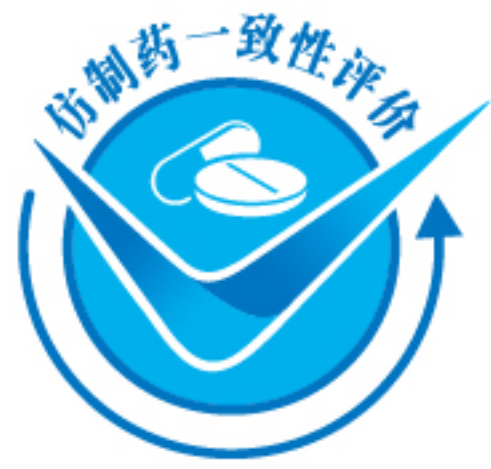


核准日期：2020年7月9日

修改日期：2020年8月26日 2021年2月9日

忆欣®



# 磷霉素氨丁三醇散说明书

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：磷霉素氨丁三醇散

英文名称：Fosfomycin Trometamol Powder

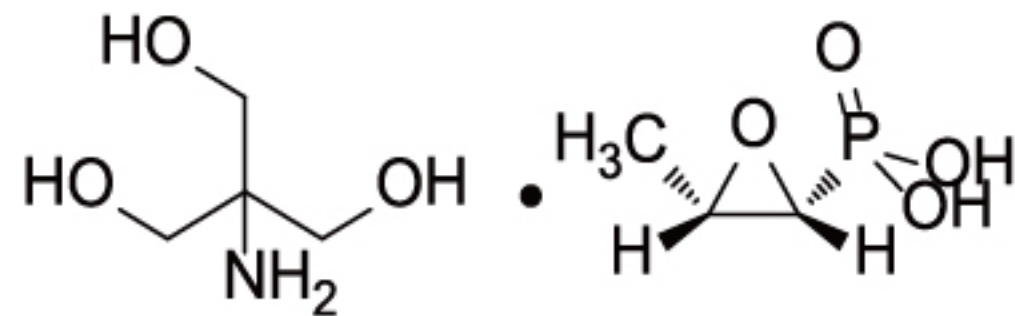
汉语拼音：Linmeisu Andingsanchun San

## 【成份】

本品主要成份为磷霉素氨丁三醇。

化学名称：(2-氨基-2-羟甲基-1, 3-丙二醇) (2R-顺式) - (3-甲基环氧乙基) 单磷酸盐

化学结构式：



分子式：C<sub>7</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P

分子量：259.20

【性状】本品为粉末。

## 【适应症】

1、本品用于治疗敏感的大肠埃希氏菌、粪肠球菌、肺炎克雷伯菌、枸橼酸杆菌属、肠杆菌属、奇异变形杆菌引起的下列感染：

1) 急性单纯性尿路感染。 2) 无症状菌尿症。

2、本品用于预防外科手术或下尿路诊断过程引起的感染（例如：经尿道相关切除术）。

【规格】3g (300万单位) (按 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O<sub>4</sub>P 计)

## 【用法用量】

1、用量

1) 体重 50kg 以上的成人及青少年：

治疗：单剂量治疗，每疗程 1 瓶 (3g 活性成分)。

预防：用于预防外科手术或下尿路诊断过程引起的感染，治疗通常由 2 倍的本品剂量组成，初始剂量 1 瓶 (3g 活性成分) 在术前 3 小时口服，第二个剂量 1 瓶 (3g 活性成分) 在术后 24 小时口服。

2) 体重 50kg 以下的成人及青少年

治疗：单剂量治疗，每疗程 2/3 瓶 (2g 活性成分)。

预防：大约术前 3 小时和术后 24 小时口服各 2/3 瓶 (2g 活性成分)。

3) 儿童

儿童使用经验有限，由于本品剂量不适合 12 岁以下儿童使用，不推荐这个年龄段的儿童使用本品。

2、用法

本品应空腹服用，在餐前或餐后 2-3 小时服用，最好在晚间排空膀胱后服用。

取本品适量，如每瓶 (3g 活性成分) 加入 50-70ml 水中，搅拌至溶解后立即服用。不能使用热水。

本品不能未经溶解而直接口服。

【不良反应】磷霉素氨丁三醇在不同国家或地区使用后，发生的不良反应有所不同。文献报道的不良反应情况如下：

1、美国

1) 临床试验

在临床研究中，占有不良反应事件发生率 >1% 的磷霉素相关不良反应见下表：

磷霉素和对照药人群的药物相关不良事件 (%)

