹膜炎。少数患者伴有重度基础疾病，如免疫功能受损患者，APACHE II评分>15的患者（3.3%）或外科临床症状表现明显的多发性腹内脓肿患者（11.4%）。在同时发生菌血症的患者中（5.6%），治疗经验也有限。因此，这些患者应该谨慎治疗。

在继发于临床上明显的肠穿孔的复杂性腹内感染（cIAI）重病患者，或初期脓毒症或脓毒性休克患者中，使用替加环素时应该考虑联合抗菌治疗。

尚未明确胆汁淤积对替加环素药代动力学的影响。胆汁排泄大约占替加环素总体排泄的50%。因此，应该密切监测发生胆汁淤积的患者。

如果替加环素与抗凝血剂同时给药，应该使用凝血酶原时间或其他合适的抗凝试验监测患者。

几乎所有抗菌药都报告伪膜性结肠炎，其严重程度可以是轻度至威胁生命。因此，如果患者在任何抗菌药给药期间或给药后发生腹泻，应该考虑这个诊断，这很重要。

4) 儿童人群

鉴于临床经验十分有限，对于8岁及以上儿童患者，替加环素仅限于治疗其它抗生素不适用的复杂感染，并需经过有经验的临床医生讨论后方可使用。

在儿童和青少年中，恶心和呕吐是很常见的不良反应。应注意可能会发生的脱水。在儿童患者中，替加环素的输注时间至少60分钟。

据报告，腹痛在儿童中如在成人中一样常见。腹痛可能是胰腺炎的征象。如果出现胰腺炎，应停止替加环素治疗。

在开始替加环素治疗之前应监测肝功能检查、凝血参数、血液学参数、淀粉酶和脂肪酶，且在治疗期间也应定期进行这些监测。

8岁以下儿童禁用替加环素，因为该年龄段尚缺乏安全性和疗效数据且本品可能会造成永久性牙齿变色。

3、患者须知

应该告知患者，包括本品在内的抗菌药物应该仅用于治疗细菌感染。不能用于治疗病毒感染（如普通感冒）。当采用本品治疗细菌感染时，应该告知患者，尽管疗程早期通常可感觉病情好转，但药物应该继续使用。遗漏给药或未完成全部治疗过程可导致：(1) 降低及时治疗的有效性；(2) 增加细菌出现耐药的可能性，使得将来不能应用本品或其他抗菌药物治疗。

腹泻是由抗生素引起的常见问题，通常在停用抗生素后终止。有时在开始接受抗生素治疗后，甚至在最后一剂抗生素后的两个月或数月，患者会有水样便和血便（有或没有胃痉挛和发热）。如果发生，患者应该尽快告知医生。

4、对驾驶和机器操作能力的影响

可能发生头晕，这会影响驾驶和机器操作能力。

5、其他

替加环素在有严重基础疾病的感染患者中的治疗经验有限。

本品辅料中包含牛源性乳糖，因此可能含有微量的牛乳蛋白（牛乳过敏原）。已明确对牛乳过敏的患者禁用本品（参见【禁忌】），疑似对牛乳过敏的患者慎用本品，尤其是儿童。使用本品治疗过程中如出现过敏症状，应考虑牛乳蛋白引起的过敏反应（参见【禁忌】），应停用本品，并对患者的病症进行相应治疗。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期妇女

致畸效应

妊娠妇女服用替加环素可能引起胎儿毒性（见【生殖毒性】项下相关内容）。

尚未有在妊娠妇女中进行关于替加环素的、足够的、对照良好的研究。本品只有在对胎儿的潜在利益超过潜在风险时才可考虑在妊娠期间使用。

哺乳期妇女

应用^{14}C标记的替加环素进行动物研究，结果提示替加环素易于经泌乳大鼠的乳汁分泌。替加环素口服生物利用度有限，与此一致的是，哺乳小狗经母乳喂养获得的替加环素全身暴露量微乎其微。

尚不清楚本品是否经人乳分泌。因为许多药物经人乳分泌，所以本品应用于乳母时应谨慎。

【儿童用药】

由于在成年患者的研究中观察到接受替加环素治疗者的死亡率增加，因此未进一步评价儿童应用替加环素的疗效与安全性。因此，不推荐18岁以下儿童使用。

对于无其他药物可用的感染，经有经验的感染科医生或临床医生讨论后，本品适用于治疗8岁及以上儿童患者在下列情况下由特定细菌的敏感菌株所致感染。基于儿科患者药代动力学研究的数据，推荐了8至17岁儿科患者的用药剂量（见【用法用量】），以在没有其他可用抗菌药物的情况下参考。

