

注射用磷酸特地唑胺 (抗立平®)



南京正大天晴制药有限公司

2023年7月

目录:



1

基本信息

2

安全性

3

有效性

4

创新性

5

公平性



- 通用名：注射用磷酸特地唑胺
- 规格：200mg
- 药品注册分类：化学药品4类
- 适应症：由部分革兰氏阳性菌的敏感分离株引起的**急性细菌性皮肤及皮肤软组织感染（ABSSSI）**
- 用法用量：**静脉输注200mg、每日一次、连续6天**
静脉输注改成口服特地唑胺时，无需调整剂量。
- 中国首次上市时间：2019年3月
- 目前大陆地区同通用名药品的上市情况：
共9家（原研1家、国内仿制8家）
- 全球首次上市时间及地区：2014年；美国
- 是否为 OTC 药品：否

参照药品建议：

利奈唑胺葡萄糖注射液

选择理由：

- ❑ 上市前的临床研究对照组均是利奈唑胺。
- ❑ 均是国外指南优选推荐。
- ❑ 均为噁唑烷酮类抗菌药（**利奈唑胺第一代；特地唑胺第二代**）
- ✓ 结构得到了优化，抗菌活性优于利奈唑胺
- ✓ 延长了生物半衰期，特地唑胺每日单次剂量给药少且疗程更短。
- ✓ 血小板发生率风险更低。

疾病基本情况

- **ABSSSI**：是一种病灶面积至少达75cm²的细菌性感染；同时伴有淋巴结肿大或发热等全身症状。
- MRSA已成为 ABSSSI感染的主要原因之一。**美国每年因MRSA 感染导致死亡的患者数相当于 AIDS、结核病和病毒性肝炎的总和。**我国尚无 MRSA 感染率及死亡率的全国性数据，但MRSA 分离率及多重耐药均有增加趋势。
- 临床已经检查出 MRSA 对万古霉素、利奈唑胺的耐药率逐年提高，耐药菌的不断出现使 ABSSSI 的治疗面临严峻的挑战。**MRSA感染ABSSSI成为具有挑战性的医疗问题。**

弥补未满足的治疗需求

- **对某些万古霉素、利奈唑胺耐药的菌株具有很强的体外抗菌活性。**与其他类型的抗菌药物无交叉耐药。
- **缩短治疗周期及给药次数。**相对于其他MRSA药物连续10-14天，每天2次的治疗方案；**特地唑胺仅需6天，每天1次。**
- 特地唑胺对临床分离革兰阳性菌的抗菌活性**较利奈唑胺强4-16倍。**
- 覆盖特殊人群。**肝、肾功能损害患者、血液透析患者、老年患者及静脉贯序口服无需调整剂量。**

说明书记载的安全性信息

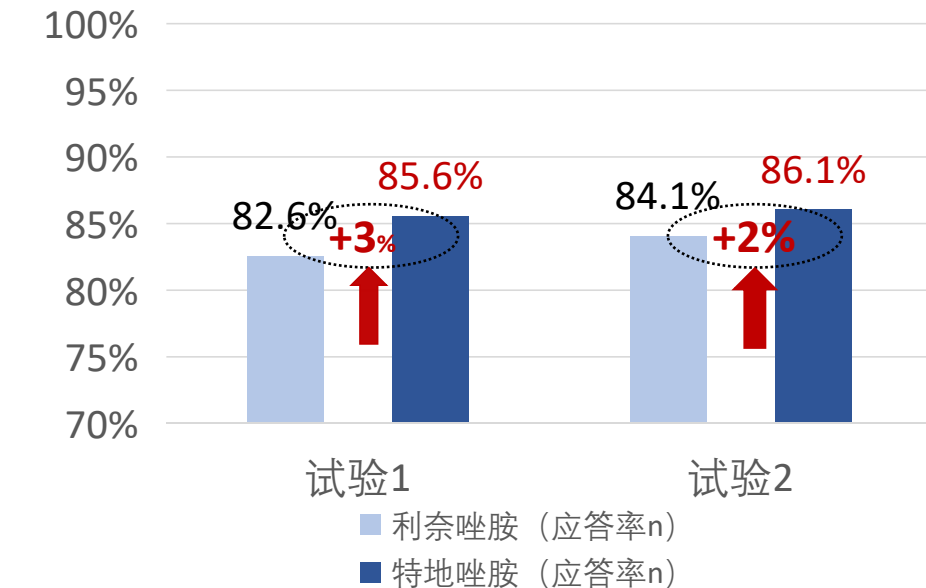
- 常见不良反应主要为胃肠道，包括恶心、腹泻、呕吐。在接受磷酸特地唑胺治疗期间，少数受试者观察到了血小板减少、血红蛋白降低和中性粒细胞减少。