不良事件	磷霉素 N=1233	呋喃妥因 N=374	甲氧苄啶/磺胺甲噁唑 N=428	环丙沙星 N=455
腹泻	9.0	6.4	2.3	3.1
阴道炎	5.5	5.3	4.7	6.3
恶心	4.1	7.2	8.6	3.4
头痛	3.9	5.9	5.4	3.4
头晕	1.3	1.9	2.3	2.2
乏力	1.1	0.3	0.5	0.0
消化不良	1.1	2.1	0.7	1.1

在临床试验的研究人群中，报告发生率 >1% 的不良事件 (药物相关性未知) 为：腹泻 (10.4%)、头痛 (10.3%)、阴道炎 (7.6%)、恶心 (5.2%)、鼻炎 (4.5%)、背痛 (3.0%)、痛经 (2.6%)、咽炎 (2.5%)、头晕 (2.3%)、腹痛 (2.2%)、疼痛 (2.2%)、消化不良 (1.8%)、乏力 (1.7%) 和皮疹 (1.4%)。

下列不良反应在临床试验中的发生率 <1% (药物相关性未知)：粪便异常、厌食、便秘、口干、排尿困难、耳疾病、发热、胃肠胀气、流感综合征、血尿、感染、失眠、淋巴结病、月经失调、偏头痛、肌痛、神经质、感觉异常、瘙痒、SGPT 升高、皮肤疾病、嗜睡和呕吐。

1例患者发生了单侧视神经炎，该事件可能与磷霉素氨丁三醇有关。

## 实验室

在美国进行的临床试验中报告了重要的实验室变化 (药物相关性未知)，包括：嗜酸性粒细胞计数升高、WBC 计数升高或降低、胆红素升高、SGPT 升高、SGOT 升高、碱性磷酸酶升高、红细胞压积降低、血红蛋白降低、血小板计数升高和降低。这些变化通常是短暂的并且无临床意义。

2) 上市后

磷霉素氨丁三醇上市后的严重不良反应在美国以外罕有报告，包括：血管性水肿、再生障碍性贫血、哮喘 (恶化)、胆汁淤积性黄疸、肝脏坏死和中毒性巨结肠。

上市后监测期间，服用磷霉素氨丁三醇的患者发生了下列事件，但因果关系尚未确定：过敏反应和听力丧失。

2、瑞士

单剂量服用磷霉素氨丁三醇后出现的最常见的不良反应为胃肠道反应，主要为腹泻。这些不良反应通常可自行消失，无需特别的对应治疗。

磷霉素氨丁三醇临床试验期间及上市后报告的不良反应见下表。

系统器官分类	不良反应			不详
	常见 (≥1/100 至 <1/10)	偶见 (≥1/1000 至 <1/100)	罕见 (≥1/10000 至 <1/1000)	
感染和寄生虫感染	外阴阴道炎			
免疫系统				变态反应，包括过敏性休克和超敏反应
神经系统	头痛，头晕	感觉异常		
心脏			心动过速	
呼吸、胸廓和纵膈				哮喘
胃肠道	腹泻、恶心、消化不良	呕吐、腹痛		抗生素相关性肠炎
皮肤和皮下组织		皮疹、荨麻疹、皮肤瘙痒症		血管性水肿
一般疾病和注射部位反应		乏力		
血管				低血压

3、中国

自磷霉素氨丁三醇在中国上市后，尚未见不良反应上报。

【禁忌】对活性成分磷霉素或任何辅料过敏者、肾功能不全者 (肌酐清除率 Ccr < 10ml/min 者) 和正在进行血液透析的患者禁用。

## 【注意事项】

1、警告

1) 艰难梭菌相关性腹泻

几乎使用所有抗菌药 (包括本品) 时均有报告显示艰难梭菌相关性腹泻 (CDAD)，严重程度为轻度腹泻至致死性肠炎。使用抗菌药治疗改变了结肠的正常菌群，导致艰难梭菌过度生长。

