

核准日期:

修改日期:

注射用两性霉素B脂质体说明书

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: 注射用两性霉素 B 脂质体

英文名称: Amphotericin B Liposome for Injection

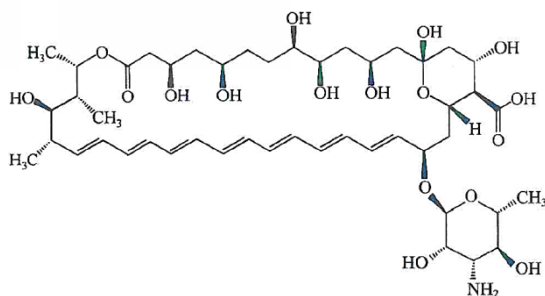
汉语拼音: Zhusheyong Liangxingmeisu B Zhizhiti

【成份】

本品活性成份为两性霉素 B。

化学名称: [1R-(1R*,3S*,5R*,6R*,9R*,11R*,15S*,16R*,17R*,18S*,19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E,33R*,35S*,36R*,37S*)]-33-[(3-氨基-3,6-二脱氧-β-D-吡喃甘露糖基) 氧]-1,3,5,6,9,11,17,37-八羟基-15,16,18-三甲基-13-氧代-14,39-二氧双环[33.3.1]三十九烷-19,21,23,25,27,29,31-七烯-36-羧酸

化学结构式:



分子式: $C_{47}H_{73}NO_{17}$

分子量: 924.09

辅料: 氢化大豆磷脂酰胆碱、胆固醇、二硬脂酰磷脂酰甘油钠、DL-α-生育酚、蔗糖、六水合琥珀酸二钠、盐酸、氢氧化钠

【性状】

本品为黄色或淡黄色冻干粉饼或粉末, 复溶后呈半透明黄色分散液, 无明显污染或团聚体。

【适应症】

本品适用于成人和 1 个月至 18 岁的儿童:

- 治疗敏感真菌引起的系统性真菌感染，如隐球菌病、北美芽生菌病、播散性念珠菌病、球孢子菌病、曲霉病、组织胞浆菌病、毛霉菌病，也用于治疗美洲粘膜皮肤利什曼病。

- 治疗不明原因发热且高度提示存在系统性真菌感染的中性粒细胞减少症患者。在开始本品治疗前，应尽可能排除常见病毒、寄生虫或分枝杆菌感染导致不明原因发热的可能。

- 免疫功能正常的成人和儿童内脏利什曼病患者的主要治疗药物。也可作为免疫功能受损（如人类免疫缺陷病毒[HIV]阳性）的内脏利什曼病患者的主要治疗药物，但初次清除寄生虫后的复发率很高（参见【临床试验】）。

仅皮肤或血清学检测结果呈阳性而临床表现不明显的真菌疾病，不应使用本品治疗。

【规格】

50 mg（5 万单位）

【用法用量】

不同两性霉素产品在药效学、药代动力学和给药剂量方面不具有等效性，本品不能与其他两性霉素产品互换使用。

成人患者

必须根据每位患者的具体情况调整给药剂量。

1.治疗系统性真菌感染

通常初始治疗的剂量为1.0 mg/kg/天，根据需要逐步增加剂量至3.0 mg/kg/天。典型的累积剂量为：3至4周内1.0-3.0g。

毛霉菌病：初始治疗剂量为5 mg/kg，每日一次。治疗持续时间应根据个体确定。临床实践中通常使用长达56天的疗程。在有深部感染、长期化疗或中性粒细胞减少症患者中，可能需要更长的治疗持续时间。

大于5 mg/kg的剂量已经用于临床试验和临床实践中。使用这种高剂量治疗毛霉菌病的安全性和有效性数据有限，因此，应该进行个体化的获益/风险评估，确定较高剂量治疗的潜在获益是否大于已知的毒性增加风险（参见【注意事项】）。

2.治疗中性粒细胞减少症患者的不明原因发热

初始治疗剂量为1.0 mg/kg/天，如果有指征可将剂量增加至3 mg/kg/天。

3.治疗内脏利什曼病

可使用1.0-1.5 mg/kg/天的剂量持续给药21天，或者以3.0 mg/kg/天的剂量持续给药10天。在免疫功能受损患者（如HIV阳性）中，可使用1.0至1.5 mg/kg/天的剂量持续给药21天，由于存在复发风险，可能需要维持治疗或再诱导治疗。

