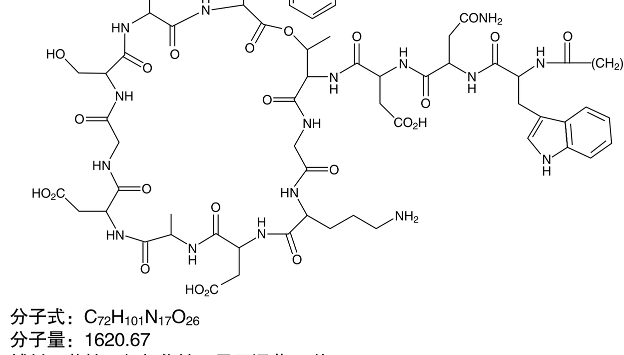
核准日期：2009年09月02日
修改日期：2011年12月02日
2013年06月25日
2013年07月16日
2015年12月31日
2016年07月05日
2018年01月30日
2018年08月08日
2019年07月24日
2020年08月04日
2021年05月06日
2021年09月06日
2022年12月20日
2022年12月21日
2023年01月06日

注射用达托霉素说明书

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：注射用达托霉素
商品名称：克必信（CUBICIN）
英文名称：Daptomycin for Injection
汉语拼音：Zhusheyong Datuomeisu

【成份】
本品主要成份为达托霉素。
化学名称：N–癸酰基–L–色氨酰基–D–天冬酰胺酰基–L–天冬氨酰基–L–苏氨酰基氨基乙酰基–L–鸟氨酰基–L–天冬氨酰基–D–丙氨酰基–L–天冬氨酰基氨基乙酰基–D–丝氨酰基–苏式–3–甲基–L–谷氨酰基–3–邻氨基苯甲酰基–L–丙氨酸 ε1–内酯
化学结构式：



分子式：$C_{72}H_{101}N_{17}O_{26}$
分子量：1620.67
辅料：蔗糖；氢氧化钠，用于调节pH值

【性状】
本品为淡黄色至淡棕色冻干粉末。

【适应症】
为了减少耐药菌的产生，保证本品和其它抗菌药物的有效性，本品应用于治疗已证明的或基于临床资料可推断由对本品敏感细菌引起的感染。
在治疗前应获取适当的标本进行微生物学检查，以便分离和鉴定感染病原菌，并确定其对达托霉素的敏感性。
在获得细菌培养和药敏试验结果后，应考虑选择或调整抗菌药物治疗方案。如果没有上述试验数据做参考，则应根据当地流行病学和病原菌敏感性进行经验性治疗。在等待试验结果时，可以开始经验性治疗。
本品适用于治疗下列感染：
1、复杂性皮肤及软组织感染（cSSSI）：治疗由对本品敏感的金黄色葡萄球菌（包括甲氧西林耐药菌株）、化脓链球菌、无乳链球菌、停乳链球菌似马亚种及粪肠球菌（仅用于万古霉素敏感的菌株）导致的成人和儿童患者(1~17岁)的复杂性皮肤及软组织感染。
2、成人*金黄色葡萄球菌*（包括甲氧西林敏感和甲氧西林耐药）血流感染（菌血症），以及伴发的右侧感染性心内膜炎。
3、儿童患者（1~17岁）*金黄色葡萄球菌*血流感染（菌血症）：本品可用于治疗儿童患者（1~17岁）的金黄色葡萄球菌血流感染（菌血症）。
使用限制：
本品不用于治疗肺炎。
本品不用于治疗由金黄色葡萄球菌导致的左侧感染性心内膜炎。左侧感染性心内膜炎合并金黄色葡萄球菌血流感染患者中进行的本品临床试验数据表明，本品对这些患者疗效欠佳。尚未在人工瓣膜心内膜炎患者中对本品进行评价。
由于在新生犬中观察到的对肌肉、神经肌肉，和/或神经系统（周围和/或中枢）潜在影响的风险，因此不推荐年龄在一岁以内的儿童患者使用本品。

【规格】
0.5g

【用法用量】
1、用法
（1）药物的配制
仅能使用灭菌注射用水或抑菌注射用水在小瓶内复溶本品。
不得使用生理盐水稀释剂在小瓶内复溶本品，因为这将导致溶液高渗，如果用于2分钟静脉注射给药，可能会导致注射部位反应。
本品包装为一次性西林瓶，每瓶含0.5g达托霉素无菌冻干粉末。本品在静脉给药前必须采用无菌操作技术按以下步骤进行溶解。
– 去掉瓶上的聚丙烯瓶盖，暴露胶塞的中间部分。
– 用酒精棉签或其他抗菌溶液擦拭橡胶塞顶部，待干燥。清洁后不要接触橡胶塞或使其与任何其他物体表面接触。
– 通过胶塞中部缓缓将灭菌注射用水或抑菌注射用水10ml注入本品瓶中，推荐使用21号或直径更小的无菌斜面针头注射器，请注意将注射器针头靠在瓶壁上。
– 轻转动或晃动瓶子数分钟，直到溶液完全溶解。
– 使用21号或直径更小的无菌斜面针头从瓶中缓慢抽出复溶溶液(50mg达托霉素/ml)。

（2）使用指南
注射剂在使用前需目测检查是否含有颗粒状杂质。
本品不含防腐剂或抑菌剂，配制静脉给药溶液时必须采用无菌操作技术。稳定性研究显示，溶解的溶液以小瓶保存时，室温下24小时内稳定；而在冰箱(2～8℃)中保存时，72小时内稳定。稀释后的溶液以输液袋保存时，室温下19小时内稳定；在冰箱中保存72小时内稳定。在室温下总保存时间（在小瓶中的复溶溶液及输液袋中的稀释溶液）不超过19小时；在冰箱中总保存时间（在小瓶中的复溶溶液及输液袋中的稀释溶液）不超过72小时。
小瓶装本品仅供一次性使用。
本品可与无菌注射用水、抑菌注射用水和0.9%氯化钠注射液联合使用。
本品不得与含右旋糖的稀释液联合使用。
本品不应使用ReadyMED®弹性输液泵（Cardinal Health, Inc.）滴注。对保存在ReadyMED®弹性输液泵中的本品溶液进行稳定性研究时，发现一种杂质（2–巯基苯并噻唑）从泵系统中渗透至本品溶液中。
本品与其他静脉给药药物的相容性数据有限，所以在本品单次使用小瓶中或输液袋中不得加入添加剂和其他药物或通过同一输液管进行给药。如果采用同一输液管连续输注不同的药物，应在输注本品前后以合适的静脉溶液冲洗输液管。

（3）给药持续时间
成人：
本品静脉注射时，注射持续时间应为2分钟：
- 成人患者2分钟静脉注射时，将本品复溶至50mg/ml浓度给药。

本品静脉滴注时，滴注持续时间应为30分钟：
- 成人患者30分钟静脉滴注给药时，复溶后的本品（浓度50mg/ml）使用无菌技术用0.9%氯化钠注射液进一步稀释后给药。

儿童患者（1~17岁）：
静脉滴注30分钟或60分钟：
- 与成人患者不同，本品不能通过2分钟静脉注射进行儿童患者给药；
- 对儿童患者（1~6岁）进行静脉滴注60分钟给药：应使用无菌技术在25 ml 0.9%氯化钠注射液的输液袋中进一步稀释复溶后的本品（浓度50 mg/ml）。应在60分钟内，保持滴注速度为0.42ml/分钟。
- 对儿童患者（7~17岁）进行静脉滴注30分钟给药：应使用无菌技术在50 ml 0.9%氯化钠注射液的输液袋中进一步稀释复溶后的本品（浓度50 mg/ml）。应在30分钟内，保持输液速度为1.67ml/分钟。

2、剂量
（1）复杂性皮肤及软组织感染：
成人：
按4 mg/kg剂量将本品每24小时静脉给药一次，共7～14天。
儿童患者：
表1为根据儿童患者年龄的推荐给药方案。本品每24小时静脉给药一次，最多给药14天。

表1 根据儿童患者年龄的推荐给药方案

年龄范围	给药方案*	治疗持续时间
12~17岁	5 mg/kg，每24小时一次，静脉滴注30分钟	最多至14天
7~11岁	7 mg/kg，每24小时一次，静脉滴注30分钟	
2~6岁	9 mg/kg，每24小时一次，静脉滴注60分钟	
1~<2岁	10 mg/kg，每24小时一次，静脉滴注60分钟	
* 肾功能正常儿童患者（1~17岁）的推荐给药方案。尚未建立肾损害儿童患者的剂量调整方案。		

（2）成人金黄色葡萄球菌（包括甲氧西林敏感和甲氧西林耐药）血流感染（菌血症），以及伴发的右侧感染性心内膜炎：
按6mg/kg剂量将本品每24小时静脉给药一次，疗程为2～6周。使用本品超过28天的安全数据有限。在国外完成的III期临床试验中，共有14名患者接受了超过28天的本品治疗。
（3）儿童患者（1~17岁）金黄色葡萄球菌血流感染（菌血症）：
表2为根据儿童患者年龄的推荐给药方案。本品每24小时静脉给药一次，最多给药42天。

表2 根据儿童患者年龄的推荐给药方案

年龄范围	给药方案*	治疗持续时间
12~17岁	7 mg/kg，每24小时一次，静脉滴注30分钟	最多至42天
7~11岁	9 mg/kg，每24小时一次，静脉滴注30分钟	
1~6岁	12 mg/kg，每24小时一次，静脉滴注60分钟	
* 肾功能正常儿童患者（1~17岁）的推荐给药方案。尚未建立肾损害儿童患者的剂量调整方案。		

3、肾损害患者用药
成人：
对肌酐清除率（CL_{CR}）<30ml/min的患者，包括接受血液透析或连续不卧床腹膜透析（CAPD）的患者推荐的给药方案为每48小时给予4mg/kg（复杂性皮肤及软组织感染）或6mg/kg（金黄色葡萄球菌血流感染）（表3）。如可能，在血液透析日完成血液透析后再给予本品。

表3 成年患者的推荐剂量

肌酐清除率 (CL_{CR})	剂量方案	
	复杂性皮肤及软组织感染	金黄色葡萄球菌血流感染
≥30 ml/min	每24小时4mg/kg	每24小时6mg/kg
<30ml/min，包括血液透析和CAPD	每48小时4mg/kg[a]	每48小时6mg/kg[a]