因为药物对牙齿发育的作用，不推荐用于8岁以下患者。

【老年用药】

在III期临床试验共2514名接受本品治疗的患者中，65岁及以上共664名，75岁及以上共288名。这些老年患者在总体安全性或疗效上与年轻患者相比无非预期的差异，但不能排除一些老年患者更容易出现不良事件。

在使用单剂量为100mg替加环素时，健康老年受试者和年轻受试者的替加环素机体暴露量未观察到明显差异。见【药代动力学】。

【药物相互作用】

在药物相互作用研究中，同时给予健康受试者本品（首剂100mg，然后每12小时50mg）和地高辛（首剂0.5mg继之0.25mg口服，每24小时一次）。替加环素能使地高辛的C_{max}轻度降低13%，但对地高辛的AUC或清除率并无影响。以ECG间期改变作为衡量标准，C_{max}的轻度改变并未影响地高辛的稳态药效学效应。另外，地高辛不影响替加环素的药代动力学特性。因此，本品与地高辛合用时两者均无需调整剂量。

健康受试者同时应用本品（首剂100mg，然后每12小时50mg）和华法令（单剂量25mg）可导致R-华法令和S-华法令的清除率分别减少40%和23%，C_{max}分别升高38%和43%，AUC分别增加68%和29%。替加环素未显著改变华法令对INR的影响。另外，华法令未对替加环素的药代动力学特性造成影响。然而，替加环素与华法令合并用药应该监测凝血酶原时间或其他合适的抗凝试验。

人肝微粒体体外研究结果提示，替加环素不抑制下列6种细胞色素P450（CYP）亚型所介导的代谢过程：1A2、2C8、2C9、2C19、2D6和3A4。因此预期替加环素不会改变需经上述代谢酶代谢的药物的代谢过程。另外，因为替加环素的代谢并不广泛，预期那些抑制或诱导这些CYP450亚型活性的药物不会影响本品的清除率。

使用Caco-2细胞进行的体外研究显示，替加环素没有抑制地高辛外排，这表明替加环素并非P-糖蛋白（P-gp）抑制剂。此体外信息与上述体内药物相互作用研究中替加环素对地高辛清除率无影响的这一发现相符。

使用过量表达P-gp的细胞系进行的一项体外研究显示，替加环素是P-gp的底物。对于P-gp介导的转运在替加环素体内处置过程中的潜在作用，目前尚不清楚。与P-gp抑制剂（例如酮康唑或环孢素）或P-gp诱导剂（例如利福平）合用可能会影响替加环素的药代动力学。

抗生素与口服避孕药同时使用可导致口服避孕药作用降低。

【药物过量】

替加环素过量尚无特殊治疗措施。单剂量静脉给予健康志愿者替加环素300mg（60分钟以上）可导致恶心和呕吐的发生率增加。血液透析不能显著清除替加环素。

【药理毒理】

药理作用

替加环素通过与核糖体30S亚单位结合、阻止氨酰化tRNA分子进入核糖体A位而抑制细菌蛋白质合成。这阻止了肽链因合并氨基酸残基而延长。替加环素受四环素类两大耐药机制（核糖体保护和外排机制）的影响较小。相应地，体外和体内试验证实替加环素具有广谱抗菌活性。尚未发现替加环素与其他抗生素存在交叉耐药。替加环素不受β内酰胺酶（包括超广谱β内酰胺酶）、靶位修饰、大环内酯类外排泵或酶靶位改变（如旋转酶/拓扑异构酶）等耐药机制的影响。然而，一些产ESBL的菌株可能通过其他耐药机制对替加环素产生耐药性。体外研究未证实替加环素与其他常用抗菌药物存在拮抗作用。总体上说，替加环素为抑菌剂。

