

核准日期：2013年02月04日
修改日期：2020年11月04日
修改日期：2021年09月14日
修改日期：2022年07月14日

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。但在治疗过程中应考虑全因死亡率的增加。当没有合适的替代疗法时，替加环素应该继续应用于临床。

• 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起胰腺炎，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：当出现腹泻时应评估。

• 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

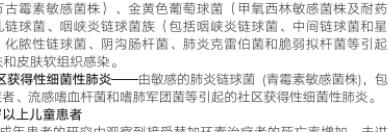
汉语拼音：Zhusheyong Tijihuansu

【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-八-3,10,12,12a-四羟基-1,11-二氧代-2-并四苯甲酰胺

化学结构式：



分子式： $C_{29}H_{38}N_4O_8$

分子量：585.65

辅料为：乳糖、盐酸和氢氧化钠。

【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（甲氧西林敏感菌株及耐药菌株）、无链球菌、咽炎链球菌族（包括咽炎链球菌、中间链球菌和星座链球菌）、脆弱拟杆菌、多样性拟杆菌、单形拟杆菌、普通拟杆菌、产气荚膜梭菌和微小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（cSSI）——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）、无链球菌、咽炎链球菌族（包括咽炎链球菌、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），包括伴发菌症者、流鼻涕和咳嗽和肺部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（甲氧西林敏感菌株及耐药菌株）、咽炎链球菌族（包括咽炎链球菌、中间链球菌和星座链球菌）、脆弱拟杆菌、多样性拟杆菌、单形拟杆菌、普通拟杆菌、产气荚膜梭菌和微小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（cSSI）——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）、无链球菌、咽炎链球菌族（包括咽炎链球菌、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），包括伴发菌症者、流鼻涕和咳嗽和肺部军团菌等引起的社区获得性细菌性肺炎。

4) 药物限制

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。在一項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呼吸机相关性肺炎。在一項对症临床研究中，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，鉴别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感染药物的有效性，本品应该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，应根据其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

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

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小时静脉输注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，替加环素静脉输注时间至少60分钟。

3) 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药品）。轻晃药瓶直至药物溶解。复溶液必须转移并进一步稀释，以供静脉输注。从药瓶中取出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°C）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装中贮藏可达18小时）。一旦复溶后贮藏温度超过25°C，替加环素应立即使用。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°C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道。经共用管道给药应该使用与替加环素及其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、丙二醇、盐酸雷尼替丁、茶碱和妥布妥。

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讨论

• 全因死亡率，见警示语和【注意事项】。

• 在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】。

• 胃腺炎，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所列的是治疗过程中，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
腹部
消化系统
心血管系统
血液和淋巴系统
代谢与营养
精神系统
呼吸系统
皮肤及其附属结构
全身
腹部
消化不良
恶心
呕吐
贫血
低蛋白血症
SGOT水平升高^b
SGPT水平升高^b
呼吸系统
肺炎
神经系统
头晕
皮肤及其附属结构
皮疹

6 4
2 2
3 2
6 7
7 5
3 4
12 11
2 2
26 13
18 9
5 6
3 2
2 1
3 1
3 2
2 2
3 3
2 2
3 3
3 4

• 在III期和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。但在治疗过程中应考虑全因死亡率的增加。当没有合适的替代疗法时，替加环素应该继续应用于临床。

• 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，包括死亡的报告。如果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起胰腺炎，应考虑停止给予替加环素。

• 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：当出现腹泻时应评估。

• 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。

3、药品上市后信息

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患者中死亡率为4.0%（150/3788），接受对照抗生素的死亡率为3.0%

• 在III期和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。但在治疗过程中应考虑全因死亡率的增加。当没有合适的替代疗法时，替加环素应该继续应用于临床。

• 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，包括死亡的报告。如果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起胰腺炎，应考虑停止给予替加环素。

• 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：当出现腹泻时应评估。

• 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。

4、药品上市后信息

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患者中死亡率为4.0%（150/3788），接受对照抗生素的死亡率为3.0%

• 在III期和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。但在治疗过程中应考虑全因死亡率的增加。当没有合适的替代疗法时，替加环素应该继续应用于临床。

• 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，包括死亡的报告。如果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起胰腺炎，应考虑停止给予替加环素。

• 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：当出现腹泻时应评估。

• 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。

5、药品上市后信息

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患者中死亡率为4.0%（150/3788），接受对照抗生素的死亡率为3.0%

• 在III期和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。但在治疗过程中应考虑全因死亡率的增加。当没有合适的替代疗法时，替加环素应该继续应用于临床。

• 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，包括死亡的报告。如果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起胰腺炎，应考虑停止给予替加环素。

• 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：当出现腹泻时应评估。

• 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。

6、药品上市后信息

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患者中死亡率为4.0%（150/3788），接受对照抗生素的死亡率为3.0%

• 在III期和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。但在治疗过程中应考虑全因死亡率的增加。当没有合适的替代疗法时，替加环素应该继续应用于临床。

• 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，包括死亡的报告。如果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起胰腺炎，应考虑停止给予替加环素。

• 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：当出现腹泻时应评估。

• 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。

7、药品上市后信息

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患者中死亡率为4.0%（150/3788），接受对照抗生素的死亡率为3.0%