注：a. 如可能，应在血液透析日完成血液透析后再给予本品。

儿童患者：
尚未建立肾损害儿童患者的给药方案。

【不良反应】
以下对本品的速发过敏反应/超敏反应、肌病和横纹肌溶解、嗜酸粒细胞性肺炎、*药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状（DRESS）*、*肾小管间质性肾炎*、周围神经病变、国际标准化比值(INR)升高/凝血酶原时间延长等不良反应进行了描述，更多描述见【注意事项】、【药物相互作用】等项。
由于临床试验是在各种不同的情况下进行的，一种药物在临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与其他的药物临床试验中观察到的不良反应发生率进行比较，且未必能反映实际医疗情况下观察到的不良反应发生率。
1、临床试验的经验
本品临床试验中入组的1,864名成人患者接受本品的治疗，1,416名成人患者接受对照药的治疗。
（1）成人复杂性皮肤及软组织感染试验
在成人复杂性皮肤及软组织感染（cSSSI）Ⅲ期临床试验中，本品治疗组有15/534（2.8%）例患者因不良反应而中止用药，而对照组有17/558（3.0%）例患者因不良反应而中止用药。
按身体各系统，cSSSI（本品4mg/kg）试验中患者最常见的不良反应见表4。

表4 本品cSSSI Ⅲ期试验中发生率≥2%且不小于对照组的成人患者的不良反应

不良反应	患者（%）	
	本品 4mg/kg (N=534)	对照药[a] (N=558)
胃肠道系统		
腹泻	5.2	4.3
神经系统		
头痛	5.4	5.4
头晕	2.2	2.0
皮肤/软组织		
皮疹	4.3	3.8
诊断性检查		
肝功能异常	3.0	1.6
肌酸磷酸激酶（CPK）升高	2.8	1.8
感染		
尿路感染	2.4	0.5
血管		
低血压	2.4	1.4
呼吸系统		
呼吸困难	2.1	1.6

注：a.对照药为万古霉素（每12小时静脉给药1g）或抗葡萄球菌的半合成青霉素类（即，萘夫西林、苯唑西林、氯唑西林或氟氯西林；每日4～12g分次静脉给药）

cSSSI试验中，在服用本品的成人患者发生率<1%的其他药物相关不良反应（包括很可能或可能由药物导致的）为：
全身系统：乏力、虚弱、寒战、潮红、超敏反应；
血液/淋巴系统：白细胞增多症、血小板减少症、血小板增多症、嗜酸粒细胞增多症、国际标准化比值（INR）升高；
心血管系统：室上性心律失常；
皮肤系统：湿疹；
消化系统：腹胀、口炎、黄疸、血清乳酸脱氢酶升高；
代谢/营养系统：低镁血症、血清碳酸氢盐升高、电解质紊乱；
骨骼肌肉系统：肌痛、肌痉挛、肌无力、关节痛；
神经系统：眩晕、精神状态改变、感觉异常；
特殊感觉：味觉障碍、眼部刺激。
在cSSSI中国患者Ⅲ期临床试验中，有264例患者接受了研究治疗，其中131名患者接受本品的治疗，133例患者接受对照药治疗。本品总体不良事件发生情况符合本品已知的安全性概况。因不良事件退出研究治疗的患者分别为本品组3例（2.3%），对照组9例（6.8%）。

（2）成人金黄色葡萄球菌菌血症/心内膜炎试验
在成人患者金黄色葡萄球菌菌血症/心内膜炎试验中，本品治疗组有20/120（16.7%）例患者因不良反应而中止用药，而对照组有21/116（18.1%）例患者中止用药。
接受本品治疗的患者中10例（8.3%）发生了严重的革兰阴性菌感染（包括血流感染），而以对照药治疗的患者为0例。对照组的患者接受了包括庆大霉素初始治疗4天的双药治疗。感染发生在治疗期间或者随访期间。革兰阴性菌感染包括由各种不同革兰阴性菌引起的胆管炎、酒精性胰腺炎、胸骨骨髓炎/纵隔炎、肠梗阻、反复发作性克罗恩病、反复发作性导管相关脓毒症、以及反复发作性尿脓毒症。
按系统器官分类（SOC），在金黄色葡萄球菌菌血症/心内膜炎（本品6mg/kg）患者中最常见的不良反应见表5。

表5 本品金黄色葡萄球菌菌血症/心内膜炎试验中发生率≥5%且不小于对照组的成人患者的不良反应

不良反应	患者 n (%)	
	本品 6 mg/kg (N=120)	对照药[b] (N=116)
感染及侵染		
败血症[a]	6 (5%)	3 (3%)
菌血症	6 (5%)	0 (0%)
胃肠道系统		
腹痛[a]	7 (6%)	4 (3%)
全身及注射部位情况		
胸痛	8 (7%)	7 (6%)
水肿[a]	8 (7%)	5 (4%)
呼吸器官、胸部及纵隔		
咽喉痛	10 (8%)	2 (2%)
皮肤及皮下组织		
瘙痒	7 (5.8%)	6 (5.2%)
多汗	6 (5.0%)	0 (0%)
精神系统		
失眠	11 (9%)	8 (7%)
检查		
肌酸磷酸激酶（CPK）升高	8 (7%)	1 (1%)
血管		
高血压[a]	7 (6%)	3 (3%)

注：a. 非特指的（NOS）
b. 对照药为万古霉素（每12小时静脉给药1g）或抗葡萄球菌的半合成青霉素类（即萘夫西林、苯唑西林、氯唑西林或氟氯西林；每4小时静脉给药2g），每次以低剂量庆大霉素开始。

本品治疗组中，上表中未包括可能或很可能与药物相关的以下不良反应：
血液及淋巴系统：嗜酸粒细胞增多症、淋巴结病、血小板增多症、血小板减少症；
心脏系统：心房颤动、心房扑动、心脏停搏；
耳及迷路系统：耳鸣；
眼：视力模糊；
消化道系统：口干、上腹部不适、牙龈疼痛，口腔感觉减退；
感染及侵染：念珠菌感染(非特指的)、阴道念珠菌感染、真菌菌血症、口腔念珠菌病、尿路真菌感染；
检查：血磷升高、血碱性磷酸酶升高、国际标准化比值升高、肝功能检查异常、丙氨酸氨基转移酶升高、天冬氨酸氨基转移酶升高、凝血酶原时间延长；
代谢及营养紊乱：食欲减退(非特指的)；
肌肉骨骼及结缔组织：肌痛；
神经系统：运动障碍、感觉异常；
精神系统：幻觉(非特指的)；
肾及泌尿系统：蛋白尿、肾损害(非特指的)；
皮肤及皮肤软组织：全身瘙痒、疱疹。
（3）成人患者中进行的其他试验
在成人患者社区获得性肺炎（CAP）的III期临床试验中，本品治疗组患者的死亡率和严重心脏–呼吸不良事件发生率高于对照组。这些差异是因为本品对社区获得性肺炎缺乏疗效造成的（见适应症）。
（4）成人患者的实验室检查结果
成人复杂性皮肤及软组织感染试验
在本品用药剂量为4mg/kg的成人患者III期cSSSI试验中，15/534（2.8%）例接受本品治疗的患者发生了报告为临床不良事件的肌酸磷酸激酶（CPK）水平升高；与之相比，10/558（1.8%）例接受对照药治疗的患者发生了上述事件。534名接受本品治疗的患者中，1例（0.2%）患者出现肌肉疼痛或无力的症状，并伴随着CPK升高超过正常值范围上限（ULN）4倍。症状能在3天内缓解，而CPK在停药后7～10天后回落到正常值（见注意事项项下“肌病和横纹肌溶解症”）。表6总结了在cSSSI试验中到治疗结束时CPK自基线漂移的情况。

表6 cSSSI 成人患者Ⅲ期临床试验中，本品治疗组或对照组在治疗期间肌酸磷酸激酶（CPK）自基线升高的发生率

CPK改变	所有患者 本品 (N=430) %	n	所有患者 对照药[a] (N=459) %	n	基线时CPK正常的患者 本品 (N=374) %	n	基线时CPK正常的患者 对照药[a] (N=392) %	n
不升高	90.7	390	91.1	418	91.2	341	91.1	357
最大值>1倍ULN[b]	9.3	40	8.9	41	8.8	33	8.9	35
>2倍ULN	4.9	21	4.8	22	3.7	14	3.1	12
>4倍ULN	1.4	6	1.5	7	1.1	4	1.0	4
>5倍ULN	1.4	6	0.4	2	1.1	4	0.0	0
>10倍ULN	0.5	2	0.2	1	0.2	1	0.0	0

注意：在用本品或对照药治疗的患者中观察到CPK升高无临床或统计学显著性差异。
注：a. 对照药：万古霉素（每12小时静脉给药1g）或抗葡萄球菌的半合成青霉素类（即萘夫西林、苯唑西林、氯唑西林或氟氯西林；每日4～12g分次静脉给药）
b. ULN（正常值上限）定义为200 U/L。

在cSSSI中国患者Ⅲ期临床试验中，本品组4/131（3.1%）例患者出现血CPK升高，对照药物组没有发生该事件。该4名患者基线时CPK正常，其中1例（0.8%）患者在治疗结束后CPK升高>10倍ULN，治愈检测时CPK回落到正常值，另外3例（2.3%）患者CPK升高<2倍ULN。
成人金黄色葡萄球菌菌血症/心内膜炎试验
在本品用药剂量为6mg/kg的金黄色葡萄球菌菌血症/心内膜炎试验中，11/120（9.2%）例接受本品治疗的患者CPK升高到>500 U/L，包括2例基线CPK水平>500 U/L的患者，而1/116（0.9%）例以对照药治疗的患者发生了上述事件。在这11例本品治疗的患者中，4例患者先前曾使用过或伴随使用羟甲基戊二酰辅酶A（HMG–CoA）还原酶抑制剂进行治疗，3例患者因CPK升高而停用本品，而1例对照药治疗的患者没有中止治疗。
（5）儿童患者复杂性皮肤及软组织感染试验
在cSSSI儿童患者中进行了一项临床试验，该试验纳入了256例接受本品静脉给药的儿童患者（1~17岁）和133例接受对照药物治疗的儿童患者。患者每天基于年龄给药一次，疗程最多为14天（中位治疗时间为3天）。各年龄组的给药剂量如下：1～<2岁10mg/kg，2~6岁9mg/kg，7~11岁7mg/kg，12~17岁5mg/kg。接受本品治疗患者中包括男性（51%）和女性（49%），以及高加索人（46%）和亚洲人（32%）。
导致治疗终止的不良反应
在cSSSI研究中，7/256例（2.7%）患者由于不良反应停用本品，而7/133（5.3%）例患者由于不良反应停用对照药物。
最常见不良反应
表7中按照身体系统列出了在这些cSSSI儿童患者中观察到的最常见不良反应的发生率。

