

老虎黴素®凍晶注射劑 50 毫克

TYGACIL®(tigecycline) 50mg Lyophilized Powder

衛署藥輸字第 024443 號

警告：所有導因死亡率

在第三期及第四期臨床試驗之綜合分析中，接受 Tygacil 治療的病人相較於接受對照藥治療的病人，其所有導因死亡率較高。目前尚未釐清此項死亡率差異 0.6% (95% 信賴區間 0.1, 1.2) 的原因。應將 TYGACIL 保留至其他治療不適用之情況下使用 [參見適應症與用法 (1.4)、警語和注意事項 (5.1, 5.2) 與副作用(6.1)]。

1 適應症

對 tigecycline 具有感受性之細菌所引起之複雜性皮膚及皮膚結構感染、複雜性腹腔內感染症及社區感染性肺炎。

<說明>

1.1 複雜性皮膚及皮膚結構感染

Tigecycline 注射劑可以應用在治療年滿 18 歲病人感染具藥物感受性大腸桿菌 (*Escherichia coli*)、糞鏈球菌 (*Enterococcus faecalis*) (僅對 vancomycin 具敏感性的菌株)、金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) (對 methicillin 具敏感性及抗藥性的菌株)、無乳鏈球菌 (*Streptococcus agalactiae*)、咽峽炎鏈球菌群 (*Streptococcus anginosus* grp.) (包括咽峽炎鏈球菌、中間鏈球菌及星座鏈球菌) (*S. anginosus*, *S. intermedius*, and *S. constellatus*)、釀膿球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、陰溝腸桿菌 (*Enterobacter cloacae*)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、鬆脆類桿菌 (*Bacteroides fragili*) 等病菌株所引起的複雜性皮膚及皮膚結構感染症狀。

1.2 複雜性腹腔內感染症

Tigecycline 注射劑可以應用在治療年滿 18 歲病人感染具藥物感受性弗羅恩得氏桿菌 (*Citrobacter freundii*)、陰溝腸桿菌 (*Enterobacter cloacae*)、大腸桿菌 (*Escherichia coli*)、產酸克雷伯士菌 (*Klebsiella oxytoca*)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、糞渣鏈球菌 (*Enterococcus faecalis*) (僅對 vancomycin 具敏感性及抗藥性的菌株)、金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) (對 methicillin 具敏感性及抗藥性的菌株)、咽峽炎鏈球菌群 (*Streptococcus anginosus* grp.) (包括咽峽炎鏈球菌、中間鏈球菌及星座鏈球菌) (includes *S. anginosus*, *S. intermedius*, and *S. constellatus*)、鬆脆類桿菌 (*Bacteroides fragilis*)、多形類桿菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、單形類桿菌 (*Bacteroides uniformis*)、普通類桿菌 (*Bacteroides vulgatus*)、產氣莢膜梭菌 (*Clostridium perfringens*)、微小消化鏈球菌 (*Peptostreptococcus micros*) 等病菌株所引起的複雜性腹腔內感染症。

1.3 社區感染性肺炎

Tigecycline 注射劑可以應用在治療年滿 18 歲病人感染具藥物感受性肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*, 僅限於對 penicilin 有感受性之菌株)，包含同時併有菌血症病人，流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)，退伍軍人桿菌(*Legionella pneumophila*) 等病菌株所引起的社區感染性肺炎。

1.4 用途限制

TYGACIL 不適用於治療糖尿病性足部感染。一項使用 TYGAGIL 治療糖尿病性足部感染的臨床試驗中，TYGAGIL 並未達到非劣效性標準。

TYGACIL 不適用於院內感染或呼吸器相關肺炎。在一項對照臨床試驗中，接受 TYGACIL 治療的病人死亡率較高，且療效較差 [參見**警語和注意事項**(5.2)]。

採取病人的檢體進行細菌培養，以分離與確認病人所感染的致病菌株，並進一步確認 tigecycline 對該致病菌株的抑菌效果。

1.5 使用

為減少抗藥性的產生及維持 TYGACIL 及其他抗生素療效，TYGACIL 應只能用於治療已證實或疑似對 tigecycline 敏感的病株。當有細菌敏感性試驗報告時，則應依據此資訊選擇或更改抗生素。若缺乏上述資訊，則應以當地的流行病學資料及細菌敏感性試驗報告決定經驗性療法抗生素。

2 用法用量

本藥限由醫師使用

2.1 建議成人用量

建議 TYGACIL 的首次劑量為 100 mg，維持劑量為 50 mg，每 12 小時靜脈輸注 (IV) 一次，每次靜脈輸注時間為 30 ~ 60 分鐘。

TYGACIL 治療複雜性皮膚感染症或複雜性腹腔內感染症的建議療程為 5 ~ 14 天。TYGACIL 治療社區感染性肺炎的建議療程為 7 ~ 14 天。治療期間的長短是依據感染的部位與感染程度而定，同時也必須參考病人的臨床表現與細菌學的檢查報告。

TYGACIL 應用在 18 歲以下病人的安全性與療效評估尚未建立，因此並不建議 18 歲以下的病人使用 TYGACIL。

腎功能不全或正接受血液透析的病人並不需要調整 TYGACIL 的劑量。[請參閱**臨床藥理學**(12.3)]

TYGACIL 的治療劑量並不需考慮年齡、性別及種族等因素。[請參閱**臨床藥理學**(12.3) 及**特殊族群之使用**(8.5)]

2.2 肝功能不全的病人用量

輕度或中度肝功能不全的病人 (Child Pugh A 與 Child Pugh B) 並不需要調整 TYGACIL 的劑量；嚴重肝功能不全的病人 (Child Pugh C)，則 TYGACIL 的首次劑

量仍為 100 mg，但建議將維持劑量調降為 25 mg，每 12 小時給藥一次，同時治療期間必須留意病人反應及追蹤療效。[請參閱臨床藥理學(12.3)及特殊族群之使用(8.6)]

2.3 監測凝血參數

應取得凝血參數之基線值，包括纖維蛋白原(fibrinogen)，並在 TYGACIL 治療期間持續定期監測[請參閱警告和注意事項(5.6)]。

2.4 藥品調劑與給藥

每一個 TYGACIL 小瓶的 tigecycline 可加入 5.3 mL 的 0.9%氯化鈉溶液 (USP) 或 5% 葡萄糖溶液 (USP) 或乳酸林格爾注射液 (Lactated Ringer's Injection ,USP)溶解，以調配形成 10 mg/mL 的 tigecycline 澄清溶液。（注意：每一 TYGACIL 藥瓶內，tigecycline 實際含量都較標示含量高 6%，因此調配好的藥液只需取 5 mL 就已含有 tigecycline 50 mg）。調配時須輕輕振搖藥瓶，直到 tigecycline 凍晶完全溶解。調配好的藥液必須經過轉換及進一步稀釋以供靜脈輸注。接著立即取出 5 mL 調配好的藥液加至 100 mL 的靜脈輸注液袋中進行輸注。調配首次劑量 100 mg 時，則需調配 2 小瓶的 TYGACIL 藥液；若調配維持劑量 50mg 時，則僅需調配 1 小瓶 TYGACIL 即可。供靜脈輸注的 TYGACIL 藥液最高濃度為 1 mg/mL。調配好的藥液應是呈黃色到橙色，若顏色不同則應立即丟棄不可使用。所有注射用藥於給藥前，都須先以目測方式檢查藥液內是否有顆粒物體或變色（如綠色或黑色）的情形。調配好的 TYGACIL 靜脈輸注液可保存在室溫下（不超過 25°C / 77°F）24 小時（6 小時存於藥瓶內，剩餘的時間存於靜脈輸注溶液袋中），若調配後貯存條件超過 25°C（77°F），則需立即使用 tigecycline。此外，將調配好的 TYGACIL 靜脈輸注液立即加入含有 0.9%氯化鈉溶液 (USP) 或 5%葡萄糖溶液 (USP) 靜脈輸注溶液袋中混合稀釋後，貯存於 2°C ~8°C（36°F ~46°F）環境中，則可保存 48 小時。

TYGACIL 給藥時必須使用專用的輸注管路，或以 Y 型輸注管路以便與其他的輸注藥液有所區隔；若有 TYGACIL 與其他藥品液共用一條輸注管路時，每次開始輸注 TYGACIL 前後均需以 0.9%氯化鈉溶液 (USP) 或 5%葡萄糖溶液 (USP) 或乳酸林格爾注射液進行輸注管路的沖洗，且所使用的輸注溶液必須與 TYGACIL 及其他共用此輸注管路的藥物皆能具有藥劑相容性（compatibility）。