艰难梭菌产生毒素 A 和 B，导致 CDAD 的发生。艰难梭菌菌株产生的毒素导致发病率和死亡率增加，由于这些感染是抗微生物药治疗难以治愈的，可能需要行结肠切除术。使用抗生素后出现腹泻的患者必须考虑 CDAD。详细的病史是必要的，因为报告 CDAD 在给予抗菌药后 2 个月内发生。

如果怀疑或确定为 CDAD，正在使用的非直接针对艰难梭菌的抗生素需停止使用。对艰难梭菌应给予适当的体液和电解质调节，蛋白质补充、针对艰难梭菌的抗生素治疗，并根据临床指征进行手术评估。据报道，抗生素相关性腹泻与包括磷霉素氨丁三醇在内的几乎所有的广谱抗生素的使用有关，其严重程度可从轻度腹泻到致死性肠炎。腹泻，尤其是重度、持久性和 / 或出血性腹泻，在本品治疗期间或治疗后出现，可能是艰难梭菌相关性腹泻疾病 (CDAD) 的症状。因此，应特别注意在本品使用期间或使用后出现严重腹泻应考虑该诊断。如果疑似或确诊为 CDAD，应该立即开始采取适当的治疗措施，禁用抑制肠蠕动的药品。

2) 变态反应

变态反应 (包括超敏反应和过敏性休克) 可能会在磷霉素治疗期间发生，并可能会危及生命。如果此类反应发生，不应该再次给予磷霉素，并且需要进行适当的药物治疗。

2、一般注意事项

对于单一的急性膀胱炎发病，单剂量本品治疗不应使用超过一次。与单次治疗相比，重复每日给予本品不会改善临床疗效或微生物根除率，但会增加不良事件发生率。应在治疗完成前后获取尿样，进行培养并进行药敏试验。

用餐会影响本品活性化合物的吸收，使血药、尿药浓度稍有降低。因此，本品须在空腹、餐前或餐后 2-3 小时，最好在晚间排空膀胱后服用。

肾功能不全者：如果肌酐清除率大于 10ml/min，磷霉素的尿药浓度可保持 48 小时有效。

由于本品可导致眩晕，可能会影响一些患者驾驶和操作机器。

本品应置于儿童不易触及之处。不要使用包装上标明已过期的产品。

3、患者信息

应告知患者：其症状应在服用本品后 2 ~ 3 天内改善，如果未改善，应联系医护人员。

腹泻是抗生素导致的常见问题，停用抗生素后腹泻停止。有时开始抗生素治疗后，患者会发生水样粪便和血便 (伴有或不伴有胃痉挛和发热)，甚至发生在末次给予抗生素后 2 个月后。如果发生了腹泻，患者应尽快联系医生。

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期：妊娠分类 B

对妊娠女性肌内注射配成 1gm 的剂量钠盐，磷霉素穿透胎盘屏障。磷霉素氨丁三醇穿透大鼠的胎盘屏障，但高达 1000 mg/kg/ 日剂量 (根据体重和 mg/m<sup>2</sup> 计，分别约为人体剂量的 9 和 1.4 倍) 对妊娠大鼠未产生致畸作用。对妊娠雌性兔给予高达 1000 mg/kg/ 日剂量 (根据体重和 mg/m<sup>2</sup> 计，分别约为人体剂量的 9 和 2.7 倍) 时未观察到胎儿毒性。但在母体毒性剂量下观察到这些毒性，认为可能是对兔给予抗生素导致的肠道菌群变化敏感所致。但没有在妊娠女性中进行适当并充分对照



的研究。由于动物生殖研究并不总能预测人体反应，只有明确需要时才可在妊娠期间使用此药。目前，认为单次给药抗菌治疗不适用于妊娠期女性的尿路感染。仅获得有限的磷霉素在妊娠女性中的安全性数据，这些数据没有显示磷霉素有致畸或对胎儿/新生儿有毒性。