表7 本品cSSSI儿童患者临床试验中发生率≥2%且不小于对照组的不良反应

不良反应	本品（N = 256） n (%)	对照药物*（N = 133） n (%)
胃肠道疾病		
腹泻	18 (7.0)	7 (5.3)
呕吐	7 (2.7)	1 (0.8)
腹痛	5 (2.0)	0
皮肤和皮下组织疾病		
瘙痒	8 (3.1)	2 (1.5)
全身性疾病和给药部位状况		
发热	10 (3.9)	4 (3.0)
检查		
血CPK升高	14 (5.5)	7 (5.3)
神经系统疾病		
头痛	7 (2.7)	3 (2.3)

*对照药物包括万古霉素、克林霉素或抗葡萄球菌半合成青霉素（苯唑西林、萘夫西林，氯唑西林）的静脉给药

在cSSSI儿童患者临床试验中的安全性特征与cSSSI成人患者中观察到的相似。
（6）儿童患者金黄色葡萄球菌菌血症临床试验
在金黄色葡萄球菌菌血症患者中进行了一项临床试验，该试验纳入了55例接受本品静脉给药的儿童患者（1~17岁）和26例接受对照药治疗的儿童患者。患者每天基于年龄给药一次，疗程最多为42天（中位治疗时间为12天）。各年龄组的给药剂量如下：1~<6岁12mg/kg，7~11岁9mg/kg，12~17岁7mg/kg。接受本品治疗患者中包括男性（69%）和女性（31%）。没有1~<2岁年龄的患者入组。
导致治疗终止的不良反应
在菌血症研究中，3/55例（5.5%）患者由于不良反应停用本品，而2/26（7.7%）例患者由于不良反应停用对照药。
最常见不良反应
表8中按照身体系统列出了在这些菌血症儿童患者中观察到的最常见不良反应的发生率。

表8 本品菌血症儿童患者临床试验中发生率≥5%且不小于对照药组的不良反应

不良反应	本品（N = 55） n (%)	对照药物*（N = 26） n (%)
胃肠道疾病		
呕吐	6 (10.9)	2 (7.7)
检查		
血CPK升高	4 (7.3)	0

*对照药物包括万古霉素、头孢唑林或抗葡萄球菌半合成青霉素（苯唑西林、萘夫西林，氯唑西林）的静脉给药

2、上市后经验
以下为本品获得上市批准后在使用中的不良反应。由于这些反应是由数量不定的人群中自发报告的，故无法可靠地估算其发生率或确立这些事件与药物暴露的因果关系。
*血液及淋巴系统疾病：*贫血；血小板减少
*全身异常及给药部位状况：*发热；
*免疫系统：*速发型过敏反应及超敏反应，包括血管性水肿、瘙痒、荨麻疹、呼吸急促、吞咽困难、躯干红斑、肺嗜酸细胞增多症；
*感染及侵染：*艰难梭菌相关性腹泻；
*实验室观察：*血小板计数降低
*肌肉骨骼系统：*肌红蛋白升高、横纹肌溶解（一些报告来自同时接受本品和羟甲基戊二酰辅酶A（HMG—CoA）还原酶抑制剂治疗的患者）；
*呼吸、胸腔和纵膈：*咳嗽、嗜酸细胞性肺炎、机化性肺炎；
*神经系统：*周围神经病变；
*皮肤和皮肤软组织：*严重皮肤反应，包括伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药物反应（DRESS）、水疱大疱样皮疹（累及或不累及粘膜，包括史蒂文斯–约翰逊(Stevens–Johnson)综合征[SJS]或中毒性表皮坏死松解症[TEN]），和急性泛发性发疹性脓疱性皮病；
*胃肠道系统：*恶心、呕吐；
*肾脏和泌尿系统：*急性肾损伤、肾功能不全、肾功能衰竭和肾小管间质性肾炎（TIN）；
*特殊感觉：*视觉障碍。

【禁忌】
已知对达托霉素有过敏反应的患者禁用本品。
禁用于肾损害的儿童患者。

【注意事项】
1、速发过敏反应/超敏反应
已有报道使用抗菌剂（包括本品）引起可能危及生命的速发过敏反应/超敏反应。如果本品引起过敏反应，应中止给药并采取对症治疗。
2、肌病和横纹肌溶解症
肌病，定义为肌痛或肌无力，伴有肌酸磷酸激酶（CPK）值增加超过正常值上限（ULN）10倍以上。已有使用本品治疗后发生肌病的报道。有报道使用本品治疗的患者出现横纹肌溶解症，部分患者可发生急性肾功能衰竭。
对于接受本品治疗的患者，应对其肌痛或肌无力，尤其是肢体远端症状的发展进行监测。对于接受本品治疗的患者，应在基线时及其后的每周监测其CPK水平，并且对于最近或伴随使用HMG–CoA还原酶抑制剂进行治疗或者使用本品治疗期间CPK升高的患者，应进行更频繁的监测。
对于肾损害的患者，应每周对其肾功能和CPK水平进行更频繁的监测。
在I、II期临床试验中，当本品给药次数大于每天1次时，CPK升高的几率增加。因此，本品的给药次数不得超过每天1次。
如果患者出现了无法解释的肌病体征和症状并且CPK水平升高>1000U/L（～5×ULN），或者患者出现了明显的CPK水平升高>2000U/L（≥10×ULN）但无症状，应中止使用本品。另外，对于正暂时接受本品治疗的患者，应考虑停止使用与横纹肌溶解症相关的药物，例如HMG–CoA还原酶抑制剂（见药物相互作用项下“HMG–CoA还原酶抑制剂”）。
3、嗜酸细胞性肺炎
给予本品的患者已报告出现嗜酸细胞性肺炎。在与本品相关的报告病例中，患者出现发热、伴有低氧性呼吸功能不全的呼吸困难和弥散性肺浸润或机化性肺炎。一般情况下，患者在开始给予本品后2至4周出现嗜酸细胞性肺炎，并在中止本品并启动类固醇治疗后改善。已报告重新给予本品后出现嗜酸细胞性肺炎的复发。在给予本品的过程中如出现上述体征和症状的患者应进行快速的医学评价，并立即中止本品。推荐应用全身类固醇治疗。
4、伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药物反应（DRESS）
本品上市后已有DRESS的报告[见不良反应]。接受本品治疗时出现皮疹、发热、外周血嗜酸粒细胞增多和系统器官（如肝、肾、肺）损伤的患者应接受医学评估。如怀疑DRESS，应及时中止本品给药并采用相应治疗。
5、肾小管间质性肾炎（TIN）
本品上市后已有TIN的报告[见不良反应]。接受本品治疗时出现新发肾功能损害或肾功能损害恶化的患者应接受医学评估。如怀疑TIN，应及时中止本品给药并采用相应治疗。
6、周围神经病变
本品上市后，已经有因其使用而发生周围神经病变病例的报道。因此，对于接受本品治疗的患者，医生应警惕和监测他们出现神经病变体征和症状。
7、1岁以内儿童患者的潜在神经系统和/或肌肉系统影响
由于在新生犬中观察到对肌肉、神经肌肉和/或神经系统（周围和/或中枢）潜在影响的风险，1岁以内的儿童患者应避免使用本品。
8、艰难梭菌相关性腹泻
据报告，几乎所有的全身用抗菌药物（包括本品）均有可能引起艰难梭菌相关性肠炎（CDAD），严重程度可从轻度腹泻到致命的结肠炎（见不良反应项下“上市后经验”）。抗菌药物治疗可以改变结肠的正常菌群，使艰难梭菌大量繁殖。
艰难梭菌可以产生毒素A和B，进而促进CDAD的发生。由于感染病例的抗菌治疗困难并且可能需要结肠切除术治疗，产超毒素的艰难梭杆菌菌株的感染可以增加该病的发病率和死亡率。对于使用抗菌药物后出现腹泻的所有患者应考虑CDAD。据报告，CDAD可以出现在使用抗菌药物的2个月后，因此有必要仔细询问病史。
如果怀疑或已确诊CDAD，则需要停止非用于直接治疗艰难梭杆菌的抗菌治疗。按照临床需要进行合适的液体和电解质治疗、补充蛋白、给予抗艰难梭菌治疗以及外科评估。
9、持续或反复发作性金黄色葡萄球菌菌血症/心内膜炎
患有持续或反复发作性金黄色葡萄球菌菌血症/心内膜炎或临床疗效欠佳的患者，应重复进行血培养。如果血培养为金黄色葡萄球菌阳性，则应按照标准操作规程进行该菌株的最小抑菌浓度（MIC）药敏试验，并且应对患者进行诊断评价以排除罕见病灶存在。可能需要适当的外科干预（例如清创术、去除假体装置、瓣膜置换术）和/或考虑改变抗菌药物治疗方案。
对因持续或反复发作性金黄色葡萄球菌引起的菌血症/心内膜炎的治疗失败，可能是由于细菌对达托霉素的敏感性降低（表现为金黄色葡萄球菌的MIC升高）（见临床试验项下“金黄色葡萄球菌菌血症/心内膜炎”）。
10、基线肾功能中度损害患者中的疗效降低
来自评估本品在治疗肌酐清除率（CL_{CR}）<50ml/min患者中的临床疗效的cSSSI临床试验数据有限。在接受本品的意向性治疗（ITT）人群中仅有31/534（6%）的患者基线CL_{CR}<50ml/min。表9显示了cSSSI试验中不同肾功能和不同治疗组的临床治疗有效的患者人数。

表9 本品在cSSSI临床试验中按肾功能和治疗组分组的临床有效率（ITT人群）

CL_{CR}	有效率 n/N (%)	
	本品 4 mg/kg q24h	对照药
50～70 ml/min	25/38 (66%)	30/48 (63%)
30～<50 ml/min	7/15 (47%)	20/35 (57%)

在金黄色葡萄球菌菌血症/心内膜炎试验中，ITT人群的亚组分析表明，本品治疗的受试者按盲态的治疗评定委员会确定的临床有效率（见临床试验项下“金黄色葡萄球菌菌血症/内膜炎”）比基线CL_{CR}<50ml/min患者低（表10），而对照药治疗组的受试者中临床有效率未见大幅度降低。

表10 金黄色葡萄球菌菌血症/心内膜炎试验中在治愈检测（TOC）时评定委员会评定的按基线肌酐清除率分层的临床有效率（ITT人群）

基线CL_{CR}	有效率 n/N (%) 本品 菌血症	本品 右侧感染性心内膜炎	对照药 菌血症	对照药 右侧感染性心内膜炎
>80 ml/min	30/50 (60%)	7/14 (50%)	19/42 (45%)	5/11 (46%)
50～80 ml/min	12/26 (46%)	1/4 (25%)	13/31 (42%)	1/2 (50%)
30～50 ml/min	2/14 (14%)	0/1 (0%)	7/17 (41%)	1/1 (100%)