2.5 藥品相容性

TYGACIL 可相容於 0.9%氯化鈉溶液 (USP) 或 5%葡萄糖溶液 (USP) 或乳酸林格爾注射液這些輸注溶液，且可與下列藥品/藥液共用 Y 型輸注管路：艾米康絲菌素 (amikacin)、多巴酚丁胺 (dobutamine)、鹽酸杜帕明 (dopamine HCl)、紫菌素 (gentamicin)、哈泊度 (haloperidol)、乳酸林格爾 (Lactated Ringer's)、鹽酸利度卡因 (lidocaine HCl)、美多普胺 (metoclopramide)、嗎啡 (morphine)、原腎上腺素 (norepinephrine)、達梭黴素 (piperacillin/ tazobactam (EDTA 複方)、氯化鉀 (potassium chloride)、異丙酚(propofol)、鹽酸雷尼替定 (ranitidine HCl)、茶鹼 (theophylline) 及泰百黴素 (tobramycin)。

2.6 藥品不相容性

TYGACIL 不可與下列藥品/藥液共用 Y 型輸注管路：二性黴素B (amphotericin B)、二性黴素B脂複合物(amphotericin B lipid complex)、二氮平 (diazepam)、esomeprazole 及

奧美拉唑(omeprazole)。

3 劑型與劑量規格

注射劑：每一小瓶容量為 5 mL 的玻璃注射瓶中裝有 50 mg 的橙色 tigecycline 凍晶粉末。

4 禁忌

對 tigecycline 敏感的病人禁止使用 TYGACIL。反應包含過敏性反應 [請參閱警語和注意事項(5.3) 與副作用(6.2)]。

5 警語和注意事項

5.1 所有導因死亡率

在第 3 期與第 4 期臨床試驗的綜合分析中曾觀察到使用 TYGACIL 治療之病人中的所有導因死亡率較對照組升高的現象。在所有使用對照藥物的 13 個第 3 與第 4 期臨床試驗中，有 4.0% (150/3788) 接受 TYGACIL 治療的病人和 3.0% (110/3646) 接受對照藥物治療的病人死亡。根據按試驗權重的隨機效果模式來針對這些試驗所進行的整合分析顯示，在使用 TYGACIL 與使用對照藥物治療的病人之間，發生所有導因死亡率的調整後風險差異為 0.6% (95% CI 0.1, 1.2)。包含上市後試驗在內，針對所有核准適應症 (cSSSI、cIAI、及 CABP) 試驗所進行的死亡率分析顯示，tigecycline 之調整後死亡率為 2.5% (66/2640)，而對照藥物為 1.8% (48/2628)。依據試驗權重分層，調整後死亡率風險差異為 0.6% (95% CI 0.0, 1.2)。

這種死亡率差異的導因目前尚未確立。一般而言，死亡為感染變嚴重、感染併發症、或潛藏的伴隨疾病惡化之結果。應將 TYGACIL 保留至其他治療不適用之情況下使用 [參見方框警告、適應症與用法 (1.4)、警語和注意事項 (5.2) 與副作用(6.1)]。

5.2 醫院感染肺炎的死亡率不均衡且痊癒率較低

有一項醫院感染肺炎，包括呼吸器相關肺炎的病人試驗，並未能印證 TYGACIL 的療效。在這項試驗中，病人被隨機分配接受 TYGACIL（起始劑量 100 mg，之後每 12 小時給予 50mg）或對照品。此外，病人可以接受特定的附加治療。對於與呼吸器相關肺炎病人的次組別分析，接受 TYGACIL 的病人相對於對照組的病人痊癒率較低（臨床可評估族群的 47.9% 比 70.1%）。

在這項試驗中，觀察到罹患呼吸器相關肺炎而接受 TYGACIL 治療病人(25/131 [19.1%]) 比接受對照品治療病人(15/122 [12.3%]) 的死亡率較高 [請參閱副作用(6.1)]。在基礎期發生呼吸器相關肺炎及菌血症的病人中，接受 TYGACIL 治療者的死亡率與接受對照品治療者死亡率相比特別高 (9/18 [50.0%] 比 1/13 [7.7%])。

5.3 過敏性反應

幾乎所有的抗生素製劑，包括 TYGACIL，都曾引起過敏性反應，並可能會威脅生命。TYGACIL 與四環素（tetracycline）類的抗生素具有相似的化學結構，因此對四環素（tetracycline）類的抗生素敏感的病人應避免使用 TYGACIL。

5.4 肝臟不良反應

以 tigecycline 治療病人增加膽紅素濃度，凝血酶原時間和血清轉胺酶。特別幾個因受 tigecycline 治療導致肝毒性及肝衰竭個案已被報導。有些病人乃因受到多項醫療治療。病人如在接受 tigecycline 治療期間有肝功能檢測不正常則必須要監測以防肝功能惡化，同時也在持續接受 tigecycline 治療期間要評估其風險利益。肝功能異常也可能發生於停藥後。

5.5 胰臟炎

曾有與 tigecycline 治療有關的急性胰臟炎報告(包括死亡案例)。倘若病人接受 tigecycline 的治療出現似急性胰臟炎的臨床症狀、徵候或檢驗值異常時，應考慮診斷為急性胰臟炎。曾有案例發生在沒有已知胰臟炎危險因子的病人身上。停用 tigecycline 後，病人的情況通常會改善。對於懷疑有胰臟炎的病例，應考慮停止 tigecycline 治療[請參閱副作用(6.2)]。

5.6 監測凝血參數

接受 TYGACIL 治療的病人已通報發生低纖維蛋白原血症(Hypofibrinogenemia)[請參閱副作用(6.2)]。應取得凝血參數之基線值，包括纖維蛋白原，並在 TYGACIL 治療期間持續定期監測。

5.7 牙齒變色和牙釉質發育不良(ENAMEL HYPOPLASIA)

若在牙齒的生長期接受 TYGACIL 的治療（例如懷孕的後半期、嬰兒期與未滿 8 歲的孩童），可能會導致牙齒的永久性變色（黃色-灰色-棕色）。於長期使用四環素類抗生素期間，此種不良反應更為常見，另外在重複短期療程後亦觀察到此不良反應。牙釉質發育不良亦有通報。如果在懷孕第二孕期或第三孕期使用 TYGACIL，應告知病人有關對胎兒的潛在風險[請參閱特殊族群之使用(8.1, 8.4)]。

5.8 抑制骨骼生長

在懷孕第二孕期或第三孕期、嬰兒期和 8 歲以下兒童中使用 TYGACIL 可能會造成可逆的骨骼生長抑制。所有四環素類抗生素在任何骨形成組織中均形成穩定的鈣複合物。給予早產兒每 6 小時口服四環素劑量為 25 毫克/公斤，可觀察到其腓骨生長率下降，停用四環素，此不良反應為可逆的。如果在懷孕第二孕期或第三孕期使用 TYGACIL，應告知病人有關對胎兒的潛在風險[請參閱特殊族群之使用(8.1, 8.4)]。

5.9 困難腸梭菌 (*Clostridioides difficile*) 相關腹瀉

幾乎所有的抗生素製劑，包括 TYGACIL，都曾引起困難腸梭菌（*Clostridioides difficile*）有關連的腹瀉（CDAD），嚴重程度由輕度的腹瀉至致命的結腸炎。接受抗生素治療會使腸道菌落的生態發生改變，並導致困難腸梭菌（*C. difficile*）的菌株過量增生。

困難腸梭菌 (*C. difficile*) 會產生造成 CDAD 生長的毒素 A 與 B。產生困難腸梭菌株的高毒素株會造成發病率與死亡率的增加，因為這些感染可抵抗微生物抑制的治療並須要進行結腸切除術。使用抗生素後出現腹瀉的病人必須考慮是否會有 CDAD 的產生。因為 CDAD 曾在使用抗生素製劑後的 2 個月才被發現，必須謹慎的診斷病人的病歷史。

若懷疑或確定有 CDAD，可能須要停止正使用中但無法抑制困難腸梭菌 (*C. difficile*) 的抗生素。應該給予臨床治療包括適當的液體與電解質之管理、蛋白質補充、困難腸梭菌 (*C. difficile*) 之抗生素治療，與外科手術之評估。

5.10 腸道穿孔引發敗血症/敗血性休克的病人

臨床上有明顯腸道穿孔引起的續發性複雜性腹腔內感染症 (complicated intra-abdominal infection; cIAI) 病人應避免以 tigecycline 進行單一抗生素治療。在 TYGACIL 的臨床試驗 (n=1642) 中，因腸道穿孔症而接受治療的病人中，分別有 6 位接受 TYGACIL 治療的病人與 2 位接受 imipenem/cilastatin 的病人後來出現敗血症/敗血性休克。這 6 位接受 TYGACIL 治療的病人有較高的 APACHE II 積分 (中位數為 13)，而 2 位接受 imipenem/cilastatin 治療的病人其 APACHE II 積分則較低 (分別為 4 與 6)；但由於僅有這幾位病人的個案，且不同治療組的病人其 APACHE II 的積分底線有差異，因此目前尚未建立彼此間的關聯性。

