中美华东 | 邦达信®

修准日期：2015年11月03日
修改日期：2016年01月26日
2016年12月15日
2018年01月04日
2018年08月08日
2020年10月30日
2021年12月22日
2021年12月28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

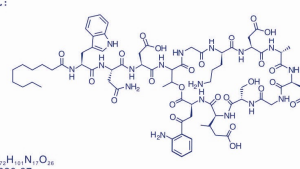
【药品名称】

通用名称：注射用达托霉素
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-鸟氨酸基-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-丙氨酰 ε_1-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：氢氧化钠（用于调节pH值）。

【性　状】

本品为淡黄色至浅棕色的冻干粉或块状物。

【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】0.5 g。

【用法用量】

1、用法

（1）药物的配制

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0.9%氯化钠注射液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或无针注射器，请注意将注射器针头靠在瓶壁上。

– 轻轻转动瓶子，确保本品粉末全部浸入。

– 将润湿的产品静置10分钟。

– 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）。需要注意，为了避免产生泡沫，在溶解时、溶解后避免剧烈摇动或晃动瓶子。

溶解后的本品（浓度为50mg/ml）可以直接用于2分钟静脉注射给药。

当本品用于30分钟静脉滴注给药时，必须首先按上述步骤溶解，然后在含有0.9%氯化钠注射液的50ml静脉输液袋中采用无菌操作技术进一步稀释。

（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12小时内稳定；而在冰箱（2～8℃）中保存时，48小时内稳定。稀释后的溶液以输液袋保存时，室温下12小时内稳定；在冰箱中保存48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12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48小时。

小瓶装本品仅供一次性使用。

本品可与0.9%氯化钠注射液或乳酸盐化林格注射液联合使用。

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.）输注。对保存在ReadyMED®弹性输液泵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25ml 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50mg/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50mg/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剂量将本品溶解在0.9%氯化钠注射液中，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。将本品溶解在0.9%氯化钠注射液中，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	5mg/kg，每24小时一次，静脉滴注30分钟	最多至14天
7～11岁	7mg/kg，每24小时一次，静脉滴注30分钟	
2～6岁	9mg/kg，每24小时一次，静脉滴注60分钟	
1～<2岁	10mg/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6 mg/kg剂量将本品溶解在0.9%氯化钠注射液中，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。将本品溶解在0.9%氯化钠注射液中，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	7mg/kg，每24小时一次，静脉滴注30分钟	最多至 42天
7～11岁	9mg/kg，每24小时一次，静脉滴注30分钟	
1～6岁	12mg/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、肾功能损害患者用药

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4 mg/kg	每24小时6 mg/kg
<30 ml/min，包括血液透析和CAPD	每48小时4 mg/kg[a]	每48小时6 mg/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、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1864名患者接受本品的治疗，1416名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期试验中发生率在≥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）	对照组[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，本品不良反应发生率<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、面潮红、超敏性反应；

血液/淋巴系统：白细胞增多、血小板减少、血小板增多、嗜酸细胞增多、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、血清磷酸氨盐升高、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0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、反复发作性宠罗恩病，反复发作性导管相关脓毒症、以及反复发作性尿路毒症。

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在≥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 6mg/kg（N=120）	对照组[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）增高	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：嗜酸细胞增多、淋巴结病、血小板增多、血小板减少；

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4 mg/kg的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				基线时CPK正常的患者			
	本品（N=430）		对照药[a]（N=459）		本品（N=374）		对照药[a]（N=392）	
	%	n	%	n	%	n	%	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的 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，治愈检验时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）儿童患者最常发生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）	对照药物*（N=133）
	n(%)	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）	对照药物*（N=26）
	n(%)	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；

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、药物性皮疹伴嗜酸性粒细胞增多和全身症状（DRESS）、瘙痒、荨麻疹、呼吸急促、吞咽困难、躯干红斑、肺嗜酸细胞增多；

感染及侵染：艰难梭菌相关性腹泻；

肌肉骨骼系统：肌红蛋白尿高、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，包括史帝文斯-约翰逊（Stevens-Johnson）综合症和水泡大疱样皮疹（累及或不累及粘膜）；急性泛发性发疹性脓疱病；

胃肠道系统：恶心、呕吐；

肾脏和泌尿系统：急性肾损伤、肾功能不全和肾功能衰竭；

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，应在用药开始后的第一周监测其CPK水平评估平额外额外的监测。

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痛体征和症状并且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“羟甲基戊二酰辅酶A（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。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或机化性肺炎，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、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。

5、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。

6、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。

7、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”）。

8、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 4mg/kg q24h	对照药
50～70ml/min	25/38（66%）	30/48（63%）
30～<50ml/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宿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/心内膜炎”）比基线CL_{cr} <50 ml/min患者低（表10），而对照药治疗组的受试者中临床有效率水见大幅度降低。

表10 金黄色葡萄球菌菌血症/心内膜炎试验中在治愈检验（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		对照药	
	菌血症	右侧感染性心内膜炎	菌血症	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。

9、药物—实验室检查相互作用

研究已经发现，当使用特定的重组凝血因子或抗凝试剂进行检测时，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）。

10、不敏感微生物

抗菌药物的使用可能会促进不敏感微生物的过度生长。如果在治疗过程中发生二重感染，应采取适当的措施。

在尚未确诊或非高度怀疑细菌感染的情况下，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。

11、给患者的信息

应给予患者可能发生的过敏反应包括严重过敏反应的相关指导。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，以注意事项。

应建议患者出现疲劳或无力，特别是肩膀臂和下肢，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承诺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小时以上可清除相当于

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）或抗菌剂耐药金黄色葡萄球菌（即美沃西林、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，但大多数属于进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*）		
	研究9801 N =264/ N =266	研究9901 N =270/ N =292	共计 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[a]	39（15%）/32（12%）	56（21%）/51（18%）	95（18%）/83（15%）

注：*对照药：万古霉素（每12小时静脉给药1g）或抗菌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）

[a]大部分病例脓肿或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）或抗菌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）和治愈检验（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]治疗有效率	100/107（93.5）	91/101（90.1%）
EOT[a]治疗有效率	100/110（90.9）	94/103（91.3%）
TOC[a]时微生物学治疗有效率	78/83（94.0）	78/86（90.7）
EOT[a]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：治愈检验。

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%。

治愈检验治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验（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（%）	
	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：治愈检验；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7mg/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3696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例受试者随机讲入治疗组，132例患者随机讲入对照组。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天是后一次给药（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］。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。由对治疗宣告的评定委员会，采用方案中规定的临床定义以及合适的主要有效性终点（临床及微生物学有效）在治愈检验访视时，进行最终诊断和对疗效检查的结果评估（未次给药后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例接受抗菌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对苯唑西林的敏感性的情况下，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征（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标准的心内膜炎，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判，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累园性病理，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验访视（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验时的有效率（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。在待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7mg/kg本品治疗的青少年（12－17岁）（n=14），接受9mg/kg本品治疗的儿童（7－11岁）（n=19），接受12mg/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、吉欠霉素或抗葡萄球菌属苯唑西霉素或克林霉素