当选择抗菌剂治疗基线中度至重度肾损害患者时应参考这些数据。

11、国际标准化比值(INR)升高/凝血酶原时间延长
研究已经发现，当使用特定的重组凝血活酶试剂进行检测时，达托霉素临床相关血药浓度可造成凝血酶原时间（PT）显著的浓度依赖性的假延长和国际标准化比值（INR）升高（见药物相互作用）。
12、耐药细菌的出现
在尚未确诊或非高度怀疑细菌感染或预防适应症的情况下，使用本品不能为患者带来益处，反而会增加产生耐药菌的危险。
13、给患者的信息
应给予患者可能发生的过敏反应包括严重皮肤、肾脏、肺或其他器官反应的相关指导。当出现严重过敏反应时应立即治疗，患者应报告先前使用本品所引起的过敏反应，见注意事项。
应建议患者报告肌痛或无力，特别是前臂和下肢，以及刺感和麻木，见注意事项。
应建议患者报告任何咳嗽、气喘或发热症状，见注意事项。
腹泻是抗菌药物使用过程中的常见问题之一，通常停止使用抗菌药物后，腹泻就能停止。有时在开始使用抗菌药物后，病人会有水样和血样便（伴或不伴胃痉挛和发热），甚至在最后一次抗菌药物治疗后2月或更长时间后发生。如果发生这种情况，病人应该尽快与治疗医生联系，见注意事项。
应指导患者包括本品在内的抗菌药物只能治疗细菌感染，对病毒感染无效（如普通感冒）。当医生开具本品治疗细菌感染时，应告知患者，虽然在治疗的早期阶段一般会感觉有改善，但仍应严格按照医嘱用药。减少用药次数或不能完成整个疗程可能会（1）降低即刻治疗的疗效和（2）增加细菌产生耐药性的可能性，并导致在今后的治疗中出现本品或其他抗菌药物均无效的情况。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
妊娠
致畸作用：妊娠期药品安全分级B
在大鼠和家兔体内进行了生殖和畸形学研究，给药剂量达75mg/kg（按照体表面积计算，此剂量分别为人用剂量6mg/kg的2倍和4倍），未见因达托霉素对妊娠或胚胎发育影响的证据。然而，在孕妇中尚没有充分和严格的对照试验。由于动物的生殖研究不一定能够预测人体反应，因此，只有在潜在益处超过可能风险的情况下，才可在妊娠期间使用本品。
哺乳期妇女
已公布的有限数据中报告了达托霉素存在于人母乳中，婴儿剂量为母体剂量的0.1%。没有关于达托霉素对母乳喂养婴儿的影响或达托霉素对母乳产生影响的信息。应同时考虑母乳喂养的发育和健康益处与母体对本品的临床需求以及本品或母体潜在条件对母乳喂养婴儿的潜在不良影响。

【儿童用药】
在1~17岁年龄患者中确立了本品在治疗cSSSI和金黄色葡萄球菌血流感染（菌血症）中的安全性和有效性。在这些年龄组中使用本品的数据支持来源于充分和严格对照的成人研究的证据，儿童患者药代动力学研究的额外数据，以及1~17岁cSSSI和金黄色葡萄球菌血流感染儿童患者的安全性、疗效和PK研究的额外数据支持。
尚未确立在一岁以内儿童患者中的安全性和有效性。由于在新生犬中观察到对肌肉、神经肌肉和/或神经系统（周围和/或中枢）潜在影响的风险，应避免对年龄在一岁以内的儿童患者使用本品。
本品不得用于肾损害的儿童患者，因尚未在这些患者中确立剂量。
尚未在其他细菌感染的儿童患者中研究本品。

【老年用药】
在复杂性皮肤及软组织感染（cSSSI）的III期对照临床试验中，534例患者接受本品治疗，其中27%的患者年龄为65岁或以上，12%的患者年龄为75岁或以上。在金黄色葡萄球菌菌血症/心内膜炎的Ⅲ期对照临床试验中，120例患者接受本品治疗，其中25%的患者年龄为65岁或以上，16%的患者年龄为75岁或以上。在cSSSI和金黄色葡萄球菌菌血症/心内膜炎的Ⅲ期临床试验中，与年龄小于65岁的患者相比，年龄≥65岁的患者的临床有效率较低。另外，与年龄小于65岁的患者相比，在年龄≥65岁的患者中更常在治疗中出现不良事件。
健康老年受试者的达托霉素暴露剂量大于健康年轻受试者的达托霉素暴露剂量。然而，在肌酐清除率（CL_{CR}）≥30ml/min的老年患者中没有调整本品使用剂量的依据。

【药物相互作用】
1、羟甲基戊二酰辅酶A（HMG –CoA）还原酶抑制剂
在健康受试者中，本品和辛伐他汀联合给药对辛伐他汀的血浆谷浓度没有影响，而且没有导致骨骼肌病的报告。但是，HMG–CoA还原酶抑制剂可能引起肌病，表现为与肌酸磷酸激酶（CPK）水平升高相关的肌痛和肌无力。在Ⅲ期金黄色葡萄球菌菌血症/心内膜炎试验中，之前或伴随使用HMG–CoA还原酶抑制剂的患者接受本品治疗时CPK水平升高。由于HMG–CoA还原酶抑制剂与本品伴随用药在患者中的应用经验有限，因此，对于正暂时接受本品治疗的患者，应考虑停止使用HMG–CoA还原酶抑制剂。
2、药物–实验室检查相互作用
研究已经发现，当某些重组促凝血酶原激酶药物用于该试验时，达托霉素的临床相关血浆浓度可引起明显的浓度依赖性的虚假凝血酶原时间（PT）延长及国际标准化比值（INR）升高。由于达托霉素与重组促凝血酶原激酶药物间的相互作用，可能会导致一种错误的PT/INR升高的结果，而采用以下方法可使这种错误的可能性最小化，即在接近达托霉素波谷血浆浓度时采样进行PT或INR测试。但是，即使是波谷浓度的达托霉素也有可能引起相互作用。
对于正接受本品治疗的患者，如果出现异常高的PT/INR结果，建议医生采取以下措施：
– 要求恰好在下一次本品给药前（即在波谷浓度时）采样，重复PT/INR的评价。如果在波谷浓度时采样的PT/INR值仍然高于预期的值，则应考虑使用其它方法对PT/INR进行评价。
– 对其它原因引起的异常升高的PT/INR结果进行评价。

【药物过量】
药物过量时，建议进行支持治疗以维持肾小球滤过作用。通过血液透析（4小时以上可消除相当于所给剂量约15%的药物）或腹膜透析（48小时以上可消除相当于所给剂量约11%的药物），达托霉素能从体内缓慢清除。在进行血液透析的4小时内使用高通量透析膜比使用低通量膜可以增加清除的药物量。

【临床试验】
1、复杂性皮肤及软组织感染
成人
临床诊断为复杂性皮肤及软组织感染（cSSSI）的成年患者（表11）入组到2个随机、多国家、多中心的双盲试验中，比较本品（每24小时静脉给药4mg/kg）和万古霉素（每12小时静脉给药1g）或抗葡萄球菌半合成青霉素类（即，萘夫西林、苯唑西林、氯唑西林或氟氯西林；每日4～12g分次静脉给药）的有效性。如果明确有临床改善，静脉给药治疗至少4天后患者可以转为口服药物治疗。基线时已知患有菌血症的患者除外。按照试验方案的规定，肌酐清除率（CL_{CR}）为30～70ml/min的患者接受低剂量本品给药，但大多数属于这一亚组的患者未进行剂量调整。

表11 成人cSSSI试验中入组病例的主要诊断（意向治疗人群）

主要诊断	患者（本品/对照药[a]） 研究9801 N=264/N=266	研究9901 N=270/N=292	总计 N=534/N=558
伤口感染	99(38%)/116(44%)	102(38%)/108(37%)	201(38%)/224(40%)
大脓肿	55(21%)/43(16%)	59(22%)/65(22%)	114(21%)/108(19%)
溃疡感染	71(27%)/75(28%)	53(20%)/68(23%)	124(23%)/143(26%)
其他感染[b]	39(15%)/32(12%)	56(21%)/51(18%)	95(18%)/83(15%)

注：a. 对照药：万古霉素（每12小时静脉给药1g）或抗葡萄球菌的半合成青霉素类（即萘夫西林、苯唑西林、氯唑西林或氟氯西林；每日4～12g 分等量剂量静脉给药）
b. 大部分病例随后被分类为并发蜂窝组织炎、大脓肿、或创伤性伤口感染

第一项试验主要在美国和南非进行（研究9801），而第二项（研究9901）仅在美国以外的地区进行。两项试验的设计相似，但在患者特征方面有所不同，包括糖尿病史和外周血管病史。两项试验中，共有534名患者接受本品治疗，558名患者接受了对照药治疗。大多数患者（89.7 %）仅接受静脉给药。

两项试验的有效性终点都是意向性治疗（ITT）人群以及临床可评价（CE）人群的临床有效率。在研究9801中，本品治疗患者的ITT人群的临床有效率为62.5%（165/264），而对照药组为60.9%（162/266）；CE人群中，本品治疗患者的临床有效率为76.0%（158/208），而对照药组为76.6%（158/206）。在研究9901中，本品治疗患者的ITT人群的临床有效率为80.4%（217/270），而对照药组为80.5%（235/292）；CE人群中，本品治疗患者的临床有效率为89.9%（214/238），而对照药组为90.4%（226/250）。

微生物学可评价的患者按病原菌的有效率列在表12中。

表12 在cSSSI试验中，按不同感染病原菌分类的临床有效率（微生物学可评价人群）

病原菌	有效率 n/N (%)	
	本品	对照药[a]
甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌（MSSA）[b]	170/198 (86%)	180/207 (87%)
甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌（MRSA）[b]	21/28 (75%)	25/36 (69%)
化脓性链球菌	79/84 (94%)	80/88 (91%)
无乳链球菌	23/27 (85%)	22/29 (76%)
停乳链球菌似马亚种	8/8 (100%)	9/11 (82%)
粪肠球菌（仅对万古霉素敏感）	27/37 (73%)	40/53 (76%)

注：a. 对照药：万古霉素（每12小时静脉给药1g）或抗葡萄球菌的半合成青霉素类（即萘夫西林、苯唑西林、氯唑西林或氟氯西林；每日4～12g分等量剂量静脉给药）
b. 在中心实验室测定

在一项诊断为已知或怀疑革兰阳性菌感染的cSSSI中国患者中进行的III期、多中心、随机、研究者盲、平行组试验中，比较本品（4mg/kg每24小时）与注射用万古霉素（1g每12小时）或万古霉素转换为半合成青霉素（氯唑西林）的安全性和有效性。