妊娠期妇女给予磷霉素应谨慎。

哺乳期：由于单次口服给药后，磷霉素可以进入母乳。因此，在哺乳期间不应使用本品治疗，必要时除外。

生育期：动物实验研究显示对生育无影响。缺乏人体相关数据。

#### 【儿童用药】

缺乏设计足够合理的临床试验验证 12 岁及 12 岁以下儿童使用磷霉素氨丁三醇的有效性和安全性。

儿童使用经验有限，由于本品剂量不适合 12 岁以下儿童使用，不推荐这个年龄段的儿童使用本品。

#### 【老年用药】

磷霉素氨丁三醇的临床研究纳入的 65 岁及以上受试者的数量不足以确定他们与年轻受试者的反应是否不同。其他临床经验并未说明老年与年轻受试者之间的反应差别。通常，应谨慎选择老年患者的剂量，通常从剂量范围的最小剂量开始，与其他药物治疗合用时，应更多考虑老年患者的肝脏、肾脏或心脏功能降低以及共存疾病。

#### 【药物相互作用】

甲氧氯普胺：与磷霉素氨丁三醇合并给药时，甲氧氯普胺会增加胃肠动力，降低磷霉素的血清浓度和尿液排泄。增加胃肠动力的其他药物可能会产生相似的作用。

西咪替丁：西咪替丁与磷霉素氨丁三醇合并给药时不会影响磷霉素的药代动力学。

关于涉及 INR（国际标准化比值）变化的具体问题，已报告的大量病例表明接受抗生素治疗的患者中维生素 K 拮抗剂活性会增加。风险因素包括重度感染或炎症，以及高龄和一般健康状况不良的人群。在这种情况下，很难确定 INR 变化是由于感染性疾病还是由于其治疗所致。然而，其他种类抗生素，尤其是氟喹诺酮、大环内酯类、细胞周期素、复方新诺明和某些头孢菌素更易导致此问题。

#### 【药物过量】

在急性毒性研究，经口给予 5gm/kg 高剂量磷霉素氨丁三醇后小鼠和大鼠耐受良好，免产生短暂水样粪便，发生率极小，犬产生腹泻和厌食，发生在单次给药后 2-3 天。这些剂量是人体治疗剂量的 50-125 倍。

口服过量磷霉素的数据有限。

服用磷霉素氨丁三醇过量可观察到以下症状：前庭功能丧失、听力受损、金属味觉和味觉减退。据报道，磷霉素胃肠外过量给药，与低血压、嗜睡症、电解质紊乱，血小板减少症和低凝血酶原血症出现有关。

应给予对症和支持治疗。过量用药者应大量饮水，加速本品从尿液排泄。

#### 【药理毒理】

##### 药理作用：

体外试验中磷霉素（磷霉素氨丁三醇的活性成分）对与单纯性尿路感染相关的革兰氏阳性和革兰氏阴性需氧微生物有广泛的活性。治疗剂量下尿液中的磷霉素有杀菌作用。磷霉素的杀菌作用在于使烯醇丙酮酸转移酶失活，因此，不可逆地阻断尿苷二磷酸 -N- 乙酰葡萄糖胺与磷酸烯醇式丙酮酸缩合，此步骤为细菌细胞壁合成的第一步。磷霉素也降低了细菌对尿路上皮细胞的黏附。

通常磷霉素与其他种类的抗菌药（例如 β 内酰胺类和氨基糖苷类）无交叉耐药性。

体外试验中和临床感染中已证实磷霉素对下列微生物的大多数菌株有活性：

需氧革兰氏阳性细菌  
粪肠球菌  
需氧革兰氏阴性细菌  
大肠埃希氏菌

此外，获得了下列体外试验数据，但其临床显著性尚不清楚。

体外试验中磷霉素对下列微生物大多数（≥ 90%）菌株的最小抑菌浓度（MIC）为≤64 μg/mL，但尚未在足够且良好对照的临床试验中确定磷霉素治疗这些微生物引起的临床感染的安全性和有效性：