国内外不良反应发生情况

- 各国家和地区药监部门**未收到黑框警告及撤市信息**。
- 我司自2022年底上市以来，未收到不良反应事件反馈。

特地唑胺VS利奈唑胺

- 利奈唑胺易出现骨髓抑制和视力障碍，主要是血小板减少症，长期给药需谨慎。
- 一项研究评估**特地唑胺长期安全性**：①特地唑胺**胃肠道不良事件发生率和血液毒性低于利奈唑胺，特别是在高危患者中，如慢性肾功能衰竭患者。**②**特地唑胺在有利奈唑胺相关毒性病史的患者中显示出良好的安全性。**

**试验1终点:**

48-72h后病灶面积较基线减少了至少 20%，应答率
利奈唑胺 (82.6%) VS特地唑胺 (85.6%)

试验2终点:

24h内第二次体温测量证实口腔温度 $\leq 37.6^{\circ}\text{C}$ ，应答率
利奈唑胺 (84.1%) VS特地唑胺 (86.1%)

一项特地唑胺疗效的评价性研究

- 范围：评估特地唑胺对302株MRSA菌株和220株VRE和120株屎肠杆菌疗效。

(对照品：万古霉素、达托霉素、利奈唑胺)

- 方法：每天测定多达20种生物的敏感性并进行质量控制；根据CLSI指南标准测定；评估描述性统计数据包括频率、MIC₅₀和MIC₉₀

- 结论：特地唑胺对对照品药物敏感性降低的菌株具有活性；特地唑胺是在MDR革兰氏阳性病原体的一种可行治疗选择。

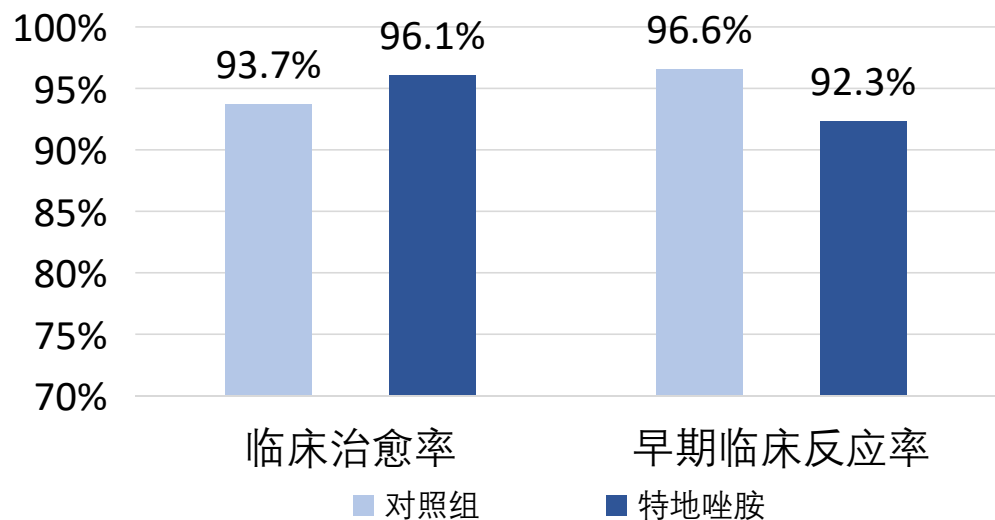
上市后

MIC:最低抑菌浓度；MDR：多重耐药；VRE：万古霉素耐药肠球菌；CLSI：美国临床和实验室标准协会

有效性研究

- 一项随机、单盲、阳性对照评估12至<18周岁儿童 ABSSSI 患者中有效性研究

对照药：头孢唑啉和万古霉素



- ✓ 临床治愈率：特地唑胺 (96.7%) VS对照组 (93.1%)
- ✓ 早期临床反应率：特地唑胺 (92.3%) VS对照组 (96.6%)