儿童人群

在儿童患者中，使用本品已成功治疗系统性真菌感染和不明原因发热，没有报告

特殊的不良事件。在 1 个月至 18 岁儿童患者中开展了临床研究，儿童使用剂量应按照与成人相同的每 kg 体重进行计算。尚未确定 1 个月以下婴儿使用本品治疗的安全性和有效性。

老年人群

无需改变剂量或给药频率。

肾功能损害

在临床试验中，有肾功能损害患者使用本品 1-5 mg/kg/天的经验，肾功能损害患者无需调整剂量或给药频率（参见【注意事项】）。

肝功能损害

尚无为肝功能损害患者提供给药建议的数据（参见【注意事项】）。

给药方法

应缓慢输注测试剂量 (1 mg) 10 分钟，随后仔细观察患者 30 分钟。

本品应静脉输注给药，输注时长为 30-60 分钟。剂量大于 5 mg/kg/天时，推荐的静脉输注时长为 2 小时（参见【注意事项】）。推荐的静脉输注浓度为 0.20 mg/mL 至 2.00 mg/mL（参见【注意事项】）。

有关在给药前复溶和稀释本品的详细说明，请参见如下信息。

本品必须用不含杀菌剂的无菌注射用水复溶，只能使用浓度为 5%、10%或 20%的输注用葡萄糖溶液进行稀释。如使用上述建议溶液以外的其它溶液或是有杀菌剂（如苯甲醇）存在时，药液中的本品可能导致出现沉淀。

本品与生理盐水不相容，不要使用生理盐水进行复溶或稀释，也不要使用已经输注过盐水的静脉输液导管进行给药。如果通过正在使用的输液管，在给药前用浓度为 5%、10%或 20%的输注用葡萄糖溶液冲洗输液管。如不能冲洗，应该使用单独的静脉输液导管给予本品。

不得将本品与其他药物或电解质混合。

因为本品及其复溶的溶液、稀释溶液中均不含有防腐剂或杀菌剂，所以配置药液时必须始终严格无菌操作。

本品 50mg 装小瓶复溶和稀释的制备过程

1. 每瓶（50 mg）加入 12mL 上述无菌注射用水，以制备浓度为 4 mg/mL 两性霉素 B 浓溶液；
2. 加入无菌注射用水后，立即充分震荡小瓶 30 秒使本品完全分散。复溶浓溶液为半透明黄色分散液。目测瓶中是否有颗粒物质，继续摇动直至完全分散。如果有异物的沉淀现象请勿使用。
3. 根据最终静脉输注液浓度计算出需要进一步稀释的两性霉素 B 复溶浓溶液的体积（可参照表 1）。
4. 静脉输注液可通过用浓度为 5%、10%或 20%的输注用葡萄糖溶液稀释复溶浓溶液获得。按照体积比使用的葡萄糖溶液的体积可为复溶浓溶液体积的 1 倍至 19 倍，最终输注液浓度应在推荐范围 0.20 mg/mL 至 2.00 mg/mL 之内（可参照表 1）。

5. 用无菌注射器抽取上述已计算得出的复溶浓溶液体积，使用本品随附 5 微米孔径的一次性使用配药用过滤器，确保将注满复溶浓溶液的注射器和滤器的内鲁尔接头拧紧在一起，将复溶浓溶液注入已装正确容量的浓度为 5%、10% 或 20% 输注用葡萄糖溶液的无菌容器中用于制备完成输注液。

精密过滤输液器可以用于本品的静脉输注，但是在线过滤器平均孔径不得小于 1.0 微米。

本品输注液的制备（以剂量为 3mg/kg/天为例）

表 1 列举了用 5% 的输注用葡萄糖溶液制备本品剂量 3mg/kg/天输注液的计算方法。需要注意的是，表 1 仅适用于 3mg/kg/天的剂量，医生也可能为患者处方其它剂量，对于不是 3mg/kg/天的其它剂量需要进行相应的计算，不能直接使用下表。