抗微生物活性：

无论体外试验或【适应症】所描述的临床感染研究均显示替加环素对下列细菌的大多数菌株具有抗菌活性：

革兰阳性菌

粪肠球菌（仅限万古霉素敏感菌株）、*金黄色葡萄球菌*（甲氧西林敏感及耐药菌株）、*无乳链球菌*、*咽颊炎链球菌族（包括咽颊炎链球菌*、*中间链球菌* 和 *星座链球菌）*、*肺炎链球菌（青霉素敏感菌株）*、*化脓性链球菌*

革兰阴性菌

弗劳地枸橼酸杆菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、流感嗜血杆菌、产酸克雷伯菌、肺炎克雷伯菌、嗜肺军团菌

厌氧菌

脆弱拟杆菌、多形拟杆菌、单形拟杆菌、普通拟杆菌、产气荚膜梭菌、微小消化链球菌

体外研究资料证实替加环素对下列细菌具有抗菌活性，但其临床意义尚不清楚。这些细菌中至少90%菌株的体外最低抑菌浓度（MICs）低于或等于替加环素对类似菌属或微生物群的敏感临界浓度。然而替加环素治疗这些细菌所致临床感染的安全性和有效性尚未被足够的对照良好的临床试验所证实。

革兰阳性菌

鸟肠球菌、酪黄肠球菌、粪肠球菌（万古霉素耐药菌株）、*屎肠球菌*（万古霉素敏感和耐药菌株）、*鸡鹑肠球菌、产单核细胞李斯特菌、表皮葡萄球菌*（甲氧西林敏感及耐药菌株）、*溶血葡萄球菌*

革兰阴性菌

*鲍曼不动杆菌 *、嗜水气单胞菌、克氏柠檬酸杆菌、产气肠杆菌、流感嗜血杆菌（氨苄西林耐药株）、副流感嗜血杆菌、多杀巴斯德菌、粘质沙雷菌、嗜麦芽窄食单胞菌*

厌氧菌

吉氏拟杆菌、卵性拟杆菌、消化链球菌属、紫单胞菌属、普雷沃菌属

其他细菌

脓肿分枝杆菌、偶发分枝杆菌

*已有 *不动杆菌* 感染使用替加环素标准治疗期间出现耐药性的报道，这种耐药性归结于多重耐药（MDR）外排泵机制。监测感染复发对患者非常重要，这样的病例建议更频繁检测。如果疑似复发，血液和其他标本应被采集并培养现有细菌。所有分离菌株应被鉴定并进行对替加环素及其它合适的抗菌药的敏感性检测。

药敏试验方法：

在可能时，临床微生物学实验室应该为临床医生提供关于医院获得性及社区获得性病原菌的药敏概况的定期报告，此报告应当是当地医院及执业地区所用抗菌药物体外药敏试验结果的总结。这些报告有助于临床医生选择用于治疗的抗菌药物。

稀释法

抗菌药物最低抑菌浓度（MICs）的测定采用定量法。这些MICs 可用于估计细菌对于抗菌药物的敏感性。MICs 应采用标准化测试方法（肉汤稀释法和/或琼脂稀释法或微量稀释法）来确定。对于使用肉汤稀释法监测需氧菌，MICs须在新鲜配制（12小时内）的测试介质中进行。MICs值应该根据表3所提供的标准进行判读。

扩散法

需要测量抑菌圈直径的定量法也可用于重复估计细菌对抗菌药物的敏感性。应采用标准化测试方法测定抑菌圈尺寸。此操作使用15μg替加环素浸渍纸片以检测微生物对替加环素的敏感性。纸片扩散法折点见表3。

厌氧技术

由于肉汤稀释法的质控参数尚未确立，替加环素厌氧药敏试验应该采用琼脂稀释法进行。

表3.替加环素药敏试验结果判读标准

病原菌	最低抑菌浓度（μg/ml）			纸片扩散法（抑菌圈直径，mm）		
	S	I	R	S	I	R
金黄色葡萄球菌（包括甲氧西林耐药菌株）	≤0.5[a]	-	-	≥19	-	-
*肺炎链球菌*之外的*链球菌属*	≤0.25[a]	-	-	≥19	-	-
肺炎链球菌	≤0.06[a]	-	-	≥19	-	-
粪肠球菌（仅限万古霉素敏感菌株）	≤0.25[a]	-	-	≥19	-	-
肠杆菌科[b]	≤2	4	≥8	≥19	15-18	≤14
流感嗜血杆菌	≤0.25[a]	-	-	≥19	-	-
厌氧菌[c]	≤4	8	≥16	n/a	n/a	n/a