本品治疗组和对照药治疗组在治疗结束（EOT）和治愈检测（TOC）评价时的临床和微生物学治疗有效率见表13。

表13 在中国患者中临床和微生物学治疗有效率（CE和ME人群）

疗效	患者数(%)	
	本品	对照组
TOC[a]时治疗有效率	100/107 (93.5)	91/101(90.1)
EOT[a]时治疗有效率	100/110 (90.9)	94/103 (91.3)
TOC[b]时微生物学治疗有效率	78/83 (94.0)	78/86 (90.7)
EOT[b]时微生物学治疗有效率	77/86 (89.5)	77/88 (87.5)

注：a. 基于CE 人群分析
b. 基于ME 人群分析
CE: 临床可评价; EOT: 治疗结束; ME: 微生物学可评价; TOC:治愈检测。

在两个治疗组中，研究期间退热的患者比例分别为本品治疗组86.7%，对照药物组83.3%， 第一次退热时间的中位值分别为本品治疗组5天，对照药物组4.5天。临床复发率分别为本品治疗组2.0%，对照药物组1.1%。

治愈检测访视时针对特定病原菌的临床疗效见表14

表14 在中国患者中治愈检测（TOC）访视时基于选定的病原菌的临床有效率（ME人群）

病原菌	患者数目(%)	
	本品 (N=81)	对照药物 (N=81)
金黄色葡萄球菌	44/48 (91.7)	42/48 (87.5)
MSSA	30/33 (90.9)	33/37 (89.2)
MRSA	14/14 (100)	9/10 (90.0)
肠球菌属	6/6 (100)	6/7 (85.7)
链球菌属	5/8 (62.5)	12/13 (92.3)
凝固酶阴性葡萄球菌	21/22 (95.5)	15/18 (83.3)
其他革兰阳性球菌	0	2/2 (100)

TOC：治愈检测；ME：微生物学可评价；MRSA：甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌；MSSA：甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌；

儿童患者（1~17岁）

cSSSI儿童患者临床试验是一项前瞻性、多中心、随机、对照试验。总共有396例1~17岁由革兰氏阳性菌引起的cSSSI儿童患者入组了此项研究。排除了基线时已知有菌血症、骨髓炎、心内膜炎和肺炎的患者。通过逐步法将患者分为4个年龄组，并根据年龄每日给予一次相应剂量的本品，共14天。评估的不同年龄组和剂量如下：接受5mg/kg本品治疗的青少年（12~17岁）（n = 113），接受7 mg/kg 本品治疗的儿童（7~11岁）（n = 113），接受9mg/kg 本品治疗的儿童（2~6岁）（n = 125）和接受10mg/kg 本品治疗的婴儿（1~<2岁）（n = 45）。

患者按2:1比例随机接受本品或标准治疗（SOC）对照药物，包括万古霉素、克林霉素、或抗葡萄球菌的半合成青霉素（苯唑西林、萘夫西林或氯唑西林）的静脉治疗。经证实有临床改善后（不需要最低剂量静脉给药），患者可转为口服治疗。

本研究的主要目的是评估本品的安全性。在治疗结束（EOT，末次给药后3天）和治愈检测（TOC，末次给药后7~14天）时，根据症状缓解或改善判定其临床终点。以盲态的方式验证研究者观察的终点。在这396例随机入组本研究的受试者中，389例受试者接受了本品或对照药物，并被纳入ITT人群。其中，257例受试者随机进入治疗组，132例患者随机进入对照组。约95%的受试者改用口服药物治疗。换药的平均日为第4天，其范围为第1天到第14天。在第7~14天最后一次给药（静脉和口服）(TOC访视)后确定的治疗组和对照组的临床成功率分别为88%（227/257）和86%（114/132）。

2、金黄色葡萄球菌菌血症/心内膜炎

成人

本品对金黄色葡萄球菌菌血症的有效性通过一个随机、对照、多国家、多中心的开放试验证实。在此试验中，初次给药前连续两天的金黄色葡萄球菌血培养获得至少一次阳性结果的成年患者，无论其血样标本来源，随机分配到本品治疗（每24小时静脉给药6mg/kg）或标准治疗［每4小时静脉给药2g抗葡萄球菌属半合成青霉素（萘夫西林、苯唑西林、氯唑西林或氟氯西林）或每12小时静脉给予1g万古霉素，均在前4天内每8小时静脉给予1mg/kg庆大霉素］组。对照药组中93%的患者接受了中位时间4天的庆大霉素初始治疗，而本品治疗组仅有1人（<1%）。排除有人工瓣膜、试验药初次给药后4天内不计划去清的血管内外源性物质、严重的中性粒细胞减少、已知骨髓炎、多种菌混合血流感染、肌酐清除率<30 ml/min及肺炎的患者。

入组时，采用改良Duke标准（可能、确诊、或非心内膜炎）对患者罹患心内膜炎的可能性进行分类。随后在入组5天内进行超声心动图，包括经食管超声心动图（TEE）。对照药的选择基于金黄色葡萄球菌菌株对苯唑西林的敏感性。研究中治疗的疗程取决于研究者的临床诊断。由对治疗盲态的评定委员会，采用方案中规定的临床定义以及混合的主要有效性终点（临床及微生物学有效）在治愈检测访视时，进行最终诊断和对疗效检查的结果评估（末次给药后6周）。

共有246例（124例本品，122例对照药）年龄≥18岁的金黄色葡萄球菌菌血症患者随机入组到位于美国和欧洲的48个研究中心。在ITT人群中，120例患者接受了本品治疗，115例患者接受对照药物治疗（62例接受抗葡萄球菌属半合成青霉素，53例接受万古霉素）。35例以半合成青霉素治疗的患者在未确定金黄色葡萄球菌分离株敏感性的期间，在第1～3天接受了万古霉素给药。ITT人群中235名患者的中位年龄为53岁（范围为21～91）；30/120（25%）本品治疗组和35/115（32%）对照组的患者年龄≥65岁。在235名ITT患者中，两组共有141人（60%）为男性，156人（66%）为高加索人。此外，ITT人群中176人（75%）有全身炎症反应综合症（SIRS），85人（36%）在金黄色葡萄球菌菌血症发病前30天内进行了手术。89名（38%）患有甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌（MRSA）菌血症。基于改良的Duke标准的入组诊断中，37例（16%）确诊，144例（61%）可能，以及54例（23%）无心内膜炎。按照评定委员会的判断，37名入组确诊的心内膜炎患者中，最终诊断均为（100%）感染性心内膜炎，144名入组诊断为可能的心内膜炎患者中，15例（10%）最终诊断为感染性心内膜炎。54名入组诊断为无心内膜炎的患者中，1例（2%）最终诊断为感染性心内膜炎。

意向治疗人群，按照评定委员会的评价，共有182例菌血症和53例感染性心内膜炎，包括35例右侧心内膜炎和18例左侧心内膜炎。182例菌血症的患者中，有121例为复杂性金黄色葡萄球菌菌血症。

复杂性菌血症定义为至少连续两天的血培养标本中分离出金黄色葡萄球菌，和/或感染灶迁移（涉及深部组织），以及患者按改良的Duke标准分类为无心内膜炎。单纯性菌血症定义为只在一天的血培养标本中分离出金黄色葡萄球菌，并且无假体材料感染，以及按改良的Duke标准分类为无心内膜炎。临床试验中使用的右侧感染心内膜炎（RIE）定义为，按照改良的Duke标准分类为确诊或可能的心内膜炎，超声心动图没有证据表明为素因性病理，或活动性二尖瓣/主动脉瓣受累。复杂性RIE包括无静脉注射毒品、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）血培养阳性、血清肌酐≥2.5mg/dL、或有肺外感染病灶证据的患者。进行静脉注射毒品、甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌（MSSA）血培养阳性、血清肌酐<2.5mg/dL、没有肺外感染病灶证据的患者则为单纯性RIE。

本试验的综合主要有效性终点为：评定委员会在治愈检测访视（末次用药后6周）时评价的ITT及符合方案（PP）人群的有效率。评定委员会评价的ITT人群的总有效率在本品治疗的患者中为44.2%（53/120），在对照药治疗的患者中为41.7%（48/115）（差异=2.4%［95%CI，−10.2，15.1］）。PP人群的总有效率在本品治疗的患者中为54.4%（43/79），在对照药治疗的患者中为53.3%（32/60）（差异=1.1%［95%CI，−15.6，17.8］）。

评定委员会的有效率见表15。

表15 在金黄色葡萄球菌菌血症/心内膜炎试验中评定委员会评定的在治愈检测时的有效率（意向治疗人群）

人群	有效率 n/N (%)		差异：本品−对照药（可信区间）
	本品 6mg/kg	对照药[a]	
总计	53/120(44%)	48/115(42%)	2.4% (−10.2, 15.1)[c]
基线时病原菌			
甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌	33/74(45%)	34/70(49%)	−4.0% (−22.6, 14.6)[d]
甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌	20/45(44%)	14/44(32%)	12.6% (−10.2, 35.5)[d]
入组诊断[b]			
确诊/可能的感染性心内膜炎	41/90(46%)	37/91(41%)	4.9% (−11.6, 21.4)[d]
非感染性心内膜炎	12/30(40%)	11/24(46%)	−5.8% (−36.2, 24.5)[d]
最终诊断			
单纯性菌血症	18/32(56%)	16/29(55%)	1.1% (−31.7, 33.9)[e]
复杂性菌血症	26/60(43%)	23/61(38%)	5.6% (−17.3, 28.6)[e]
右侧感染性心内膜炎	8/19(42%)	7/16(44%)	−1.6% (−44.9, 41.6)[e]
单纯右侧感染性心内膜炎	3/6(50%)	1/4(25%)	25.0% (−51.6, 100.0)[e]
复杂右侧感染性心内膜炎	5/13(39%)	6/12(50%)	−11.5% (−62.4, 39.4)[e]
左侧感染性心内膜炎	1/9(11%)	2/9(22%)	−11.1% (−55.9, 33.6)[e]

a. 对照药：包括万古霉素（每12小时静脉给药1g）或抗葡萄球菌半合成青霉素类（即，萘夫西林、苯唑西林、氯唑西林、或氟氯西林；每4小时静脉给药2g），均合并小剂量庆大霉素开始给药
b. 按照改良的Duke标准
c. 95%可信区间
d. 97.5%可信区间（进行多样性调整）
e. 99%可信区间（进行多样性调整）