5.11 四環素(TETRACYCLINE)類藥物不良反應

TYGACIL 與四環素 (tetracycline) 類的抗生素具有相似的化學結構，因此可能會有相似的藥物不良反應，包括：光敏感性、偽腦瘤 (pseudotumor cerebri)、抑制體內的合成代謝反應 (anti-anabolic action，可導致 BUN 上升、氮血症、酸中毒與高血磷症等)。

5.12 出現抗藥性病菌株

在尚未確認致病菌株就先處方使用 TYGACIL 未必是對病人有利的治療方式，同時也會增加抗藥性病菌株出現的機率。

6 副作用

下列嚴重副作用將於標示處另作敘述：

- 所有導因之死亡率 [請參閱方框警告與警語和注意事項(5.1)]
- 醫院感染肺炎的死亡率不均衡且痊癒率較低 [請參閱警語和注意事項(5.2)]
- 過敏性反應 [請參閱警語和注意事項(5.3)]
- 肝臟不良反應 [請參閱警語和注意事項(5.4)]
- 胰臟炎 [請參閱警語和注意事項(5.5)]

6.1 臨床試驗的經驗

由於臨床試驗是設定在各種不同的情況下進行，因此臨床試驗中，某項藥物副作用發生率的高或低，並不能直接引用至其他藥物的臨床試驗，也未必會出現在臨床醫療中。

共有 2514 位受試者參與 TYGACIL 的臨床試驗，其中有 7% 的受試者因出現副作用而中止 TYGACIL 的治療，相對於接受其他藥物治療的病人則有 6% 中止原來的藥物治療。在臨床試驗中，完成整個療程且感染症已獲得控制的病人中，發生率超過 2% 的副作用均列於表 1：

表 1. 在 TYGACIL 的臨床試驗中，完成整個療程且其感染症獲得控制的病人中，出現不良反應且發生率超過 2%

身體系統 副作用	TYGACIL (N=2514)	接受其他藥物治療 (Comparators) ^a (N=2307)
全身性		
腹痛	6	4
膿瘍	2	2
全身無力	3	2
頭痛	6	7
感染	7	5
心血管系統		
靜脈炎	3	4
消化系統		
腹瀉	12	11
消化不良	2	2
噁心	26	13
嘔吐	18	9
血液淋巴系統		
貧血	5	6
代謝與營養		
鹼性磷酸酶升高	3	3
澱粉酶升高	3	2
高膽紅素血症	2	1
尿素氮 (BUN) 上升	3	1
傷口不易癒合	3	2
低血鈉	2	1
血蛋白過低	5	3
穀胺酸草醯乙酸轉氨基酶 (SGOT) 上升 ^b	4	5
穀胺酸丙酮酸轉氨基酶 (SGPT) 上升 ^b	5	5
呼吸系統		

肺炎	2	2
神經系統		
暈眩	3	3
皮膚及四肢		
皮疹	3	4

^a Vancomycin/Aztreonam, Imipenem/Cilastatin, Levofloxacin, Linezolid.

^b 接受 TYGACIL 治療的病人出現肝功能（liver function test；LFT）異常的時機大多是在完成治療後，而接受其他對照性藥物治療的病人出現肝功能異常的時機則主要是發生在治療期間。

在所有使用對照藥物的 13 個第 3 期與 4 個第 4 期試驗中，接受 TYGACIL 治療之病人的死亡率為 4.0% (150/3788)，接受對照藥物治療之病人的死亡率則為 3.0% (110/3646)。一項針對這些試驗所進行的整合分析顯示，根據按照試驗權重的隨機效果模式，在使用 TYGACIL 與使用對照藥物治療的病人之間，發生所有導因之死亡的調整後風險差異為 0.6% (95% CI 0.1, 1.2) (請參閱表 2)。這種失衡現象的導因尚未確立。這些死亡病例大致都是感染、感染的併發症或既有的合併症惡化的結果。

表 2. 死亡的病人，依感染類型分列

感染類型	TYGACIL		對照藥物		風險差異*
	n/N	%	n/N	%	% (95% CI)
cSSSI	12/834	1.4	6/813	0.7	0.7 (-0.3, 1.7)
cIAI	42/1382	3.0	31/1393	2.2	0.8 (-0.4, 2.0)
CAP	12/424	2.8	11/422	2.6	0.2 (-2.0, 2.4)
HAP	66/467	14.1	57/467	12.2	1.9 (-2.4, 6.3)
非 VAP ^a	41/336	12.2	42/345	12.2	0.0 (-4.9, 4.9)
VAP ^a	25/131	19.1	15/122	12.3	6.8 (-2.1, 15.7)
RP	11/128	8.6	2/43	4.7	3.9 (-4.0, 11.9)
DFI	7/553	1.3	3/508	0.6	0.7 (-0.5, 1.8)
總體調整後	150/3788	4.0	110/3646	3.0	0.6 (0.1, 1.2)**

CAP = 社區感染性肺炎；cIAI = 複雜性腹腔內感染症；cSSSI = 複雜性皮膚及皮膚結構感染症；HAP = 院內感染性肺炎；VAP = 呼吸器相關肺炎；RP = 抗藥性病原菌；DFI = 糖尿病足部感染。

* TYGACIL 治療組與對照藥物治療組中之死亡病人比例的差異。各種感染類型的 95% CI 是用不連續校正的常態近似法計算的。

** 總體調整後 (按照試驗權重的隨機效果模式) 風險差異估計值與 95% CI。

^a HAP 群組中的子群組。

註：這些研究包括 300、305、900 (cSSSI)、301、306、315、316、400 (cIAI)、308、以及 313 (CAP)、311 (HAP)、307 [針對 MRSA 或 vancomycin 抗藥性腸球菌(VRE)感染病人所進行的抗藥性革蘭氏陽性菌研究]與 319 (DFI，併有及未併有骨髓炎)。

針對核准適應症之所有試驗(cSSSI、cIAI、及 CABP，含上市後試驗 (1 個 cSSSI 試驗及 2 個 cIAI 試驗) 進行的死亡率分析顯示，tigecycline 的調整後死亡率為 2.5% (66/2640)，而對照藥物為 1.8% (48/2628)。依據試驗權重分層調整後，死亡率風險差異為 0.6% (95% CI 0.0, 1.2)。

在臨床試驗中，接受 TYGACIL 治療的病人出現與感染症有關的嚴重不良反應發生率（7%）高於接受其他對照組性藥物治療的病人（6%）；在敗血症/敗血性休克這類的嚴重不良反應方面，TYGACIL 治療組的發生率（2%）則明顯高於對照藥物治療組（1%）。由於這二組病人間於治療前已存有某些不同的特性，因此這項統計結果並無法引用為臨床治療結果的可能趨勢[請參閱警語和注意事項(5.10)]。

臨床試驗研究人員發現接受 TYGACIL 治療的病人最常出現的副作用為噁心與嘔吐，一般是指出現在開始治療的第 1~2 天內，且大部分病人僅有輕度至中度的症狀。接受 TYGACIL 治療的病人有噁心症狀的發生率為 26% (17%屬輕微症狀，8%屬中度，嚴重的有 1%)；嘔吐症狀的發生率為 18% (11%屬輕微症狀，6%屬中度症狀，嚴重的有 1%)。

若病人有複雜性皮膚感染症（cSSSI）且接受 TYGACIL 治療時，噁心或嘔吐症狀的發生率分別為 35.0%與 20.0%，而接受 vancomycin/aztreonam 治療的病人則為 9 %與 4 %。有複雜性腹腔內感染症（cIAI）的病人接受 TYGACIL 治療時，噁心或嘔吐症狀的發生率分別為 25%與 20%，而接受 imipenem/cilastatin 治療的病人則為 21%與 15%。若病人有社區感染性肺炎(CAP)，噁心或嘔吐症狀的發生率分別為 24%與 16%，而接受 levofloxacin 治療的病人則為 8%與 6%。

因出現藥物副作用而中止 TYGACIL 治療的副作用中，主要為噁心（1%）與嘔吐（1%）；接受其他藥物治療的病人出現導致中止藥物治療的副作用中主要以噁心為主（<1%）。