[a] 近期未分离到耐药菌株，所以预先排除了“敏感”之外的其他任何结果定义。MIC结果提示“不敏感”的菌株应该提请参考实验室进行进一步检测。

[b] 替加环素对*摩根菌属*、*变形杆菌属*和*普鲁威登菌属*的体外抗菌活性降低。

[c] 琼脂稀释法

报告结果为“*敏感*”（S）时表示，抗菌药物在感染部位达到通常可达到的浓度时很可能能够抑制病原体生长。报告为“*中度*”（I）则提示结果可疑，如果微生物对替代药物、临床可得药物不够敏感，那么应该重复检测。此分类意味着在药物生理性浓集的身体部位或在可以高剂量使用药物的情况下，此类药物具有临床适用性。此分类也提供了一个缓冲地带，以免因细小的未能控制的技术因素导致判读时出现大的偏差。“*耐药*”（R）表示抗菌药物即使达到通常可达到的浓度，也可能无法抑制病原体生长；应选择其他疗法。

质量控制

标准化药敏试验程序需要采用实验室质控措施，以监测并确保本试验所用用品和试剂的准确性和精密性，以及试验执行人员的操作方法正确。标准替加环素粉末应能提供以下表4所示的MIC值范围。采用15μg替加环素纸片的扩散技术应该达到表4所示的标准。

表4.替加环素所能接受的质量控制范围

质控菌株	最低抑菌浓度（μg/ml）	纸片扩散法（抑菌圈直径，mm）
金黄色葡萄球菌 ATCC 25923	不适用	20-25
金黄色葡萄球菌 ATCC 29213	0.03-0.25	不适用
大肠埃希菌 ATCC 25922	0.03-0.25	20-27
粪肠球菌 ATCC 29212	0.03-0.12	不适用
肺炎链球菌 ATCC 49619	0.015-0.12	23-29
流感嗜血杆菌 ATCC 49247	0.06-0.5	23-31
淋球菌 ATCC 49226	不适用	30-40
脆弱拟杆菌[a] ATCC 25285	0.12-1	不适用
多形拟杆菌[a] ATCC 29741	0.5-2	不适用
迟缓埃格特菌[a] ATCC 43055	0.06-0.5	不适用
艰难梭菌 ATCC 70057	0.125-1	不适用
铜绿假单胞菌[b] ATCC 27853	不适用	9-13

ATCC = 美国标准菌库　[a] 琼脂稀释法　[b] *铜绿假单胞菌*仅用于质量控制。

毒理研究

遗传毒性：在一组测试（包括中国仓鼠卵巢（CHO）细胞体外染色体畸变试验、CHO细胞（HGRPT基因座）体外正向突变试验、小鼠淋巴瘤细胞体外正向突变试验以及体内小鼠微核试验）中，均未发现替加环素具有致突变或致染色体断裂作用。

生殖毒性：以AUC计算，替加环素的暴露剂量即便达到人每日剂量的5倍也不影响大鼠的交配或生育力，对雌性大鼠的卵巢或动情周期也无药物相关性影响。

胚胎胎仔生殖毒性试验中，以AUC计算，大鼠和兔的替加环素暴露量（12和4mg/kg/天剂量时分别为28μg/mL·h和6μg/mL·h）分别相当于人每日剂量的的5倍和1倍时，均可见母体毒性和胎鼠或胎兔的体重轻度减轻，大鼠中还可见耻骨、坐骨和枕骨骨化减少，第14肋骨退化发生率增加。

非临床安全性研究发现，^{14}C标记的替加环素能通过胎盘进入胎仔组织。

致癌性：未进行动物终生研究以评价替加环素的致癌性。

重复给药毒性：在2周研究中，以AUC计算，分别给予大鼠和犬8倍和10倍于人每日剂量的替加环素暴露量时（给药剂量为30和12mg/kg，暴露量分别为50μg/mL·h和60μg/mL·h），可出现与骨髓抑制相关的红细胞、网织红细胞、白细胞、血小板减少。2周给药之后，这些改变呈可逆性。