18例（18/120）本品组的患者和19/116例对照组的患者在试验期间死亡。其中包括3/28例本品治疗的和8/26例对照药治疗的心内膜炎患者，以及15/92例本品治疗的和11/90例对照药治疗的菌血症患者。在持续或复发金黄色葡萄球菌感染的患者中，8/19例本品治疗的和7/11例对照药治疗的患者死亡。

总体上，本品和对照药组在金黄色葡萄球菌菌血症的清除时间上没有差异。MSSA患者的中位清除时间为4天，MRSA患者为8天。

评定委员会将19/120（16%）例本品治疗的患者（12例MRSA、7例MSSA）和11/115（10%）例对照药治疗的患者（9例MRSA以万古霉素治疗，2例MSSA以抗葡萄球菌属半合成青霉素治疗）评价为由于金黄色葡萄球菌感染持续或复发导致的治疗失败。在所有治疗失败的病例中，6例本品治疗的患者和1例万古霉素治疗的患者由中心实验室在治疗期间或其后测得MIC升高（敏感性减低）。绝大多数金黄色葡萄球菌感染持续或复发而治疗失败的患者患有深在部位的感染且未接受必要的手术干预。

儿童菌血症患者（1~17岁）：

金黄色葡萄球菌菌血症儿童患者临床试验是一项前瞻性、多中心、随机、对照试验，治疗年龄为1~17岁的儿童菌血症患者。排除了基线时已知有心内膜炎和肺炎的患者。通过逐步法将患者分为3个年龄组，并根据年龄每日给予一次相应剂量的本品，共42天。评估的不同年龄组和剂量如下：接受7 mg/kg 本品治疗的青少年（12~17岁）（n = 14），接受9 mg/kg 本品治疗的儿童（7~11岁）（n = 19），接受12 mg/kg 本品治疗的儿童（2~6岁）（n = 22）。没有1~<2岁年龄的患者入组。

患者按2:1比例随机接受本品或标准治疗（SOC）对照药物，包括万古霉素、半合成青霉素、首次传代头孢菌素或克林霉素的静脉治疗。经证实有临床改善后（不需要最低剂量静脉给药），患者可转为口服治疗。

本研究的主要目的是评估本品的安全性。在治愈检测（TOC，末次给药后7~14天）时，根据症状缓解或改善判定其临床终点。以盲态的方式验证研究者观察的终点。

在这82例随机入组本研究的受试者中，81例受试者接受了本品或对照药物，并被纳入安全性评价人群，并有73例在基线处被证明为金黄色葡萄球菌菌血症。其中，51例受试者随机进入治疗组，22例患者随机进入对照组。平均IV给药治疗时间为12天，范围从1到44天。48例受试者改用口服药物治疗。平均口服治疗时间为21天。在第7~14天最后一次给药（静脉和口服）（TOC访视）后确定的治疗组和对照药物组的临床成功率分别为88%（45/51）和77%（17/22）。

【药理毒理】

药理作用

（1）微生物学

达托霉素属于环脂肽类抗生素，在临床上用于治疗因需氧革兰阳性菌导致的感染。达托霉素的体外抗菌谱覆盖大多数与临床有关的革兰阳性病原菌。

达托霉素在体外对革兰阳性菌显示出快速、浓度依赖性的杀菌活性。采用肉汤稀释法得出的时间−杀菌曲线和最小杀菌浓度/最小抑菌浓度（MBC/MIC）比值已经证实达托霉素的上述活性。在模拟的心内膜赘生物中，达托霉素对稳定期金黄色葡萄球菌仍保持其体外杀菌活性。尚不知该结果的临床意义。

作用机制：达托霉素的作用机制不同于任何其他的抗生素。达托霉素与细菌细胞膜结合，并引起细胞膜电位的快速去极化。细胞膜电位的这种缺失抑制DNA、RNA和蛋白质的合成，最终导致细菌细胞死亡。

耐药机制：达托霉素耐药机制尚不完全清楚。目前，尚无已知的可转移成分能导致达托霉素的耐药性。

复杂性皮肤及软组织感染（cSSSI）试验： 在一组Ⅱ期和关键性Ⅲ期cSSSI临床试验中，在两名细菌感染的患者中发现了达托霉素不敏感菌株。一个不敏感菌株是从一名进行Ⅱ期临床试验的患者体内分离出的金黄色葡萄球菌，该患者在最初的5天治疗时，使用的达托霉素剂量低于方案规定的剂量。另一个不敏感菌株是从一项抢救试验中的一名患者（其患有感染的慢性褥疮）体内分离出的粪肠球菌。

金黄色葡萄球菌菌血症/心内膜炎和其它上市后试验：在随后的临床试验中，分离到不敏感性菌株：从一项特许使用未认可药物试验中的1名患者，以及从金黄色葡萄球菌菌血症/心内膜炎试验中的7名患者分离出金黄色葡萄球菌菌株；从一项耐万古霉素肠球菌（VRE）试验中的1名患者体内分离出一株屎肠球菌。

与其它抗菌药物的相互作用：已经对达托霉素与其它抗菌药物间的相互作用进行了体外研究。通过杀菌曲线研究尚未观察到有拮抗作用。体外研究显示，达托霉素与氨基糖苷类、β−内酰胺类抗菌剂和利福平对某些葡萄球菌菌株（包括某些甲氧西林耐药菌株）和肠球菌（包括某些万古霉素耐药菌株）的抗菌活性具有协同作用。

体内和体外活性：

研究表明，如**适应症**中所描述，达托霉素对体外和临床感染中的下列大多数革兰阳性分离菌株均具有抗菌活性。

革兰阳性菌：

粪肠球菌（万古霉素敏感菌株）

金黄色葡萄球菌（包括耐甲氧西林菌株）

无乳链球菌

停乳链球菌似马亚种

化脓链球菌

此外尚有下列体外数据，但其临床意义尚不清楚。下列革兰阳性菌中至少90%以上，其体外最小抑菌浓度（MIC）值低于或等于达托霉素对相应菌属的敏感性折点。但是，尚未在充分和严格的临床对照试验中验证达托霉素治疗这些菌属引起感染的临床有效性。

革兰阳性菌：

杰氏棒状杆菌

粪肠球菌（万古霉素耐药菌株）

屎肠球菌（包括万古霉素耐药菌株）

表皮葡萄球菌（包括耐甲氧西林菌株）

溶血葡萄球菌

药敏试验方法：在可能的情况下，临床微生物实验室应定期向医生报告并提供其所在医院所使用的抗菌药物的相关体外药敏性试验结果，该结果可反映医院及社区获得性病原菌的药敏特点。这些报告可帮助医生在治疗时选择抗菌药物。

稀释法：

采用各种定量方法测定抗菌药物的最小抑菌浓度（MIC）值。这些MIC可为细菌对抗菌化合物的敏感性提供判断。使用标准化肉汤测定法即调整肉汤中钙离子含量为50mg/L对MIC进行测定。对于达托霉素，不推荐使用琼脂稀释法。应根据表16中的标准对MIC进行解释。

表16 达托霉素的敏感性判断标准

病原菌	肉汤稀释法MIC[a] (μg /ml)		
	S	I	R
金黄色葡萄球菌（甲氧西林敏感和甲氧西林耐药菌株）	≤1	(b)	(b)
化脓链球菌、无乳链球菌和停乳链球菌似马亚种	≤1	(b)	(b)
粪肠球菌（万古霉素敏感菌株）	≤4	(b)	(b)

注：S，敏感；I，中敏；R耐药.
a. 金黄色葡萄球菌和粪肠球菌的MIC判断标准仅适用于采用肉汤稀释法（使用将钙离子含量调整至50mg/L的Mueller−Hinton肉汤）进行的试验；与肺炎链球菌不同，链球菌属的MIC判断标准仅适用于采用肉汤稀释法进行的试验（使用将钙离子含量调整至50mg/L，并含2～5%溶解马血的Mueller−Hinton肉汤。使用直接菌落悬滴法进行接种，并在35℃培养箱中培养20～24小时）。
b. 由于目前缺乏有关达托霉素耐药菌株的资料，这排除了“敏感”菌株以外的任何种类。对于“不敏感”菌株的分离试验结果应对其再测定，并且如果结果得到确认，应将该菌株送交参考实验室进行进一步的试验。

“敏感”结果意味着，若抗菌化合物在感染部位达到可抑制病原菌生长的浓度，则抗菌剂可能抑制病原菌的生长。

扩散法：

用测量抑菌圈直径的定量方法来评价达托霉素的敏感性的方法尚未确立。对于达托霉素不推荐使用纸片扩散法。

质量控制：

标准化敏感性试验方法要求使用质量控制菌株，以控制操作程序的各种技术性内容。达托霉素标准品应提供表17中注明的MIC值范围。

表17 在达托霉素药敏试验结果验证中使用的可接受的质量控制范围

质控菌株	肉汤稀释法MIC范围[a] (μg/ml)
粪肠球菌ATCC 29212	1～4
金黄色葡萄球菌ATCC 29213	0.25～1
肺炎链球菌ATCC 49619[b]	0.06～0.5

a. 金黄色葡萄球菌和粪链球菌的质控范围仅适用于使用肉汤稀释法（使用将钙离子含量调整至50mg/L的Mueller−Hinton肉汤）进行的试验，肺炎链球菌的质控范围仅适用于使用肉汤稀释法（使用将钙离子含量调整至50mg/L，并含2～5%溶解马血的Mueller−Hinton肉汤。使用直接菌落悬滴法进行接种，并在35℃培养箱中空气培养20～24小时）。
b. 当测试肺炎链球菌以外的链球菌属时，该菌株可以用来验证药敏试验结果。

（2）药效动力学

根据感染动物模型，对于某些病原菌，包括金黄色葡萄球菌，达托霉素的抗菌活性显示与浓度−时间曲线下面积/最小抑菌浓度（AUC/MIC）比值有关。在临床试验中，与临床和微生物学治疗最相关的主要药代动力学/药效学参数与达托霉素的关系尚未得到阐明。

毒理研究

遗传毒性

达托霉素Ames试验、哺乳动物细胞基因突变试验、中国仓鼠卵细胞染色体畸变试验、体内微核试验、体外DNA修复试验和中国仓鼠体内染色体交换试验中均未发现致突变或致畸变倾向。

生殖毒性

静脉给予达托霉素高达150mg/kg/天时，以AUC计，约为人体暴露量的9倍（以体表面积计，为人用剂量6 mg/kg的4倍），未见影响雌性或雄性大鼠的受精和生育能力。

在大鼠胚胎−胎仔发育毒性试验中，静脉给予达托霉素75mg/kg/天（以体表面积计，为人用剂量6 mg/kg的2倍）时，母体体重下降，但未见胚胎发育毒性。

在兔胚胎−胎仔发育毒性试验中，静脉给予达托霉素75mg/kg/天（以体表面积计，为人用剂量6mg/kg的4倍）时，母体体重增长减少，摄食量降低，但未见胚胎发育毒性。