结论：特地唑胺治疗ABSSSI有效性已在12岁及以上的儿童患者中得到证实

- 一项系统性评价特地唑胺疗效研究情况

- 对10个数据库进行系统回顾，以评估**特地唑胺**和建立的单药治疗比较药物（头孢他林、达托霉素、利奈唑胺、替普兰、替加环素、万古霉素）治疗MARSA相关ABSSSI的相对有效性。
- 特地唑胺在EOT和PTE上的**临床反应优于万古霉素**。评估特地唑胺所致停药时，没有证据表明特唑胺与所有比较剂之间存在差异。

上市后

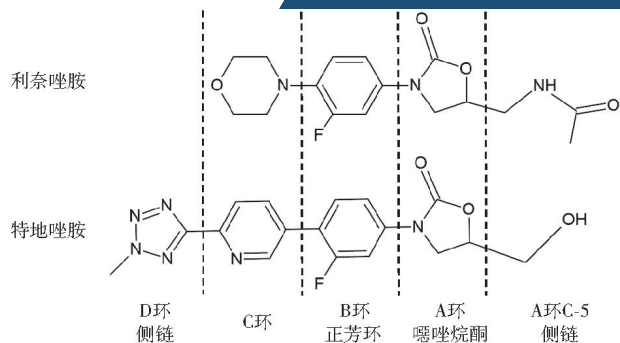
EOT:临床反应； PTE:治疗后评估

临床诊疗规范 / 指南

- 美国外科感染学会《复杂皮肤和软组织感染的管理指南（2020版）》：“在复杂性皮肤和软组织感染疑似或确诊MRSA时，对抗菌药物选择建议中，**强烈推荐特地唑胺作为抗感染治疗药物。**”（1A级推荐）
- 美国感染协会（IDSA）《2014年皮肤和软组织感染的诊断和管理操作指南》指出“**特地唑胺对皮肤及软组织感染（包括MRSA）是有效的。**”



主要创新机理



- 特地唑胺结构中C-环和D-环的优化，使得特地唑胺更有效地抑制蛋白质合成，并使其能够克服 cfr 基因的耐药机制。
- 特地唑胺A环C-5上体积较小的羟甲基取代基使其口服生物利用度增加、与单胺氧化酶 (MAO) 的相互作用降低。

创新带来的患者获益

- 对某些万古霉素、利奈唑胺耐药的菌株具有很强的体外抗菌活性。
- 剂量小、疗程短、起效快：服药后1-3小时达血浆峰浓度；200mg/次，6天/疗程。
- 人群广：特殊人群（肝、肾功能损害患者、血液透析患者、老年患者）无需调整剂量。
- 依从性高：降低药物相互作用，无联合用药禁忌。更有效抑制线粒体蛋白合成，降低不良反应，减少胃肠道及骨髓抑制。
- 工艺优：我司发明的冷冻干燥生产工艺，克服了注射剂在储存过程中发生水解等问题，提高产品的质量及稳定性。

对公共健康的影响

- MRSA已成为 ABSSSI感染的主要原因之一。**耐药菌的不断出现使 ABSSSI的治疗面临严峻的挑战。**
- 特地唑胺用药安全、起效快、抗菌活性强，降低耐药风险。是一款开发活性强和耐受性好的新型抗MRSA药物。**助力健康中国建设的抗菌新武器。**

弥补目录短板

- **弥补目录内无短周期且日剂量小的急性皮肤感染类药物。**
- 弥补目录内抗耐药菌药吸收差、不良反应（如肾毒性、肝毒性、骨髓抑制）严重等不足。
- **对某些万古霉素、利奈唑胺耐药菌株具有很强的体外抗菌活性，是患者在万古霉素或利奈唑胺治疗无效时的强力补救方案。**

符合“保基本”原则

- 特地唑胺剂量小、用药次数小、疗程短（缩短住院时间）可治愈，**提升患者依从性且降低疾病负担。**
- 关照特殊人群。肝、肾功能损害患者、血液透析患者、老年患者**无需调整剂量。**
- **静脉滴注/口服序贯给药无需调整剂量**，方便使用。

无临床管理难度

- 抗菌谱明确，且剂量小、疗程短。根据一般诊断、分级分类和细菌鉴定等标准诊疗流程使用，**经办审核难度低，临床滥用风险小。**
- **临床处方审核严格。**磷酸特地唑胺纳入浙江省《抗菌药物临床应用分级管理目录》，为“特殊使用级”。