在 TYGACIL 臨床試驗中，藥物副作用（<2%）如下：

全身性：敗血性休克、注射部位的發炎反應、注射部位疼痛、注射部位的不良反應、過敏反應、寒顫、注射部位水腫、注射部位的靜脈炎

心血管系統：血栓靜脈炎

消化系統：厭食、黃疸、排便習慣改變

代謝營養系統：肌酸酐（creatinine）上升、低血鈣、低血糖

特殊感覺：味覺異常

血液及淋巴系統：延長活化部分凝血酶原時間（aPTT）、延長凝血酶原時間（PT）、嗜伊紅血球過多症、增加國際標準化值(INR)、血小板減少症（thrombocytopenia）

皮膚及肢體：搔癢

泌尿生殖系統：陰道念珠球菌症、陰道炎、白帶

6.2 上市後報告

在 TYGACIL 的核准後使用期間曾發現下列不良反應。由於這些反應乃是由不特定大小的族群主動通報的反應，因此並不一定能確切評估其發生頻率或確立其與使用藥物的因果關係。

- 過敏性反應
- 急性胰臟炎
- 肝臟膽汁鬱積以及黃疸
- 嚴重皮膚過敏，包括 Stevens-Johnson 症候群
- 患有或未罹患糖尿病病人發生有症狀的低血糖
- 低纖維蛋白原血症[請參閱警告和注意事項(5.6)]

7 藥物交互作用

7.1 Warfarin

若 TYGACIL 與 warfarin 併用時，必須留意病人凝血酶原時間的變化或監測其他與凝血現象相關指標的變化[請參閱臨床藥理學(12.3)]。

7.2 鈣調磷酸酶抑制劑(Calcineurin Inhibitors)

併用 TYGACIL 和鈣調磷酸酶抑制劑（如 tacrolimus 或環孢黴素）可能會導致鈣調磷酸酶抑制劑的血清波谷濃度增加。因此，使用 TYGACIL 治療期間應監測鈣調磷酸酶抑制劑的血清濃度，以避免藥物毒性。

7.3 口服避孕藥

抗生素與口服避孕藥併用時，可能會降低口服避孕藥的效果。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

TYGACIL 與其他四環素類抗生素一樣，在懷孕第二孕期和第三孕期使用會導致乳牙永久性變色和可逆的骨骼生長抑制作用 [請參閱警告和注意事項(5.7, 5.8)，資料，和特定族群之使用(8.4)]。目前尚無懷孕期間使用 TYGACIL 後出現重大出生缺陷或流產風險的資料。在器官形成期間分別給懷孕大鼠和兔子靜脈注射人體建議臨床劑量下暴露量 5 倍和 1 倍的 tigecycline，這與胎兒體重下降和骨骼異常發生率增加（骨骼骨化延遲）有關。如果在懷孕第二孕期或第三孕期使用 TYGACIL，則應告知病人有關對胎兒的潛在風險。

對指定族群之重大出生缺陷和流產的預估背景風險尚未知。所有懷孕均有出生缺陷、流產或其他不良後果的背景風險。在美國一般族群中，臨床認可的懷孕預估背景風險分別為 2% 至 4% 和 15% 至 20%。

資料

人類資料

牙齒發育期間（懷孕的第二孕期和第三孕期），使用包括 TYGACIL 在內的四環素類抗生素可能會導致乳牙永久變色。於長期使用四環素期間，這種不良反應更為常見，但在重複短期療程後亦觀察到此不良反應。TYGACIL 在懷孕第二孕期和第三孕期使

用可能會造成可逆的骨骼生長抑制。給予早產兒每 6 小時口服四環素劑量為 25 毫克/公斤，可觀察到其腓骨生長率下降。

動物資料

在胚胎-胎兒發育研究中，於器官形成期間分別給予 tigecycline 最高劑量 12 毫克/公斤/天（大鼠）、4 毫克/公斤（兔子），或者分別給予建議臨床劑量下全身暴露量的 5 倍（大鼠）和 1 倍（兔子）。在大鼠研究中，於存在母體毒性的 12 毫克/公斤/天劑量（根據全身暴露量為建議臨床劑量的 5 倍）下可觀察到胎兒體重下降和胎兒骨骼變化（恥骨、坐骨和枕上骨骨化減少，第 14 肋骨發育不全的機率增加）。在兔子研究中，於存在母體毒性的 4 毫克/公斤劑量（等同於建議臨床劑量下的人類暴露量）下可觀察到胎兒體重下降。

在臨床前安全性研究中，¹⁴C 標記的 tigecycline 可穿過胎盤，並在胎兒組織中被發現。

8.2 生產與分娩

目前尚未有 TYGACIL 使用於生產與分娩的研究報告。

8.3 哺乳

風險摘要

目前沒有資料顯示 tigecycline 出現於母乳中；然而，四環素類抗生素會出現於母乳中。目前尚不知道 tigecycline 對哺餵母乳的嬰兒或對泌乳是否有所影響。Tigecycline 的口服生體可用率低；因此，預期嬰兒的暴露量很低。Tigecycline 存在於大鼠乳汁中，但對哺乳中的仔鼠幾乎不會經由母體乳汁的暴露而導致 tigecycline 全身性暴露。當藥物存在於動物乳汁中時，此藥物也可能存在於母乳中。

有關哺乳的好處及可能風險應與病人對 TYGACIL 的臨床治療需求一併考量（請參閱臨床考量）。

臨床考量

由於具有牙齒變色和抑制骨骼生長的風險，若須使用 TYGACIL 超過三週，請避免哺乳。哺乳婦女也可以考慮在使用 TYGACIL 期間和最後一劑後 9 天（約 5 個半衰期）中斷哺乳，並抽出和丟棄乳汁，以減少母乳哺餵嬰兒的藥物暴露。

8.4 兒童

不建議用於年齡 18 歲以下病人。應用在 18 歲以下病人的安全性與療效評估尚未建立。由於臨床試驗中接受 TYGACIL 治療的成人病人死亡率增加，故未進行兒童 TYGACIL 試驗來評估 TYGACIL 之安全性及療效。

無其他抗生素可用的情況下，曾依據兒童藥物動力學試驗資料給予兒童藥物 [請參閱臨床藥理學 (12.3)]。

由於會影響牙齒生長，因此並不建議用於 8 歲以下的病人 [請參閱警語和注意事項 (5.7)]。

8.5 老人

TYGACIL 第三期臨床試驗中共 2514 位受試者參與，其中有 664 位受試者已超過 65 歲，且有 288 位的年齡在 75 歲以上。這些年長者使用 TYGACIL 的安全性與療效相較於其他年輕人並沒有差異，但部分年長者可能有較高的副作用發生率。

在健康老年人和健康年輕人的受試者於 100mg 單一投注劑量下，其 TYGACIL 身體暴露量並無太大差異[請參閱臨床藥理學(12.3)]。

8.6 肝功能不全的病人

對於輕度與中度肝功能不全的病人（Child Pugh A 與 Child Pugh B）並不需要調整 TYGACIL 的劑量，但對於重度肝功能不全的病人(Child Pugh C)，必須調整 TYGACIL 的劑量：首次劑量仍為 100mg，但將維持劑量調降為 25 mg，每 12 小時給藥一次，同時治療期間必須留意病人的變化及追蹤療效反應[請參閱臨床藥理學(12.3)及用法用量(2.2)]。

10 藥物過量

目前並沒有使用 tigecycline 的藥物過量資訊，若健康受試者以單一劑量 TYGACIL 300 mg 靜脈輸注 60 分鐘以上，會增加噁心及嘔吐的發生機率。動物試驗中，靜脈輸注小鼠單一劑量 tigecycline 的毒性試驗中，所得到的致死劑量（LD₅₀）雄鼠為 124 mg/kg，雌鼠為 98 mg/kg，大鼠的致死劑量（LD₅₀）不分性別皆為 106 mg/kg。血液透析並無法移除體內的 tigecycline。

11 藥品特性

TYGACIL®（tigecycline）是一種靜脈輸注用的四環素類抗生素，化學名稱為(4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-9-[2-(*tert*-butylamino)acetamido]-4,7-bis(dimethylamino)-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydro-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naphthacenecarboxamide，化學式為 C₂₉H₃₉N₅O₈，分子量 585.65。

Tigecycline 的化學結構式如下：

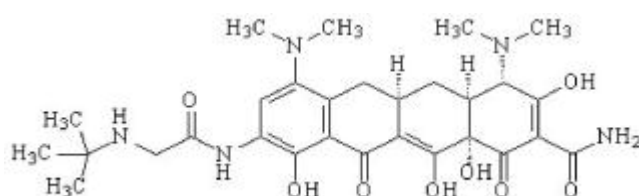


圖 1：Tigecycline 的結構式

TYGACIL®是一種桔色結塊的凍晶粉末，每一靜脈輸注用的 TYGACIL®單劑 5 mL 小瓶內含有 tigecycline 凍晶 50mg 與一水乳糖 100mg。pH 值已使用鹽酸與氫氧化鈉（若必要時）調整過。本產品不含防腐劑。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