表 1. 用浓度为5%的输注葡萄糖溶液制备本品剂量3mg/kg/天输注液

患者 体重 (kg)	患者所需 的本品量 （待抽取 供进一步 稀释 (mg)	制备该 剂量所 需的药 瓶数量 (瓶) *	待抽取以 供进一步 稀释的复 溶浓溶液 容积 (mL) *	制备最终浓度为 0.2mg/mL剂量 (1:20稀释)		制备最终浓度为 2.0mg/mL剂量 (1:2稀释)	
				所需5% 葡萄糖 的容积 (mL)	总容积 (mL; 复溶浓溶 液 + 5% 葡萄糖溶 液)	所需5% 葡萄糖 的容积 (mL)	总容积 (mL; 复溶浓 溶液 + 5%葡萄 糖溶 液)
				注：此 列葡萄 糖溶液 的体积 为复溶 浓溶液 体积的 19倍		注：此 列葡萄 糖溶液 的体积 为复溶 浓溶液 体积的 1倍	
10	30	1	7.5	142.5	150	7.5	15
25	75	2	18.75	356.25	375	18.75	37.5
40	120	3	30	570	600	30	60
55	165	4	41.25	783.75	825	41.25	82.5
70	210	5	52.5	997.5	1050	52.5	105
85	255	6	63.75	1211.25	1275	63.75	127.5

*制备过程中，可能不需要用到所取药瓶内全部的内容物。

**每瓶（50 mg）加入12mL无菌注射用水，复溶后两性霉素溶液浓度为4 mg/mL。

制备的药液仅供一次性使用。未用完的药液必须丢弃。

本品复溶后溶液的保存时间

本品是单剂量无防腐无菌的冻干粉。从微生物学角度考虑，本品在复溶稀释后，应立即使用。如不立即使用，使用者需保证使用之前的保存时间和条件，除非是在受控且验证的无菌环境下复溶和稀释，通常保存在 2-8°C 下不超过 24 小时。

如果是在受控且验证的无菌环境下进行复溶稀释，如下信息可用于确定保存时间：

以下保存条件的化学和物理稳定性已通过验证：

玻璃瓶：在 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 下环境光源下 24 小时。

玻璃瓶：在 $2 - 8^\circ\text{C}$ 下最长为 7 天。

聚丙烯注射器：在 $2 - 8^\circ\text{C}$ 下最长为 7 天。

禁止冷冻。

本品用无菌注射用水复溶且用输注葡萄糖溶液进一步稀释后的保存时间

使用输注葡萄糖溶液作为稀释介质储存于 PVC 或聚烯烃输液袋中，表 2 所列保存条件的物理和化学稳定性已通过验证。

表 2. 本品使用注射用水复溶后并在葡萄糖溶液中进一步稀释后的稳定性

稀释液	稀释比例	两性霉素 B 的 浓度 (mg/mL)	2 - 8°C 条件下 最长储存时间	25 ± 2°C 条件 下最长储存时 间
注： 复溶浓溶液体 积：（复溶浓 溶液+5%葡萄 糖溶液）体积				
5%葡萄糖	1:2	2.0	7 天	48 小时
	1:8	0.5	7 天	48 小时
	1:20	0.2	4 天	24 小时
10%葡萄糖	1:2	2.0	48 小时	72 小时
20%葡萄糖	1:2	2.0	48 小时	72 小时

【不良反应】

不良反应总结

根据临床试验数据和上市后经验，以下为与本品有关的不良反应。基于汇总临床试验结果（688 名使用本品治疗患者）分析了频率；上市后经验确定的不良反应发生频率不详。下文使用 MedDRA 按系统器官分类列出了不良反应，并按频率分类。

频率的定义为：

十分常见 ($\geq 1/10$)

常见 ($\geq 1/100$ 但 $< 1/10$)

偶见 ($\geq 1/1,000$ 但 $< 1/100$)

十分罕见 ($< 1/10,000$)

不详 (无法根据现有数据估计)