给予大鼠替加环素之后未观察到光敏感性证据。

其他：大鼠和犬静脉推注替加环素，以AUC计算，暴露量分别相当于人每日剂量的14倍和3倍时，可导致组胺反应。

在临床前研究中发现大量静脉内给予替加环素与组胺反应有关。

【药代动力学】

根据临床药理学研究汇总资料，替加环素单剂量和多剂量静脉给药后的平均药代动力学参数总结见表5。替加环素静脉输注时间大约30~60分钟。

表5.替加环素的平均药代动力学参数及其变异度（CV%）

	单剂量 100mg（N=224）	多剂量[a] 50mg每12小时（N=103）
C_{max}（μg/ml）[b]	1.45（22%）	0.87（27%）
C_{max}（μg/ml）[c]	0.90（30%）	0.63（15%）
AUC（μg·h/ml）	5.19（36%）	- -
$AUC_{0\text{-}24h}$（μg·h/ml）	- -	4.70（36%）
C_{min}（μg/ml）	- -	0.13（59%）
$t_{1/2}$（h）	27.1（53%）	42.4（83%）
CL（L/h）	21.8（40%）	23.8（33%）
CL_r（ml/min）	38.0（82%）	51.0（58%）
V_{ss}（L）	568（43%）	639（48%）

C_{max} =峰浓度；C_{min} =谷浓度；AUC =药时曲线下面积从零时至无限大；$AUC_{0\text{-}24h}$ =药时曲线下面积从零时至24小时；$t_{1/2}$ =消除半衰期；CL=清除率；CL_r=肾清除率；V_{ss} =稳态分布容积

[a] 首剂100mg，继之50mg每12小时给药。　[b] 输注30 分钟；　[c] 输注60 分钟。

1、分布

根据临床研究（0.1~1.0μg/ml）观察，替加环素的体外血浆蛋白结合率范围大约为71%~89%。替加环素的稳态分布容积平均500~700L（7~9L/kg），提示替加环素组织分布广泛，其分布超过其血浆容积。

33位健康志愿者接受替加环素首剂100mg继之50mg每12小时给药之后，肺泡细胞中替加环素的$AUC_{0\text{-}12h}$（134μg·h/ml）比血清$AUC_{0\text{-}12h}$高约78倍，上皮细胞衬液中替加环素的$AUC_{0\text{-}12h}$（2.28μg·h/ml）比血清$AUC_{0\text{-}12h}$约高32%。10位健康受试者的皮肤水疱液中替加环素的$AUC_{0\text{-}12h}$（1.61μg·h/ml）较血清$AUC_{0\text{-}12h}$约低26%。

在单剂量研究中，在接受切除组织的择期手术或医疗操作之前给予受试者替加环素100mg。与血清药物浓度相比，替加环素给药4小时后胆囊（38倍，n=6）、肺（3.7倍，n=5）、结肠（2.3倍，n=6）的药物浓度较高，而滑液（0.58倍，n=5）和骨骼（0.35倍，n=6）的药物浓度较低。多剂量给药后这些组织的替加环素浓度尚未进行研究。

2、代谢

替加环素的代谢并不广泛。应用人肝微粒体、肝脏切片和肝细胞进行替加环素体外研究，结果仅产生痕量代谢产物。在接受^{14}C-替加环素的男性健康志愿者中，替加环素是尿液和粪便中发现的主要^{14}C标记物质，但也可见葡萄糖醛酸苷、N-乙酰代谢产物和替加环素异构体（每种成份均未超过给药剂量的10%）。

使用过量表达P-糖蛋白（P-gp）的细胞系进行的一项体外研究显示，替加环素是P-糖蛋白（P-gp）的底物。对于P-gp介导的转运在替加环素体内过程中的潜在作用，目前尚不清楚。

3、排泄

^{14}C-替加环素给药后粪便和尿液中放射活性的总回收率结果提示，替加环素给药剂量的59%通过胆道/粪便排泄消除，33%经尿液排泄。总剂量的22%以替加环素原型经尿液排泄。总之，替加环素排泄的主要途径为替加环素原型及其代谢产物的胆汁分泌。葡萄苷酸化和替加环素原型的肾脏排泄为次要途径。