在大鼠围产期毒性试验中，静脉给予达托霉素75mg/kg/天（以体表面积计，为人用剂量6 mg/kg的2倍）时，未见母体及胚胎和子代发育毒性。

在孕妇中尚无充分和严格对照的试验。由于动物的生殖研究不一定能够预测人体反应，因此，只有在潜在益处超过可能风险的情况下才可在妊娠期间使用达托霉素。

致癌性

未进行动物的长期致癌性研究以评价达托霉素的致癌倾向。

重复给药毒性

成年动物

动物研究表明，达托霉素的使用对骨骼肌有影响，但不引起心肌或平滑肌的变化。药物对骨骼肌的影响以微观变性/再生性变化和肌酸磷酸激酶（CPK）水平的可逆性升高为特征。在对大鼠和犬进行的重复给药研究中，最高给药剂量分别达150mg/kg/天和100mg/kg/天时未见明显的纤维变性和横纹肌溶解。当给药时间从1个月延长至6个月时，骨骼肌病的程度未见加重。严重程度呈剂量依赖性。所有的肌肉效应包括显微镜下的变化在停止给药后30天内完全逆转。

成年动物剂量高于与骨骼肌病相关的剂量时，药物对周围神经产生影响（以轴突变性为特点，并经常伴有膝反射、咽反射和痛觉的明显丧失）。40mg/kg/天（为人用剂量6mg/kg q24h时的C_{max}的9倍）给药后2周内，犬的膝反射缺失，停药后2周内有一定的临床改善。但75mg/kg/天的剂量给药1个月时，8只犬中有7只在3个月的恢复期内未能完全恢复膝反射反应。在对犬进行的1项单独研究中，以75和100mg/kg/天的剂量连续给药2周，停药后6个月可见轻微的残留组织学改变，但周围神经功能得到明显恢复。

大鼠的组织分布研究表明，单次或多次给药后，达托霉素在肾脏中有分布，但似乎仅能极低程度地透过血脑屏障。

幼年动物

与成年犬相同，7周龄幼犬中达托霉素相关的靶器官为骨骼肌和神经。幼犬给药28天后，在比成年犬更低的达托霉素血液浓度下观察到对神经的影响。与成年犬相比，幼犬在给药28天后也显示出达托霉素对脊髓神经和周围神经的作用。幼犬连续14天给予达托霉素75mg/kg/天，未见对神经的影响。

7周龄幼犬连续28天给予达托霉素50mg/kg/天，在几只动物中观察到极轻微的周围神经和脊髓退行性改变，但未出现相应的临床症状。连续28天给予达托霉素150mg/kg/天，大多数动物周围神经和脊髓出现极轻微的退行性改变，并且骨骼肌出现极轻微至轻度退行性改变，伴随轻微至严重的肌无力。经过28天的恢复期，显微镜检查显示骨骼肌和尺神经得到恢复，但150mg/kg/天剂量组中所有犬仍可见坐骨神经和脊髓的神经退变。

幼犬连续28天给予达托霉素（1天1次），当C_{max}达417μg/ml（比成年犬连续28天1天1次给予达托霉素时可见神经改变的C_{max}（1308μg/ml）低3倍）时显微镜可见神经组织改变。

新生动物

与幼犬或成年犬相比，新生犬（4至31日龄）对达托霉素相关的神经系统和/或肌肉系统反应更敏感。在新生犬中，神经系统和/或肌肉系统的不良反应相关C_{max}比幼犬约低3倍，比成年犬的C_{max}低9倍（给药28天）。新生犬给予达托霉25mg/kg/天（C_{max}和AUC_{inf}分别为147μg/ml和717μg•h/ml，分别为成年人按6mg/kg/天剂量给药时C_{max}和AUC的1.6和1.0倍）时，可见轻微的抽搐症状和1例肌肉僵硬，但未见对体重产生影响。这些影响在停药后28天内恢复。

新生犬给予达托霉素50和75mg/kg/天的较高剂量时（C_{max}和AUC_{inf}值分别为≥321μg/ml和≥1470μg•h/ml），可见明显的抽搐症状、四肢肌肉僵硬和四肢功能受损。由于体重和全身状况的下降，到出生后第19天时，≥50mg/kg/天的剂量组需提前停药。

在任何剂量下，组织病理学评估均未见周围和中枢神经系统、骨骼肌或其他组织中出现达托霉素相关的任何变化。

在给予达托霉素10mg/kg/天（NOAEL）的犬中未观察到不良反应，该剂量下的C_{max}和AUC_{inf}值分别为62μg/ml和247μg•h/ml（分别为成年人在6mg/kg剂量下C_{max}和AUC的0.6和0.4倍）。

【药代动力学】

本品成人30分钟给药期

给予健康青年成人每24小时静脉注射（IV）4～12 mg/kg本品（30分钟给药）， 达稳态时，达托霉素的药物动力学参数平均值（标准差）总结于表18。

表18 达托霉素在健康志愿者体内达稳态时的药代动力学参数平均值（标准差）

剂量[ab] (mg/kg)	药代动力学参数[c]				
	AUC_{0-24} (μg·h/ml)	$t_{1/2}$ (h)	Vss (L/kg)	CL_T (ml/h/kg)	C_{max} (μg/ml)
4(N=6)	494(75)	8.1(1.0)	0.096 (0.009)	8.3(1.3)	57.8 (3.0)
6(N=6)	632(78)	7.9(1.0)	0.101 (0.007)	9.1(1.5)	93.9 (6.0)
8(N=6)	858(213)	8.3(2.2)	0.101 (0.013)	9.0(3.0)	123.3 (16.0)
10(N=9)	1039(178)	7.9(0.6)	0.098 (0.017)	8.8(2.2)	141.1 (24.0)
12(N=9)	1277(253)	7.7(1.1)	0.097 (0.018)	9.0(2.8)	183.7 (25.0)

a. 本品30分钟时间滴注。
b. 本品超过6 mg/kg的剂量尚未获得批准。
c. AUC_{0-24}，0至24小时内浓度时间曲线下面积；t½，消除半衰期；Vss，稳态分布容积；CL_T，总血浆清除率；C_{max}，血药峰浓度。

达托霉素的药代动力学在剂量为每24小时4～12mg/kg给药至14天时总体呈线性和非时间依赖性。用药至第3天剂量时达到药物稳态波谷浓度。每24小时用药4、6、8、10和12 mg/kg后，平均(标准差)稳态波谷浓度分别为5.9 (1.6)、6.7 (1.6)、10.3 (5.5)、12.9 (2.9)和13.7 (5.2) μg/ml。

本品成人2分钟给药期

对健康志愿者2分钟静脉给予4mg/kg（N = 8）和6mg/kg剂量（N = 12）本品后，测量达托霉素药物浓度，平均（标准差）稳态全身暴露值（AUC）分别为475（71）和701（82）μg•h/ml。在这项研究中，2分钟结束时，不能充分确定出最大血药浓度（C_{max}）值。然而，在另一项独立的研究中，在30分钟内对14名健康志愿者静脉给予了6mg/kg单剂量本品，使用其药代动力学参数，对4mg/kg和6mg/kg本品2分钟静脉给药的稳态C_{max}进行了模拟。模拟的平均（标准差）稳态C_{max}分别为77.7（8.1）和116.6（12.2）μg/ml。

分布

达托霉素可与人血浆蛋白（主要是血清白蛋白）可逆性结合，并且与血药浓度不相关。总平均蛋白结合率范围为90～93%。

在临床研究中，肌酐清除率（CL_{CR}）≥30ml/min的受试者中的平均血清蛋白结合率与肾功能正常的健康受试者中的所见相似。然而，在CL_{CR}<30ml/min的受试者中，包括那些接受血液透析(86%)和CAPD (84%)的受试者，其血清蛋白结合率有降低的趋势(88%)。达托霉素在中度肝功能不全受试者(Child−Pugh B级)中的蛋白结合率与健康成人受试者相似。

在健康成人受试者中，达托霉素的稳态分布容积(Vss)约为0.1 L/kg，并且与用药剂量不相关。

代谢

在体外研究中，达托霉素并不被人肝脏微粒体所代谢。

5名健康的青年成人输注放射标记的^{14}C−达托霉素后，血浆总放射性与微生物法所测定的浓度相似。如同测定总放射性浓度和微生物学活性浓度之间差异，尿液中检测到了无活性代谢产物。在一项单独的研究中，给予受试者6mg/kg本品后，第1天时在血浆中未观察到代谢产物。在尿液中检测到3种微量的氧化代谢产物和一种未鉴定的化合物。达托霉素的代谢部位尚未确定。

排泄

达托霉素主要经肾脏排泄。在物料平衡研究中，给予5名健康受试者放射标记的达托霉素。根据总放射性，从尿液中回收了大约78%的给药剂量（根据微生物活性浓度，大约回收52%的给药剂量）；而根据总放射性从粪便中回收了5.7%的给药剂量（收集达9天）。

特殊人群

肾损害患者

对不同程度肾功能的感染患者(复杂性皮肤及皮肤结构感染[cSSSI]和金黄色葡萄球菌菌血症)和非感染受试者人群的药代动力学参数进行了测定(表19)。患有金黄色葡萄球菌菌血症的患者与cSSSI患者具有相似的总血浆清除率(CL_T)、消除半衰期($t_{1/2}$)和稳态分布容积(V_{SS})。30分钟静脉给予本品4 mg/kg q24h后，对于患有轻度(CL_{CR} 50～80 ml/min)、中度(CL_{CR} 30～50 ml/min)和严重(CL_{CR}<30 ml/min)肾损害的受试者和患者，其平均CL_T分别比肾功能正常（CL_{CR}>80ml/min）的受试者和患者低9%、22%和46%。与肾功能正常的受试者相比，CL_{CR} 30～80 ml/min的患者的平均稳态系统暴露(AUC)、$t_{1/2}$、和V_{SS}随肾功能的降低而增加，尽管CL_{CR} 30～80ml/min的患者的平均AUC与肾功能正常患者的平均AUC无明显差异。CL_{CR}<30 ml/min的患者和接受血液透析(透析后给药)的患者的平均AUC约分别比正常肾功能患者的高2～3倍。CL_{CR}≥30 ml/min的患者的平均C_{max}范围为60～70 μg/ml，而CL_{CR}<30 ml/min的患者的平均C_{max}范围为41～58μg/ml。30分钟静脉给予本品 6 mg/kg q24h后，在轻度至中度肾损害的患者中，平均C_{max}范围为80～114 μg/ml，这与肾功能正常的患者的范围相似。