在各频率分组内，按严重性的降序列出了不良反应。

血液及淋巴系统疾病

偶见：血小板减少症

不详：贫血

免疫系统疾病

偶见：类过敏性反应

不详：过敏性反应、超敏反应

代谢及营养疾病

十分常见：低钾血症

常见：低钠血症、低钙血症、低镁血症、高血糖症

神经系统疾病

常见：头痛

偶见：惊厥

心脏疾病

常见：心动过速

不详：心搏骤停、心律不齐

血管疾病

常见：低血压、血管舒张、潮红

呼吸、胸部及纵隔疾病

常见：呼吸困难

偶见：支气管痉挛

胃肠道疾病

十分常见：恶心、呕吐

常见：腹泻、腹痛

肝胆疾病

常见：肝脏功能检查异常、高胆红素血症、碱性磷酸酶升高

皮肤和皮下组织疾病

常见：皮疹

不详：血管神经性水肿

肌肉骨骼和结缔组织疾病

常见：背痛

不详：横纹肌溶解（与低钾血症相关）、骨骼肌肉疼痛（描述为关节痛或骨痛）

肾脏及泌尿系统疾病

常见：肌酐升高、血尿素氮升高

不详：肾衰竭、肾功能不全

全身性疾病和用药部位状况

十分常见：寒颤、发热

常见：胸痛

偶见：静脉炎

特定不良反应说明

输注相关反应

预计在本品给药期间最常见的输注相关反应是发热和寒战/寒颤。较少发生的输注相关反应可能包括以下一种或多种症状：胸闷或疼痛、呼吸困难、支气管痉挛、潮红、心动过速、低血压和骨骼肌肉疼痛（主诉为关节痛、背痛或骨痛）。此类症状在停止输注后迅速消退，且在每次后续给药时或使用较慢的输注速率（超过 2 小时）时可能不会发生。

此外，通过预先用药也可以预防输注相关反应。但是，如果发生重度输注相关反应可能需要永久停用本品（参见【注意事项】）。

在两项双盲、对照研究中，与应用普通两性霉素 B 或两性霉素 B 脂质复合物治疗患者相比，应用本品治疗患者的输注相关反应发生率显著降低。

在比较本品与普通两性霉素 B 治疗的 1000 多例患者的随机对照临床试验的汇总研究数据中，与普通两性霉素 B 治疗的患者相比，应用本品治疗患者报告的不良反应严重程度和频率均显著降低。

肾脏影响

大多数静脉给予普通两性霉素 B 患者会产生一定程度的肾毒性。在两项双盲研究中应用本品治疗时的肾毒性发生率（通过血清肌酐升高至基线测量结果的 2.0 倍进行衡量）约为应用普通两性霉素 B 或两性霉素 B 脂质复合物治疗时所报告发生率的一半。

对磷生化分析的干扰

使用 PHOSm 含量检测法（例如，使用 Beckman Coulter 分析仪，包括 Synchron LX20）分析应用本品治疗患者的样本时，可能发生血清磷酸盐假性升高。这一分析检测方法是拟用于定量测定人血清、血浆或尿液样本中的无机磷。

疑似不良反应的报告

药品批准后，报告疑似不良反应对持续监测药品的获益/风险平衡非常重要。在中国，医疗保健专业人员需通过国家报告系统报告所有的疑似不良反应。

【禁忌】

禁用于对本品活性成份或任何辅料有超敏反应的患者，除非医生认为该患者患有必须治疗的、危及生命的且仅本品可以治疗的疾病。

本品含豆油。如果您对花生或大豆过敏，请勿使用本品。

【注意事项】

过敏性反应和类过敏性反应

已有与本品输注相关的过敏性反应和类过敏性反应的报告。为检测特应的过敏性反应并在发生反应时最大程度减少剂量，开始用药时应先给予测试剂量。如果发生严重过敏性/类过敏性反应，应立即停止输注，且患者不得再次给予本品输注。

输注相关反应

使用两性霉素 B 产品（包括本品）治疗期间可能发生其他严重输注相关反应（参见【不良反应】）。虽然输注相关反应通常不严重，但应考虑对应用本品治疗患者采取预防措施，预防或治疗此类反应。已有报告指出，采用较低输注速度（超过 2 小时）给药或使用常规剂量的苯海拉明、扑热息痛、哌替啶和/或氢化可的松可以预防或治疗此类反应。