Tigecycline 為一種四環素類抗生素[請參閱微生物學性質(12.4)]。

12.2 藥物效力學

心臟電生理學

在一項隨機分配、安慰劑及活性藥物對照、主動控制之四組交叉治療完整 QTc 試驗，共納入 46 名健康受試者中，發現靜脈注射單劑 50mg 或 200mg TYGACIL 對 QTc 間隔並無顯著作用。

12.3 藥物動力學

在所有的臨床藥理研究中，經靜脈投予單一劑量或多次劑量的 tigecycline 後所獲得的各項藥物動力學參數平均值詳列於表 3，每次靜脈輸注 tigecycline 的時間約為 30~60 分鐘。

表 3. Tigecycline 的藥物動力學參數平均值 (變異係數%)

	單一劑量 100 mg (N=224)	多次劑量 ^a 50 mg q12h (N=103)
最高血中濃度(mcg/mL) ^b	1.45 (22%)	0.87 (27%)
最高血中濃度(mcg/mL) ^c	0.90 (30%)	0.63 (15%)
曲線下面積(mcg·h/mL)	5.19 (36%)	- -
24 小時內的曲線下面積(mcg·h/mL)	- -	4.70 (36%)
最低血中濃度(mcg/mL)	- -	0.13 (59%)
半衰期(h)	27.1 (53%)	42.4 (83%)
廓清率(L/h)	21.8 (40%)	23.8 (33%)
腎臟廓清率(mL/min)	38.0 (82%)	51.0 (58%)
分佈體積(L)	568 (43%)	639 (48%)

^a 首次劑量為 100 mg，維持劑量為 50 mg，每 12 小時給藥一次。

^b 每次輸注時間為 30 分鐘。

^c 每次輸注時間為 60 分鐘。

分佈

Tigecycline 在體外與血漿蛋白的結合率為 71 ~ 89%（相當於臨床試驗血中濃度 0.1 ~ 1.0 mcg/mL）。人體內的 tigecycline 的血中濃度達穩定平衡狀態時，tigecycline 的擬似分佈體積為 500 ~ 700 L (7 ~ 9 L/kg)。因此 tigecycline 亦可廣泛分佈超出血液容積至各組織內。

33 位健康受試者先接受靜脈輸注 tigecycline 100mg 後，接著每 12 小時再輸注 50mg 的 tigecycline。0~12 小時內肺泡細胞的 tigecycline 曲線下面積 (AUC_{0-12h}) 為 134 mcg·h/mL，約為血中的 78 倍，而上皮細胞層內液 (AUC_{0-12h}=2.28 mcg·h/mL) 則比血中高 32%。在皮膚水泡液方面，0 ~ 12 小時內的 tigecycline 曲線下面積約較血中低 26%。

在單一劑量的研究方面，先給予受試者 100mg 的 tigecycline。4 小時後，tigecycline 在膽囊的濃度為血中的 38 倍（n=6），肺為 3.7 倍（n=5），結腸為 2.3 倍（n=6），關節滑液囊內則為血中的 0.58 倍（n=5），骨組織僅為血中的 0.35 倍（n=6）。但這些組織並未進行多次劑量的相關分析試驗。

排除

代謝

Tigecycline 並不會被人體廣泛地代謝。以人體肝細胞微粒體、肝組織切片及肝細胞所進行的體外試驗，結果顯示僅有微量的 tigecycline 會被代謝；投予 ^{14}C -tigecycline 至健康男性受試者後，在其尿液與糞便中除了發現原型的 tigecycline 外，另有少量的 tigecycline 的表異構物（epimer）及 glucuronide、N-acetyl 等代謝產物（每項代謝產物皆不足投予劑量的 10%）。

依據一項使用過量表現 P-glycoprotein(P-gp) 之細胞株進行的體外試驗顯示，tigecycline 是 P-gp 的受質。但透過 P-gp 所媒介的運輸作用，對於 tigecycline 在體內動向可能產生的影響程度仍然未知。

排泄

投予 ^{14}C -tigecycline 後，再回收所有經由糞便及尿液排出的 tigecycline 及其代謝產物，分析後得知有 59% 的 tigecycline 是經由膽道/糞便方式排出，另有 33% 則是經由尿液排出；大約有 22% 的 tigecycline 是以藥物原型經尿液排出。因此 tigecycline 主要的排泄途徑是經由膽道/糞便方式以藥物原型或其代謝物的型式排出體外，其次才是以原型經肝臟葡萄糖醛酸化反應及腎臟排泄。

特殊族群

肝功能不全

在一項投予單一劑量 tigecycline 的臨床試驗中，分別比較同年齡及體重的健康受試者（n=23）與輕微肝功能不全病人（Child-Pugh A，n=10）、中度肝功能不全病人（Child-Pugh B，n=10）及重度肝功能不全病人（Child-Pugh C，n=5）等族群間的藥物動力學差異。tigecycline 在輕度肝功能不全者與健康受試者的藥物動力學性質相仿；tigecycline 在中度肝功能不全的病人（Child-Pugh B）整體廓清率降低了 25%，半衰期則延長了 23%；重度肝功能不全的病人（Child-Pugh C）整體廓清率降低了 55%，半衰期則延長了 43%。於嚴重肝功能不全病人(Child-Pugh C)劑量調整是必須的[請參閱**特殊族群之使用(8.6)**及**用法用量(2.2)**]。

腎功能不全

在一項投予單一劑量 tigecycline 的臨床試驗中，分別比較了六位健康受試者與六位嚴重腎功能不全病人（creatinine clearance < 30 mL/min）、八位腎臟病末期病人（end stage renal disease；ESRD），其中 4 名於進行透析前 2 小時先投予 tigecycline，另外 4 名則在透析完成後 1 小時才投予 tigecycline。分析結果顯示健康受試者與所有腎臟病人的 tigecycline 藥物動力學性質無顯著的差異，且病人若進行血液透析也不會影響 tigecycline 的排泄情形。因此對於腎臟病人或進行血液透析的病人並不需要調整 TYGACIL 的劑量。

老人

單劑 100 mg 的 TYGACIL 在健康受試者中年輕人 (n=18) 與老人 (65~75 歲, n=15; 75 歲以上, n=13) 之間的藥物動力學性質並沒有顯著的差異, 因此成年病人使用 tigecycline 時, 不需因年齡不同而進行劑量調整[請參閱特殊族群之使用(8.5)]。

兒童

曾對最近自感染復原之 8-16 歲兒童病人進行試驗, 評估單劑 tigecycline 之安全性、耐受性及藥物動力學。施用劑量為 0.5、1、或 2 mg/kg。試驗顯示年齡 12-16 歲兒童 (n=16), 使用每日兩次 50 mg 的暴露量, 很可能與成人接受核准劑量療法的暴露量相當。年齡 8 至 11 歲兒童 (n=8) 的差異很大, 故仍需要額外的試驗才能決定適當劑量。

針對患有 cIAI、cSSSI、或 CABP 的 8-11 歲病人, 後續曾進行過一項 tigecycline 劑量探尋試驗。試驗中研究之 tigecycline 劑量為 0.75 mg/kg (n=17)、1 mg/kg (n=21) 及 1.25 mg/kg (n=20)。此試驗顯示, 8-11 歲兒童使用 1.2 mg/kg 劑量, 可達到與成人接受核准劑量療法相當的暴露量。

性別

在一項包括 38 位女性與 298 位男性受試者的臨床藥理學研究中, tigecycline 的平均廓清率 ($\pm$ SD) 並不受性別的影響 (女性為 20.7 ± 6.5 L/h, 男性為 22.8 ± 8.7 L/h)。因此不需因性別不同而調整 tigecycline 的劑量。

種族

在一項包括 73 位亞洲人、53 位黑人、15 位西班牙人、190 位白人及 3 位其他人種的 tigecycline 臨床藥理試驗中, tigecycline 的平均廓清率 ($\pm$ SD) 並不受會因受試者的種族不同而受到影響 (亞洲人為 28.8 ± 8.8 L/h, 黑人為 23.0 ± 7.8 L/h, 西班牙人為 24.3 ± 6.5 L/h, 白人為 22.1 ± 8.9 L/h, 其他人種為 25.0 ± 4.8 L/h)。因此不需因種族不同而調整 tigecycline 的劑量。