表19 不同程度肾功能的感染患者和非感染受试者输注4 mg/kg或6 mg/kg达托霉素后的药代动力学参数平均值（标准差）

肾功能	药代动力学参数[a]					
	$t_{1/2}$[b] (h) 4 mg/kg	Vss[b] (L/kg) 4 mg/kg	CL_T[b] (ml/h/kg) 4 mg/kg	$AUC_{0-\infty}$[b] (μg·h/ml) 4 mg/kg	AUC_{ss}[c] (μg·h/ml) 6 mg/kg	$C_{min,ss}$[c] (μg/ml) 6 mg/kg
正常 (CL_{CR} >80 ml/min)	9.39 (4.74) N=165	0.13 (0.05) N=165	10.9 (4.0) N=165	417 (155) N=165	545 (296) N=62	6.9 (3.5) N=61
轻度肾损害 (CL_{CR} 50~80 ml/min)	10.75 (8.36) N=64	0.12 (0.05) N=64	9.9 (4.0) N=64	466 (177) N=64	637 (215) N=29	12.4 (5.6) N=29
中度肾损害 (CL_{CR} 30−<50 ml/min)	14.70 (10.50) N=24	0.15 (0.06) N=24	8.5 (3.4) N=24	560 (258) N=24	868 (349) N=15	19.0 (9.0) N=14
严重肾损害 (CL_{CR} <30 ml/min)	27.83 (14.85) N=8	0.20 (0.15) N=8	5.9 (3.9) N=8	925 (467) N=8	1050,892 N=2	24.4, 21.4 N=2
血液透析	30.51 (6.51) N=16	0.16 (0.04) N=16	3.9 (2.1) N=16	1193 (399) N=16	NA	NA
CAPD	27.56 (4.53) N=5	0.11 (0.02) N=5	2.9 (0.4) N=5	1409 (238) N=5	NA	NA

注：本品30分钟时程滴注。
a. CL_{CR}：依据Cockcroft−Gault公式并根据实际体重而估计的肌酐清除率；CAPD：连续不卧床腹膜透析；$AUC_{0-\infty}$：外推至无穷大的浓度−时间曲线下面积；AUC_{ss}：在24小时给药间隔期间达稳态时所计算的浓度−时间曲线下面积；$C_{min,ss}$：稳态波谷浓度；NA：不适用。
b. 患有复杂性皮肤及软组织感染的患者及健康受试者单次给药后所获得的参数。
c. 从患有金黄色葡萄球菌菌血症患者中获得的稳态时参数。

由于肾脏排泄是药物的主要消除途径，因此有必要对严重肾损害（CL_{CR}<30ml/min）的患者调整本品剂量。

肝损害患者

在10名中度肝损害的受试者中，对达托霉素的药代动力学进行了评价，并将其与性别、年龄和体重相匹配的健康志愿者（N=9）的药代动力学进行比较。在中度肝功能不全的受试者中，达托霉素的药代动力学没有变化。因而，当给予轻度至中度肝功能不全患者（Child−Pugh B级）本品时，无需调整剂量。尚未对达托霉素在严重肝损害患者（Child−Pugh C级）中的药代动力学进行评价。

性别

研究表明，在达托霉素的药代动力学方面，未观察到具有临床意义的与性别相关的差异。当给予本品时，无需针对性别进行剂量调整。

老年患者

在12名健康老年受试者（≥75岁）和11名健康青年对照受试者（18~30岁）中对达托霉素的药代动力学进行评价。单次30分钟静脉给予4 mg/kg本品后，与青年健康受试者相比，达托霉素在老年受试者中的平均总体清除率约降低35%，平均$AUC_{0-\infty}$约增加了58%。两组间在C_{max}上无差异（见老年用药）。

肥胖症

在6名中度肥胖（体重指数 [BMI] 为25～39.9 kg/m²）和6名极度肥胖（BMI≥40 kg/m²）的受试者及年龄、性别和肾功能相匹配的对照受试者中，对达托霉素的药代动力学进行了评价。根据总体重单次30分钟静脉给予4mg/kg的本品后，中度肥胖和极度肥胖受试者中，达托霉素的总血浆清除率（按总体重进行了标准化）分别比非肥胖对照受试者中的参数值低约15%和23%。中度肥胖和极度肥胖受试者中达托霉素的$AUC_{0-\infty}$分别约比非肥胖对照受试者中的高30%和31%。该差异的原因很可能是达托霉素的肾清除率间存在差异。肥胖患者使用本品时无需调整剂量。

儿童用药

在3项单剂量药代动力学研究中评价了儿童受试者中达托霉素的药代动力学。一般而言，儿童患者的标准化体重总清除率比成人高，并且随着年龄的减少而增加。然而，消除半衰期却随年龄的减少而缩短。年龄为2~6岁的儿童中，不同剂量的达托霉素的标准化体重总清除率和消除半衰期相似。

在革兰氏阳性菌引起的cSSSI儿童患者[1~17岁（含）]中进行了一项研究，以评估达托霉素的安全性、疗效和药代动力学。患者分为4个年龄组，分别静脉给予5～10mg/kg本品，每日给药一次。按照体重和年龄进行剂量调整后，多剂量给药后各年龄组的达托霉素的暴露量（AUC_{ss}和$C_{max,ss}$）相近（表20）。

表20 cSSSI儿童患者的达托霉素平均（SD）群体药代动力学参数

年龄	药代动力学参数						
	剂量 (mg/kg)	滴注时间（min）	AUC_{ss} (μg•h/ml)	$t_{1/2}$ (h)	V_{ss} (ml)	CL_T (ml/h/kg)	$C_{max,ss}$ (μg /ml)
12~17岁（N=6）	5	30	434 (67.9)	7.1 (0.9)	8200 (3250)	11.8 (2.15)	76.4 (6.75)
7~11岁（N=2）	7	30	543*	6.8*	4470*	13.2*	92.4*
2~6岁（N=7）	9	60	452 (93.1)	4.6 (0.8)	2750 (832)	20.8 (4.29)	90.3 (14.0)
1~<2岁（N=27）	10	60	462 (138)	4.8 (0.6)	1670 (446)	23.1 (5.43)	81.6 (20.7)

AUC_{ss}，稳态时浓度−时间曲线下面积；CL_T，标准化体重的清除率；V_{SS}，稳态时分布容积；$t_{1/2}$，终末半衰期
*N=2时计算平均值

在菌血症儿童患者中进行了一项研究，以评估达托霉素的安全性、疗效和药代动力学。患者分为3个年龄组，分别静脉给予7～12mg/kg本品，每日给药一次。按照体重和年龄进行剂量调整后，多剂量给药后各年龄组的达托霉素的暴露量（AUC_{ss}和$C_{max,ss}$）相近（表21）。

表21 菌血症儿童患者的达托霉素平均（SD）群体药代动力学参数

年龄	药代动力学参数						
	剂量 (mg/kg)	滴注时间（min）	AUC_{ss} (μg•h/ml)	$t_{1/2}$ (h)	V_{ss} (ml)	CL_T (ml/h/kg)	$C_{max,ss}$ (μg/ml)
12~17岁（N=13）	7	30	656 (334)	7.5 (2.3)	6420 (1980)	12.4 (3.9)	104 (35.5)
7~11岁（N=19）	9	30	579（116）	6.0（0.8）	4510（1470）	15.9（2.8）	104（14.5）
2~6岁（N=19）	12	60	620 (109)	5.1 (0.6)	2200 (570)	19.9 (3.4)	106 (12.8)

AUC_{ss}，稳态时浓度−时间曲线下面积；CL_T，标准化体重的清除率；V_{ss}，稳态时分布容积；$t_{1/2}$，终末半衰期
没有1~<2岁的患者在研究中入组。使用人体药代动力学模型推断，1~<2岁儿童患者每天接受12mg/kg的达托霉素AUC_{ss}，与成人患者每天接受6mg/kg给药具有可比性。

药物−药物相互作用

体外研究

对人肝细胞的体外研究表明，达托霉素并不抑制或降低以下人细胞色素P450同工型的活性：1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1和3A4，而且达托霉素不太可能抑制或诱导由P450系统进行的药物代谢。

氨曲南

在1项研究中，15名健康成人受试者接受单次静脉给予本品6mg/kg和静脉给予本品6mg/kg与静脉给予氨曲南1g两药联合使用。结果表明，氨曲南没有引起达托霉素C_{max}和$AUC_{0-\infty}$的明显改变。

妥布霉素

在一项研究中，6名健康成人男性接受单次静脉给予2mg/kg本品、单次静脉给予1mg/kg妥布霉素以及两药联合使用。结果表明，当与妥布霉素联用时，达托霉素的平均C_{max}和$AUC_{0-\infty}$分别增加12.7%和8.7%；妥布霉素的平均C_{max}和$AUC_{0-\infty}$在联用时分别降低10.7%和6.6%。这些差异无统计学意义。在本品的临床剂量下，达托霉素和妥布霉素间的相互作用尚不清楚。

华法林

在16名健康受试者中，静脉给予本品（6mg/kg q24h）5天后单次经口给予华法林（25mg）。结果发现，该伴随用药对两药的药代动力学均无明显影响，并且未引起INR的明显改变（国际标准化比值）。

辛伐他汀

对每日使用稳定剂量40mg辛伐他汀的20名健康受试者，连续14天静脉给予本品4mg/kg q24h（N=10），对辛伐他汀血浆谷浓度没有影响；与每日使用一次安慰剂的受试者相比（N=10），并未见更高的包括骨骼疾病的不良事件发生率（见注意事项和药物相互作用）。

丙磺舒

同时给予丙磺舒（每日4次共500mg）和静脉给予本品 4mg/kg时，未引起达托霉素C_{max}或$AUC_{0-\infty}$的明显改变。

【贮藏】

15℃~25℃原包装保存。

【包装】

西林瓶装，1瓶/盒。

【有效期】

36个月

【执行标准】

JX20200022

【批准文号】

进口药品注册证号：H20181068

【药品上市许可持有人】

名　　称：Cubist Pharmaceuticals LLC

注册地址：Tribschenstrasse 60, 6005, Luzern SWITZERLAND

【生产企业】

企业名称：Patheon Italia S.P.A.

地　　址：Viale Gian Battista Stucchi 110, Monza 20900, ITALY.

【包装厂】

包装厂名称：Merck Sharp & Dohme LLC

地　　址：4633 Merck Road, Wilson, NC 27893, USA.

【境内联系机构】

名　　称：默沙东（中国）投资有限公司

地　　址：上海市徐汇区古美路1582号总部园二期A幢1F、3−4F、6−14F

邮政编码：200233

联系方式：021−22118888

传　　真：021−22118899

MSD