需氧革兰氏阳性微生物  
尿肠球菌  
需氧革兰氏阴性微生物  
异型枸橼酸杆菌  
弗劳地枸橼酸杆菌  
产气肠杆菌  
产酸克雷伯氏菌  
肺炎克雷伯氏菌  
奇异变形杆菌  
普通变形杆菌  
粘质沙雷菌  
药敏试验

稀释法：使用定量法测定最小抑菌浓度（MIC）。MIC 给出了细菌对抗微生物化合物敏感性的估算值。这种标准方法使用了标准琼脂稀释方法 1 或等效方法，标准接种浓度，磷霉素氨丁三醇（根据磷霉素碱基含量）粉末标准浓度，补充 25 μg/mL6- 磷酸葡萄糖。磷霉素药敏试验不应使用肉汤稀释法。

根据下列标准解释获得的 MIC 值：

MIC ( μ g/mL)	解释
≤ 64	敏感(S)
128	中介(I)
≥ 256	耐药(R)

“敏感”报告提示，尿液中通常能达到的抗微生物浓度，很可能抑制病原体。“中介”报告认为结果不明确，如果微生物对替代的、临床可行药物并不完全敏感，应重复试验。这一类为一个缓冲区，可以预防较小的无法控制的技术因素导致解释的重大差异。报告“耐药”显示，尿液中通常不能达到的抗微生物浓度，应选择其他疗法。

标准药敏试验要求使用实验室控制的微生物。标准磷霉素氨丁三醇粉末在含有 25 μg/mL6- 磷酸葡萄糖的琼脂稀释试验中应产生下列 MIC 值。【不应进行肉汤稀释试验】

微生物	MIC( μ g/mL)
粪肠球菌 ATCC 29212	32-128
大肠埃希氏菌 ATCC 25922	0.5-2
铜绿假单胞菌 ATCC 27853	2-8
金黄色葡萄球菌 ATCC 29213	0.5-4

扩散法：

测量抑菌圈直径的定量法，给出了细菌对抗生素的敏感性的重复估算值。这种标准方法需要使用标准接种浓度。这种方法使用接种了 200 μg 磷霉素和 50 μg6- 磷酸葡萄糖的药敏纸片，来测试微生物对磷霉素的敏感性。

采用接种过 200 μg 磷霉素和 50 μg6- 磷酸葡萄糖的药敏纸片，得到的标准单片药敏试验报告，应根据下列标准解释：

抑菌圈直径(mm)	解释
≥ 16	敏感(S)
13-15	中等(I)
≤ 12	耐药(R)

应与上述使用稀释法的结果解释一样。解释应涉及药敏片试验获得的直径与磷霉素 MIC 的相关性。与标准稀释法一样，扩散法需要使用实验室控制微生物，用于控制实验室方法的技术方面。对于扩散法，具有 200 μg 磷霉素和 50 μg6- 磷酸葡萄糖的药敏纸片应对这些实验室质量控制的菌株产生下列抑菌圈直径：

微生物	抑菌圈直径(mm)
大肠埃希氏菌 ATCC 25922	22-30
金黄色葡萄球菌 ATCC 25923	25-33

#### 毒理研究：

##### 致癌性、致突变性和繁殖障碍

未使用啮齿动物进行长期致癌性研究，因为磷霉素氨丁三醇意向单次给药用于人体治疗。在培养的人粒细胞和中国仓鼠 V79 细胞中进行的体外 Ames 细菌回复试验中以及体内小鼠微核试验中磷霉素氨丁三醇无致突变性或遗传毒性。磷霉素氨丁三醇未影响雄性和雌性大鼠的繁殖或生殖性能。

#### 【药代动力学】

##### 吸收：

磷霉素氨丁三醇口服后快速吸收并转换为游离酸和磷霉素。空腹条件下的口服绝对生物利用度为 37%。单次给予 3g 磷霉素氨丁三醇颗粒后，2 小时内达最大血清浓度（C<sub>max</sub>），平均值（±1 SD）为 26.1（±9.1）μg/mL。进食条件下磷霉素的口服生物利用度降至 30%。高脂餐后单次给予 3g 磷霉素氨丁三醇颗粒后的 4 小时内达到 C<sub>max</sub>，平均值为 17.6（±4.4）μg/mL。