藥物交互作用研究

Digoxin

在 TYGACIL 的臨床藥物交互作用試驗中, 給予健康受試者 TYGACIL 的首次劑量為 100 mg, 維持劑量為 50 mg, 每 12 小時給藥一次, 同時給予口服 digoxin (首次劑量為 0.5 mg, 維持劑量為 0.25 mg, 每 24 小時給藥一次) 後, 則 digoxin 的最高血中濃度 (C_{max}) 會略為降低 13%, 但曲線下面積 (AUC) 與廓清率 (clearance) 則不受影響, 但並不會改變 digoxin 達穩定血中濃度時的心電圖藥效學性質; 此外, digoxin 也不會影響 tigecycline 的藥物動力學性質。故對於同時接受兩藥治療的病人, 並不需要因此而調整 digoxin 或 TYGACIL 的劑量。

Warfarin

給予健康受試者 TYGACIL 的首次劑量為 100 mg, 維持劑量為 50 mg, 每 12 小時給藥一次, 同時再給予單一劑量的 warfarin 25 mg, R-warfarin 與 S-warfarin 的廓清率

(clearance) 會分別降低 40%及 23%，血中的最高藥物濃度 (C_{max}) 因此而分別增加了 38%與 43%，曲線下面積 (AUC) 則分別增加 68%與 29%，但並不會顯著地影響 warfarin 的 INR 值；此外，warfarin 並不會影響 tigecycline 的藥物動力學性質。因此，若病人同時使用 warfarin 與 tigecycline 時，必須留意病人的凝血酶原時間的變化或監測其他與凝血現象相關指標的變化。

Tigecycline 的人類肝細胞微粒體 (microsome) 體外試驗中，tigecycline 並不會抑制這六種肝臟酵素 (P450 isoforms)：CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4 的代謝活性，因此 tigecycline 應該不會影響依賴這些酵素的藥物代謝情形；此外，因為 tigecycline 並不會在人體內被廣泛的代謝，因此其他會改變這些酵素活性的藥物也不會影響 tigecycline 的廓清率。

使用 Caco-2 細胞進行的體外試驗指出，tigecycline 不抑制 digoxin 的流動，顯示 tigecycline 並非 P-glycoprotein (P-gp) 的抑制劑。此一體外研究的資訊，與在前述體內藥物交互作用試驗中觀察到的 tigecycline 不影響 digoxin 廓清率之現象一致。

依據一項使用過量表現 P-glycoprotein(P-gp) 之細胞株進行的體外試驗顯示，tigecycline 是 P-gp 的受質。但透過 P-gp 所媒介的運輸作用，對於 tigecycline 在體內動向可能產生的影響程度仍然未知。併用 P-gp 抑制劑（例如 ketoconazole 或 cyclosporine）或 P-gp 誘導劑（例如 rifampicin）可能會影響 tigecycline 的藥物動力學性質。

12.4 微生物學性質

作用機制

Tigecycline 可以與細菌核糖體的 30S 單元體結合，抑制攜帶胺基酸分子的轉移核糖核酸 (amino-acyl tRNA) 進入細菌核糖體的 A 區域，進而抑制細菌合成氨基酸與蛋白質的能力。整體而言，tigecycline 被歸類於抑菌性藥劑；但 TYGACIL 已證實可對 *S. pneumoniae* 與 *L. pneumophila* 等分離菌株產生殺菌作用。

抗藥性

目前並沒有發現 tigecycline 會與其他抗生素發生交叉抗藥性 (cross resistance)。一般細菌對四環素類抗生素產生抗藥性的機制有二種，分別是四環素因故會被排放至細菌體外或細菌的核糖體具有自我保護機制，但這二種機制對 tigecycline 的作用影響較少。此外，對於可產生各種乙型內醯胺酶 (beta-lactamase，包括廣效性內醯胺酶)、菌體被藥物作用部位的變異、排出巨環類抗生素的幫浦、菌體內被藥物作用的酵素發生變異（例如 gyrase 或 topoisomerase）等細菌抗藥性機制也不會影響 tigecycline 的藥效。然而，某些會生成廣效性乙型內醯胺酶 (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) 的菌株可能會經由其他抗藥性機轉，產生對 tigecycline 的抗藥性。有些菌種 (如 *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex) 的 tigecycline 抗藥性和多重藥物抗藥性 (MDR) 排出幫浦有關。

與其他抗菌藥物的交互作用

在體外試驗中，並沒有發現 TIGECYCLINE 會與其他常見的抗生素產生拮抗作用。

抗菌活性

在許多體外試驗與臨床的感染病例中，已經證明 tigecycline 可抑制下列微生物中大多數菌株的生長[請參閱適應症(1)]。

革蘭氏陽性細菌

糞鏈球菌 *Enterococcus faecalis* (限對 vancomycin 具敏感性的菌株)

金黃色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* (對 methicillin 具敏感性及抗藥性的菌株)

無乳鏈球菌 *Streptococcus agalactiae*

咽峽炎鏈球菌群 *Streptococcus anginosus* group (包括咽峽炎鏈球菌、中間鏈球菌及星座鏈球菌)

肺炎鏈球菌 *Streptococcus pneumoniae* (僅對 penicillin 具敏感性的菌株)

釀膿球菌 *Streptococcus pyogenes*

革蘭氏陰性細菌

弗羅恩得氏桿菌 *Citrobacter freundii*

陰溝腸桿菌 *Enterobacter cloacae*

大腸桿菌 *Escherichia coli*

流感嗜血桿菌 *Haemophilus influenzae*

產酸克雷伯士菌 *Klebsiella oxytoca*

肺炎桿菌 *Klebsiella pneumoniae*

退伍軍人桿菌 *Legionella pneumophila*

厭氧性細菌

鬆脆類桿菌 *Bacteroides fragilis*

多形類桿菌 *Bacteroides thetaiotaomicron*

單形類桿菌 *Bacteroides uniformis*

普通類桿菌 *Bacteroides vulgatus*

產氣莢膜梭菌 *Clostridium perfringens*

微小消化鏈球菌 *Peptostreptococcus micros*

雖具備下列細菌之體外資料，但其臨床重要性仍未知。至少 90% 的下列細菌使用治療劑量下可達到體外最低抑菌濃度 (MIC)，且低於或等同 tigecycline 用於對抗類似菌種或微生物族群的敏感性區分點。但將 tigecycline 用於治療這些細菌所造成的臨床感染，藥效仍未經充分且有良好對照的臨床試驗證實。

革蘭氏陽性細菌

禽鏈球菌 *Enterococcus avium*

酪黃腸球菌 *Enterococcus casseliflavus*

糞鏈球菌 *Enterococcus faecalis* (對 vancomycin 具抗藥性的菌株)

糞渣鏈球菌 *Enterococcus faecium* (對 vancomycin 具敏感性及抗藥性的菌株)

雞鏈球菌 *Enterococcus gallinarum*

單核血球增多性李斯特氏菌 *Listeria monocytogenes*

表皮葡萄球菌 *Staphylococcus epidermidis* (包括對 methicillin 具敏感性及抗藥性的菌株)

溶血葡萄球菌 *Staphylococcus haemolyticus*

革蘭氏陰性細菌

鮑氏不動桿菌 *Acinetobacter baumannii**

水生產氣單胞菌 *Aeromonas hydrophila*

柯氏檸檬酸桿菌 *Citrobacter koseri*

產氣腸桿菌 *Enterobacter aerogenes*

流感嗜血桿菌 *Haemophilus influenzae* (對 ampicillin 具抗藥性的菌株)

副流感嗜血桿菌 *Haemophilus parainfluenzae*

多殺性巴氏桿菌 *Pasteurella multocida*

黏質沙雷氏桿菌 *Serratia marcescens*

嗜麥芽寡糖單胞菌 *Stenotrophomonas maltophilia*

厭氧性細菌

狄氏類桿菌 *Bacteroides distasonis*

卵形類桿菌 *Bacteroides ovatus*

鏈球菌屬 *Peptostreptococcus* spp.

卞淋單胞菌屬 *Porphyromonas* spp.

普雷沃菌屬 *Prevotella* spp.