• 在III期和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。但在治疗过程中应考虑全因死亡率的增加。当没有合适的替代疗法时，替加环素应该继续应用于临床。

• 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，包括死亡的报告。如果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起胰腺炎，应考虑停止给予替加环素。

• 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：当出现腹泻时应评估。

• 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。

8、药品上市后信息

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患者中死亡率为4.0%（150/3788），接受对照抗生素的死亡率为3.0%

• 在III期和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

1) 肠穿孔患者出现脓毒症/脓毒性休克

应避免单用本身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的受试者中有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定。

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：光敏性、假性脑膜炎、腹膜炎以及抑制蛋白合成作用(后者导致BUN升高、氨基血症、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双重感染。应该监测延迟愈合的患者，以监测双重感染。

如果开始替加环素治疗后发现SSSI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(24.0%)。伴有重度基础疾病的患者(如免疫功能受损)、糖尿病患者或感染需要14天以上治疗的患者(如坏死性筋膜炎)没有入选。少数入选患者有伴随疾病，如糖尿病(25.8%)、周围血管病(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糖尿病药物，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的腹膜炎(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革菌治疗。

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。

如果替换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。

几乎所有抗生素都报告有胰腺炎，其严重程度可以是轻度至致命生命。因此，如果患者在任何抗生素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，替加环素的给药时间至少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能导致：(1)降低治疗的有效性；(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，患者会发现水便和便便(有或没有腹泻和发热)。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¹⁴C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，哺乳小鼠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。

【老年用】

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，但不能除外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0.05mg继而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期间改变作为衡量标准，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用并可能监测凝血酶原时间或其他合适的抗凝试验。

人肝微粒体外研究结果显示，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消除率。

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。此中外体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。这阻止了肽链结合并氨基酰基延伸。替加环素受四环素类大环内酯类药物(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它抗生素存在交叉耐药。替加环素不受P-内酰胺酶(包括超广谱β内酰胺酶)、β-内酰胺酶、大环内酯类外排泵或胞膜改变(如旋转变构酶)等耐药机制的影响。然而，一些产ESBL的菌株可能通过其它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。

抗生素活性：

无论实验室试验或【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

粪球菌球菌(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
咽炎链球菌族(包括咽炎链球菌、中间链球菌和星座链球菌)

革兰阴性菌

肺炎链球菌(仅限万古霉素敏感菌株)
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

多样性拟杆菌
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

鸟翼球菌
酪黄肠球菌
粪球菌球菌(万古霉素敏感和耐药菌株)
屎肠球菌(万古霉素敏感和耐药菌株)

革兰阴性菌

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

革兰阳性菌

鲍曼不动杆菌
嗜水气单胞菌
克氏柠檬酸杆菌
产气杆菌
流感嗜血杆菌(氯西林耐药株)

副溶血弧菌

多杀巴斯德菌
嗜粘沙雷菌
嗜麦芽窄食单胞菌

厌氧菌

吉氏拟杆菌
卵形拟杆菌
消化链球菌属
紫单孢菌属
普雷沃菌属

其他细菌

膀胱分枝杆菌
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物的敏感性检测。

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值应在新鲜配制(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

由于肉汤稀释法的控质参数尚未确立，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	≤0.5 ^a	-	-	≥19	-	-
(包括甲氧西林耐药菌株)	≤0.25 ^a	-	-	≥19	-	-
肺炎链球菌	≤0.06 ^a	-	-	≥19	-	-
粪肠球菌	≤0.25 ^a	-	-	≥19	-	-
(仅限万古霉素敏感菌株)	≤2	4	≥8	≥19	15-18	≤14
肠杆菌科 ^b	≤0.25 ^a	-	-	≥19	-	-
流感嗜血杆菌	≤4	8	≥16	n/a	n/a	n/a
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。MICs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，如微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。此类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因素导致判读时出现大的偏差。“耐药”(R)表示抗菌药物即使到达通常可达到的浓度，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)		
	单剂量	多剂量	浓度 ^a	单剂量	多剂量	浓度 ^a
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 ATCC 25285	0.12-1			不适用		
多样性拟杆菌 ATCC 29741	0.5-2			不适用		
迟缓埃格特特菌 ATCC 43055	0.06-0.5			不适用		
艰难梭菌 ATCC 7005	0.125			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琼脂单菌斑仅用于质量控制。

毒理研究

遗传毒性：

在一组合成(包括中国仓鼠卵巢(CHO)细胞体外染色体畸变试验、CHO细胞(HGPRT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，均未发现替加环素对人类细胞有毒性。

生殖毒性：

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(以给药剂量为30和12mg/kg，暴露量分别为50μg·h/ml·L和60μg·h/ml·L)，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，可导致组胺释放。

【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药代动力学参数见表4所示。替加环素静脉给药后半衰期约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%)

年龄(岁)	N	C _{max} (ng/mL)		AUC(ng·h/ml)	
		单剂量	多剂量	(N=224)	(N=103)
8 - 11	8	1.45 (22%)		0.87 (27%)	
12 - 16	16	0.90 (30%)		0.63 (15%)	
		AUC	5.19 (36%)	--	--
		AUC _{0-24h}	(μg·h/ml)	4.70 (36%)	
		C _{max}	(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%)