4、特殊人群

肝功能损害　一项研究对10位轻度肝功能损害患者（Child Pugh分级A级）、10位中度肝功能损害患者（Child Pugh分级B级）、5位重度肝功能损害患者（Child Pugh分级C级）与23位年龄和体重相匹配的健康对照受试者进行比较，结果发现轻度肝功能损害患者中替加环素的单剂量药代动力学分布并未发生改变。然而，中度肝功能损害患者（Child Pugh分级B级）中替加环素的系统清除率减少25%，其半衰期延长23%。重度肝功能损害患者（Child Pugh分级C级）中替加环素的系统清除率减少55%，其半衰期延长43%。当患者为严重肝功能损害时，必须进行剂量调整。

肾功能损害　一项对6名重度肾功能损害患者（肌酐清除率<30ml/min）、4名在血液透析前2小时应用替加环素的终末期肾病（ESRD）患者、4名在血液透析后1小时应用替加环素的终末期肾病（ESRD）患者和6名健康对照受试者的单剂量研究进行了比较，结果发现任何肾功能损害患者组替加环素的药代动力学特性均未见显著改变，替加环素也不能经过透析清除。所以肾功能损害或接受血液透析治疗患者无需调整本品的剂量。

儿童患者　有两项研究对替加环素的药代动力学特性进行了研究。第一项研究中8-16岁儿童（n=24）接受了单剂量替加环素（0.5、1 或2mg/kg，分别不超过最高剂量50mg、100mg 和150mg），静脉给药时间30分钟。第二项研究中8-11岁儿童接受了多剂量替加环素（0.75、1或1.25mg/kg，不超过最高剂量50mg），每12小时静脉给药一次，给药时间30分钟。在这些研究中未给予负荷剂量。药代动力学参数总结在表6中。

表6.儿童中剂量归一化为1 mg/kg后的替加环素C_{max}和AUC（平均值±标准差）

	年龄（岁）	N	C_{max}（ng/mL）	AUC（ng·h/mL）*
单剂量				
	8 – 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
	12 – 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
多剂量				
	8 – 11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000

*单剂量 $AUC_{0\text{-}\infty}$，多剂量 $AUC_{0\text{-}12h}$

成人在接受推荐的100mg负荷剂量以及随后每12小时50mg剂量之后，其目标 $AUC_{0\text{-}12h}$约为2500ng•h/mL。

两项研究的群体PK分析表明，在8岁及以上儿童中体重是替加环素清除率的协变量。8至<12岁儿童在每12小时1.2mg/kg替加环素（最大剂量为每12小时50mg）的给药方案下，以及12至<18青少年在每12小时50mg的给药方案下得到的暴露量均与成人在获批准的给药方案下得到的暴露量相当。

在这些研究中，有多名儿童的C_{max}值大于成人患者。因此，在儿童和青少年中应注意替加环素的输注速率。

老年患者　健康老年受试者（年龄65~75，n=15；年龄>75岁，n=13）和年轻受试者（n=18）单剂量给予本品100mg之后的药代动力学特性并无显著差异，因此无需根据年龄调整剂量。

性别　在参加临床药理学研究的38位女性和298位男性受试者的汇总分析中，女性受试者中替加环素的平均（±SD）清除率（20.7±6.5L/h）与男性受试者无显著差异（22.8±8.7L/h）。因此无需根据性别调整替加环素的剂量。

种族　在参加临床药理学研究的73位亚裔受试者、53位黑人受试者、15位西班牙裔受试者、190位白人受试者和3位分类为“其他”的受试者的汇总分析中，亚裔受试者(28.8±8.8L/h）、黑人受试者（23.0±7.8L/h）、西班牙裔受试者（24.3±6.5L/h）、白人受试者（22.1±8.9L/h）和 “其他”受试者（25.0±4.8L/h）之间替加环素的平均（±SD）清除率无显著差异。因此无需根据种族调整替加环素的剂量。

【贮藏】不超过25°C密闭保存。

【包装】中硼硅玻璃管制注射剂瓶、注射用冷冻干燥用氯化丁基橡胶塞；1瓶/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YBH04292022

【批准文号】国药准字H20193363

【上市许可持有人】
名　　称：湖南赛隆药业有限公司　　地　　址：湖南省华容县工业园
【生产企业】
企业名称：湖南赛隆药业（长沙）有限公司
生产地址：湖南省长沙经济技术开发区星沙产业基地（长龙街道）红枫路1号
电话号码：0731-86869809
网　　址：http：//www.sailong.cn