其他細菌

膿腫分支桿菌 *Mycobacterium abscessus*

偶然分支桿菌 *Mycobacterium fortuitum*

*曾有在採用標準療程治療 *Acinetobacter* 感染症期間出現 tigecycline 抗藥性的報告。這種抗藥性似乎可歸因於一種 MDR 排出幫浦的機制。監視感染再發的情形對所有的感染病人都很重要，而對此類病例則建議更加提高監視的頻率。如果懷疑出現再發的現象，應取得血液及其他的檢體進行培養，觀察是否出現細菌。應針對所有的分離菌株進行鑑識，並檢測其對 tigecycline 及其他適當抗菌藥物的敏感性。

藥物敏感性試驗

有關本藥品經美國食品藥物管理局認可之藥物敏感性測試規範，以及相關測試方法及品質控制標準，請參閱 <https://www.fda.gov/STIC>。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致基因突變性、對生育能力的影響

尚未進行在動物存活期的相關試驗來評估 tigecycline 致癌的可能性。因為在一系列相關的研究中，並未發現有任何由 tigecycline 所誘發的基因突變或細胞分化複製的情形發生；體外試驗包括中國大頰鼠卵巢細胞 (CHO) 的染色體畸變分析試驗、CHO 細胞的基因誘導突變 (HGRPT 基因座) 分析試驗、小鼠淋巴瘤細胞基因誘導突變分析試驗，體內試驗則包括了微核分析試驗 (micronucleus assay) 等。此外，對大鼠投予相當

於人類每日建議劑量的曲線下面積（daily dose AUC）5 倍的 tigecycline 劑量時（在 12 mg/kg/day 之劑量下的曝藥量為 28 mcg·hr/mL），大鼠的交配與生殖能力並未受到影響，同時母鼠的卵巢週期與發情週期也沒有改變。

13.2 動物毒理學及(或)藥理學

分別給予大鼠及狗相當於人類每日劑量（以曲線下面積 AUC 估算）8 倍與 10 倍的 tigecycline 後（在 30 與 12 mg/kg/day 之劑量下所達到的 AUC 約為 50 及 60 mcg·hr/mL），在為期 2 週的動物實驗期間內，會因動物骨髓內的細胞數降低，而使紅血球、網狀紅血球、白血球與血小板的數目減少，且這種情形在給藥 2 週後即可回復正常。

14 臨床研究

14.1 複雜性皮膚及皮膚結構感染症

TYGACIL 在多個國家的不同醫學中心進行二項為期 5~14 天治療成人複雜性皮膚及皮膚結構感染症（complicated skin and skin structure infections；cSSSI）的隨機雙盲對照臨床試驗（編號第 1 號與第 2 號臨床試驗），比較 TYGACIL（首次劑量為 100 mg，維持劑量為 50 mg，每 12 小時靜脈輸注給藥一次）與 vancomycin（每 12 小時靜脈輸注給藥 1 g）/aztreonam（每 12 小時靜脈輸注給藥 2 g）的治療效果。參與臨床試驗的病人必須有複雜性的深層軟組織感染症狀，包括：傷口感染併發蜂窩性組織炎（範圍大於 10 cm，且需要進行外科手術引流或合併有其他潛在的疾病）、大範圍的膿瘍、感染性潰瘍或燙傷。主要療效指標為在療效評估期間（Test of cure visit）在臨床可評估群體（clinically evaluable；CE）與在臨床上意圖治療群體（clinical modified intent-to-treat；c-mITT）上之臨床治療率（clinical response）。（請見表 4）。依所感染的病原菌分類於療效檢測（TOC）所進行的治癒率評估報告請見表 5。

表 4. 為期 5~14 天的複雜性皮膚及皮膚結構感染症雙重目標臨床試驗的治癒率

	TYGACIL ^a n/N (%)	Vancomycin/Aztreonam ^b n/N (%)
編號第 1 號臨床試驗		
臨床上可評估群體（CE）	165/199 (82.9)	163/198 (82.3)
臨床上意圖治療群體（c-mITT）	209/277 (75.5)	200/260 (76.9)
編號第 2 號臨床試驗		
臨床上可評估群體（CE）	200/223 (89.7)	201/213 (94.4)
臨床上意圖治療群體（c-mITT）	220/261 (84.3)	225/259 (86.9)

^a 首次劑量為 100 mg，維持劑量為 50 mg，每 12 小時給藥一次。

^b Vancomycin（每 12 小時靜脈輸注給藥 1 g）/Aztreonam（每 12 小時靜脈輸注給藥 2 g）。

表 5. 依感染病原菌進行分類，評估對複雜性皮膚及皮膚結構感染症的臨床治癒率^a

感染之病原菌	TYGACIL n/N (%)	Vancomycin/Aztreonam n/N (%)
大腸桿菌 <i>Escherichia coli</i>	29/36 (80.6)	26/30 (86.7)

陰溝腸桿菌 <i>Enterobacter cloacae</i>	10/12 (83.3)	15/15 (100)
糞鏈球菌 <i>Enterococcus faecalis</i> (限對 vancomycin 具敏感性的菌株)	15/21 (71.4)	19/24 (79.2)
肺炎桿菌 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	12/14 (85.7)	15/16 (93.8)
Methicillin 具敏感性 金黃色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	124/137 (90.5)	113/120 (94.2)
Methicillin 具抗藥性 金黃色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	79/95 (83.2)	46/57 (80.7)
無乳鏈球菌 <i>Streptococcus agalactiae</i>	8/8 (100)	11/14 (78.6)
咽峽炎鏈球菌群 <i>Streptococcus anginosus</i> grp. ^b	17/21 (81.0)	9/10 (90.0)
釀膿球菌 <i>Streptococcus pyogenes</i>	31/32 (96.9)	24/27 (88.9)
鬆脆類桿菌 <i>Bacteroides fragilis</i>	7/9 (77.8)	4/5 (80.0)

^a 二項複雜性皮膚及皮膚結構感染症的雙重目標試驗和兩項第三期抗病原菌之試驗。

^b 包括咽峽炎鏈球菌 (*Streptococcus anginosus*)、中間鏈球菌 (*Streptococcus intermedius*) 及星座鏈球菌 (*Streptococcus constellatus*) 等菌。

14.2 複雜性腹腔內感染症

TYGACIL 在多個國家的不同醫學中心進行二項為期 5~14 天治療成人複雜性腹腔內感染症 (complicated intra-abdominal infections cIAI) 的隨機雙盲對照臨床試驗 (編號第 1 號臨床試驗與第 2 號臨床試驗)，比較 TYGACIL (首次劑量為 100 mg，維持劑量為 50 mg，每 12 小時靜脈輸注給藥一次) 與 imipenem/cilastatin (每 6 小時靜脈輸注給藥各 500 mg) 的治療效果。參與臨床試驗的病人必須有複雜性的腹腔感染症狀，包括：盲腸炎、膽囊炎、憩室炎、胃/十二指腸穿孔、腹腔內膿瘍、小腸穿孔或腹膜炎等。主要療效指標為在療效評估期間 (Test of cure visit) 在微生物學上可評估群體 (Microbiologically modified intent-to-treat; mITT) 上之臨床治療率 (clinical response) (請見表 6)。依所感染的病原菌分類於療效檢測 (TOC) 所進行的治癒率評估報告請見表 7。

表 6. 為期 5~14 天的複雜性腹腔內感染症雙重目標臨床試驗的治癒率

	TYGACIL ^a n/N (%)	Imipenem/Cilastatin ^b n/N (%)
編號第 1 號臨床試驗		
微生物學上評估群體 (ME)	199/247 (80.6)	210/255 (82.4)
微生物學上意圖治療群體 (m-mITT)	227/309 (73.5)	244/312 (78.2)
編號第 2 號臨床試驗		
微生物學上評估群體 (ME)	242/265 (91.3)	232/258 (89.9)
微生物學上意圖治療群體 (m-	279/322 (86.6)	270/319 (84.6)

mITT)

^a 首次劑量為 100 mg，維持劑量為 50 mg，每 12 小時給藥一次。

^b Imipenem/Cilastatin (每 6 小時各 500 mg)。

表 7. 依感染病原菌進行分類，評估對複雜性腹腔內感染症的臨床治癒率 ^a

感染之病原菌	TYGACIL n/N (%)	Imipenem/Cilastatin n/N (%)
弗羅恩得氏桿菌 <i>Citrobacter freundii</i>	12/16 (75.0)	3/4 (75.0)
陰溝腸桿菌 <i>Enterobacter cloacae</i>	15/17 (88.2)	16/17 (94.1)
大腸桿菌 <i>Escherichia coli</i>	284/336 (84.5)	297/342 (86.8)
產酸克雷伯士菌 <i>Klebsiella oxytoca</i>	19/20 (95.0)	17/19 (89.5)
肺炎桿菌 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	42/47 (89.4)	46/53 (86.8)
糞鏈球菌 <i>Enterococcus faecalis</i>	29/38 (76.3)	35/47 (74.5)
對 methicillin 具敏感性的菌株 金黃色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	26/28 (92.9)	22/24 (91.7)
對 methicillin 具抗藥性的菌株 金黃色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	16/18 (88.9)	1/3 (33.3)
咽峽炎鏈球菌群 <i>Streptococcus anginosus</i> grp. ^b	101/119 (84.9)	60/79 (75.9)
鬆脆類桿菌 <i>Bacteroides fragilis</i>	68/88 (77.3)	59/73 (80.8)
多形類桿菌 <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	36/41 (87.8)	31/36 (86.1)
單形類桿菌 <i>Bacteroides uniformis</i>	12/17 (70.6)	14/16 (87.5)
普通類桿菌 <i>Bacteroides vulgatus</i>	14/16 (87.5)	4/6 (66.7)
產氣莢膜梭菌 <i>Clostridium perfringens</i>	18/19 (94.7)	20/22 (90.9)
微小消化鏈球菌 <i>Peptostreptococcus micros</i>	13/17 (76.5)	8/11 (72.7)