西咪替丁与磷霉素氨丁三醇颗粒合并给药时不会影响磷霉素的药代动力学。甲氧氯普胺与磷霉素氨丁三醇颗粒合并给药时降低了磷霉素的血清浓度和尿排泄（参见【注意事项】、【药物相互作用】）。

##### 分布：

口服磷霉素氨丁三醇后的表观稳态分布容积（V<sub>ss</sub>）平均值为 136.1（±44.1）L。磷霉素不与血浆蛋白结合。

磷霉素分布到肾脏、膀胱壁、前列腺和精囊中。对因膀胱癌进行泌尿外科手术的患者给予 50 mg/kg 磷霉素后，给药 3 小时后在膀胱内远离肿瘤的部位采集的磷霉素平均浓度为 18.0 μg/g 组织。已证实磷霉素可通过动物和人类的胎盘屏障。

##### 排泄：

磷霉素以原型经尿液和粪便排出。口服磷霉素氨丁三醇颗粒后，磷霉素的平均全身清除率（CL<sub>TB</sub>）和平均肾脏清除率（CL<sub>R</sub>）分别为 16.9（±3.5）L/hr 和 6.3（±1.7）L/hr。3g 磷霉素氨丁三醇颗粒的约 38% 从尿液中回收，18% 从粪便中回收。静脉给药后，磷霉素的平均 CL<sub>TB</sub> 和平均 CL<sub>R</sub> 分别为 6.1（±1.0）L/hr 和 5.5（±1.2）L/hr。

空腹条件下单次给予 3g 磷霉素氨丁三醇颗粒后 2-4 小时内获得在尿液中获得的磷霉素平均浓度为 706（±466）μg/mL。单次口服给予磷霉素氨丁三醇颗粒后 72-84 小时收集的样品中，尿液中磷霉素的平均浓度为 10 μg/mL。

高脂餐后给予 3g 磷霉素氨丁三醇颗粒，6-8 小时内获得的尿液中磷霉素平均浓度为 537（±252）μg/mL。尽管进食条件下磷霉素的尿液排泄率降低，但与空腹条件下的磷霉素尿液累积量相似，分别为 1118（±201）mg（进食）和 1140mg（±238）（空腹）。此外，两种情况下尿液浓度≥100 μg/mL 维持的时间相同为 26 小时，说明磷霉素氨丁三醇颗粒可以与食物一同服用。

口服磷霉素氨丁三醇颗粒后，平均消除半衰期（t<sub>1/2</sub>）为 5.7（±2.8）小时。

##### 特殊人群：

###### 老年人：

基于 24 小时尿液药物浓度的有限数据，观察到老年受试者的磷霉素尿液排泄没有差异。老年人无需调整剂量。

###### 性别：

磷霉素药代动力学无性别差异。

###### 肾功能障碍：

5 例进行血液透析的无尿患者中，透析期间磷霉素的 t<sub>1/2</sub> 为 40 小时。在不同程度肾功能障碍的患者（肌酐清除率为 54mL/min - 7mL/min）中，磷霉素 t<sub>1/2</sub> 范围为 11-50 小时。尿液中回收的磷霉素百分比自 32% 降至 11%，提示肾功能障碍显著降低了磷霉素的排泄。

【贮藏】密封，在干燥处保存。

【包装】内包装为钠钙玻璃输液瓶、注射液用卤化丁基橡胶塞（溴化）和输液瓶用铝塑组合盖，1 瓶/盒。

【有效期】24 个月

【执行标准】YBH10202020

【批准文号】国药准字 H19994124

#### 【药品上市许可持有人】

名称：山西仟源医药集团股份有限公司

注册地址：山西省大同市经济技术开发区恒安街 1378 号

#### 【生产企业】

企业名称：山西仟源医药集团股份有限公司

生产地址：山西省大同市经济技术开发区恒安街 1378 号

邮政编码：037010

电话号码：0352-6116505

传真号码：0352-6116515

公司网址：www.cy-pharm.com