^a 二項複雜性腹腔內感染症的雙重目標臨床試驗。

^b 包括咽峽炎鏈球菌 (*Streptococcus anginosus*)、中間鏈球菌 (*Streptococcus intermedius*) 及星座鏈球菌 (*Streptococcus constellatus*)。

14.3 社區感染性肺炎

Tygacil 在多個國家的不同醫學中心進行二項隨機、雙盲、活性對照用於治療成人社區感染性肺炎 community-acquired pneumonia (CAP) 試驗(試驗編號第 1 及第 2 號試驗)。此兩試驗以 TYGACIL (首次劑量為 100 mg，維持劑量為 50 mg，每 12 小時靜脈輸注給藥一次) 和 levofloxacin (每 12 小時或 24 小時靜脈輸注 500 mg)。在試驗編號第 1 號試驗中，可允許在靜脈輸注治療三天之後，於兩治療組可轉換成口服每天 levofloxacin 500 mg 治療。全程治療為 7~14 天。患有社區感染性肺炎病人若需住院及靜脈輸注治

療則接納入此試驗中。主要療效指標為在療效評估期間（Test of cure visit）在臨床可評估群體（clinically evaluable；CE）與在臨床上意圖治療群體（clinical modified intent-to-treat；c-mITT）上之臨床治療率（clinical response）。（請見表 8）。依所感染的病原菌分類於療效檢測（TOC）所進行的治癒率評估報告請見表 9。

表 8. 為期 7 ~ 14 天的社區感染性肺炎雙重目標兩個臨床試驗的治癒率

	TYGACIL ^a n/N (%)	Levofloxacin ^b n/N (%)	95% CI ^c
編號第 1 號試驗 ^d			
臨床可評估群體(CE)	125/138 (90.6)	136/156 (87.2)	(-4.4, 11.2)
臨床上意圖治療群體(c-mITT)	149/191 (78)	158/203 (77.8)	(-8.5, 8.9)
編號第 2 號試驗			
臨床可評估群體(CE)	128/144 (88.9)	116/136 (85.3)	(-5.0, 12.2)
臨床上意圖治療群體(c-mITT)	170/203 (83.7)	163/200 (81.5)	(-5.6, 10.1)

^a 首次劑量為 100 mg，維持劑量為 50 mg，每 12 小時給藥一次。

^b Levofloxacin (每 12 或 24 小時各 500 mg)。

^c 95%信賴區間於治療差異。

^d 編號第 1 號試驗可允許轉換成口服每天 500mg levofloxacin 在至少三天的靜脈輸注治療後。

表 9. 依感染病原菌進行分類，評估對社區感染性肺炎的臨床治癒率^a

感染之病原菌	TYGACIL n/N (%)	Levofloxacin n/N (%)
流感嗜血桿菌 <i>Haemophilus influenzae</i>	14/17 (82.4)	13/16 (81.3)
退伍軍人桿菌 <i>Legionella pneumophila</i>	10/10 (100.0)	6/6 (100.0)
肺炎鏈球菌 <i>Streptococcus pneumoniae</i> (僅限於對 penicilin 有感受性之菌株) ^b	44/46 (95.7)	39/44 (88.6)

^a 兩個社區感染性肺炎臨床試驗 Two CABP studies。

^b 包涵同時患有菌血症之病人[TYGACIL 與 levofloxacin 的治癒率分別為 20/22 (90.9%) 和 13/18 (72.2%)]。

為了同時評估 TYGACIL 的治療效果，以 post-hoc analysis 分析患有社區感染性肺炎且有較高死亡危險因子之病人，以支持其有抗病菌之治療效果。若在社區感染性肺炎病人併同下列因子任一者則屬於死亡高危險群：

- 年紀超過 50 歲
- PSI 分數大於三
- 因肺炎鏈球菌感染之菌血症

下列分析結果呈現於表格 10 中，其中年紀超過 50 歲為高危險群中之最常見危險因子。

表 10. 依 Post-hoc 方法依死亡率風險分析 社區感染性肺炎之臨床治療率^a

	TYGACIL n/N (%)	Levofloxacin n/N (%)	95% CI ^b
編號第 1 號試驗 ^c			
臨床可評估群體(CE)			
高危險群			
是	93/103 (90.3)	84/102 (82.4)	(-2.3, 18.2)
否	32/35 (91.4)	52/54 (96.3)	(-20.8, 7.1)
臨床上意圖治療群體(c-mITT)			
高危險群			
是	111/142 (78.2)	100/134 (74.6)	(-6.9, 14)
否	38/49 (77.6)	58/69 (84.1)	(-22.8, 8.7)
編號第 2 號試驗			
臨床可評估群體(CE)			
高危險群			
是	95/107 (88.8)	68/85 (80)	(-2.2, 20.3)
否	33/37 (89.2)	48/51 (94.1)	(-21.1, 8.6)
臨床上意圖治療群體(c-mITT)			
高危險群			
是	112/134 (83.6)	93/120 (77.5)	(-4.2, 16.4)
否	58/69 (84.1)	70/80 (87.5)	(-16.2, 8.8)

^a 有較高死亡風險病人包含下列風險因子：大於 50 歲，PSI score (Pneumonia Severity Index) ≥ 3，因肺炎鏈球菌而感染之菌血症。

^b 以 95%信賴區間來看治療差異。

^c 編號第 1 號試驗可允許轉換成口服每天 500mg levofloxacin 在至少三天的靜脈輸注治療後。

16 包裝/貯存與操作

每一 TYGACIL (tigecycline) 注射劑的 5 mL 玻璃注射小瓶內含 50 mg 的 tigecycline 凍晶。

包裝：每盒 100 支以下注射小瓶

尚未調劑的 TYGACIL 需保存於 20°C 至 25°C (68°F 至 77°F) 的環境下，短程運輸過程可容忍的溫度範圍為 15°C 至 30°C (59°F 至 86°F) (請參照 USP 有關室溫的規定)。保存期限請詳見外盒標示。調劑好並加入靜脈輸注溶液袋後，在室溫 (不超過 25°C/77°F) 的保存期限為 24 小時內 (6 小時存於藥瓶內，剩餘的時間存於靜脈輸注溶液袋中) [請參閱用法用量(2.4)]。

17 病人衛教資訊

牙齒變色和抑制骨骼生長

告知孕婦，在懷孕第二孕期和第三孕期使用 TYGACIL 可能會導致乳牙永久性變色和可逆的骨骼生長抑制作用[請參閱警告和注意事項(5.7, 5.8)和特定族群之使用(8.1, 8.4)]。

哺乳

告知哺乳婦女由於缺乏有關延長母乳哺餵時間影響的資料，以及具有牙齒變色和抑制骨骼生長的風險，在接受 TYGACIL 治療期間請勿哺乳超過 3 週。哺乳婦女也可以考慮在接受 tigecycline 期間和最後一劑後 9 天，透過抽出和丟棄乳汁來減少嬰兒 tigecycline 暴露[請參閱**特定族群之使用(8.2)**]。

腹瀉

建議病人、其家屬或照護者，使用抗生素（包括 TYGACIL）後出現腹瀉是一個常見的問題，有時或許會發生頻繁水便或血便，這可能是更嚴重的腸道感染徵兆。如果發生嚴重的水便或血便，請建議病人聯絡其健康照護提供者[請參閱**警語和注意事項(5.9)**]。

產生抗藥性

必須告訴病人 TYGACIL 及其他所有的抗生素只能用於治療細菌性感染的疾病。他們並不能治療由病毒所引起的感染性疾病（例如感冒）。當 TYGACIL 用於治療細菌性感染的疾病時，初期可能會減輕病人的不適，但這類藥物仍需遵循醫師指示才可使用。漏服藥物或擅自中止療程都可能導致（1）延遲抗生素發揮療效的時程（2）增加病菌產生抗藥性的風險，並導致 TYGACIL 或其他抗生素在後續療程中無法發揮預期的療效。

版本: USPI 202007-3

製 造 廠：Wyeth Lederle S.R.L.

廠 址：Via Franco Gorgone, Zona Industriale, 95100 Catania (CT), Italy

藥 商：美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司

地 址：台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