肾脏影响

已证明本品的毒性远低于普通两性霉素 B；尤其在肾毒性方面，但仍有可能发生不良反应，包括肾脏不良反应。

在比较本品 3 mg/kg 每日一次相对于更高剂量（5、6 或 10 mg/kg 每日一次）的研究中，观察到高剂量组中血浆肌酐升高、低钾血症和低镁血症发生率显著增加。

应对血清电解质（尤其是钾和镁）以及肾、肝、造血功能进行定期实验室评估。这在合用肾毒性药物的患者中尤为重要（参见【药物相互作用】）。由于存在低钾血症风险，应用本品治疗过程中可能需要适当补钾。如果出现有临床意义的肾功能下降或其他参数恶化，则应考虑减少剂量、中断给药或停止治疗。

肺影响

有报告显示，在白细胞输注期间或输注后较短时间患者接受两性霉素 B（以脱氧胆酸钠复合物的形式）给药出现了急性肺毒性。建议两种物质输注间隔时间尽可能地延长，并应监测肺功能。

糖尿病患者

应注意，本品每瓶约含 900 mg 蔗糖。

肾脏透析患者

已有数据表明，接受血液透析或滤过操作的患者无需调整剂量，但是，在进行此类治疗操作期间应避免应用本品。

患有果糖不耐受、葡萄糖-半乳糖吸收不良或蔗糖酶-异麦芽糖酶不足等罕见遗传病患者不应使用本品。

本药品每瓶含钠小于 1 mmol (23 mg)，即基本上“无钠”。

对驾驶和操作机械能力的影响

尚未研究对驾驶和操作机械能力的影响。上述本品的某些不良反应可能会影响驾驶和操作机械的能力。

配伍禁忌

除【用法用量】中规定的方法外，本品不得与其他药品混合。

本品与盐水溶液不相容，不能与其他药物或电解质混合。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

生育力：根据大鼠和兔的致畸性研究结论，在这些动物中本品没有致畸可能性。

妊娠：尚未确定本品在妊娠女性中的安全性。仅当潜在获益大于对母亲和胎儿的潜在风险时，才可在妊娠期间使用本品。

曾使用普通两性霉素 B 成功治疗了妊娠女性的全身性真菌感染，对胎儿无明显影响，但所报告的病例数不足以得出任何关于本品妊娠安全性的结论。

哺乳

尚不清楚本品是否会分泌到人乳汁中。关于在接受本品期间是否可进行母乳喂养的问题，应考虑到幼儿的潜在风险、母乳喂养的益处，以及应用本品治疗对母亲的益处。

【儿童用药】

儿童患者中本品药效学特征与成人患者一致。在 1 个月至 18 岁儿童患者中开展了临床研究。与成人相同，儿童也应按照每 Kg 体重计算剂量。尚未确定本品在不满 1 个月婴儿中的安全性和疗效（参见【用法用量】）。

【老年用药】

无需改变剂量或给药频率。与大多数其他药物一样，应对接受本品的老年患者进行仔细监测。

【药物相互作用】

尚未对本品进行特定的相互作用研究。但是，已知以下药物可能与两性霉素 B 产生相互作用，并且可能与本品产生相互作用：

肾毒性药物

本品与其他肾毒性药物（例如，环孢霉素、氨基糖苷和戊烷脒）同时给药可能增加某些患者出现药物诱发的肾毒性。但是，在合用环孢霉素和/或氨基糖苷患者中应用本品治疗患者的肾毒性发生率显著低于应用两性霉素 B 治疗患者。

在合用本品与肾毒性药物的患者中，建议定期监测肾功能。

皮质类固醇、促肾上腺皮质激素（ACTH）和利尿剂

合用皮质类固醇、ACTH 和利尿剂（环和噻嗪类）时可能加重低钾血症。

毛地黄糖苷

本品诱发的低钾血症可能加重洋地黄毒性。

骨骼肌肉松弛药

本品诱发的低钾血症可能增强骨骼肌肉松弛药（例如筒箭毒碱）的箭毒样效应。

抗真菌药

合用氟胞嘧啶时可能增加氟胞嘧啶细胞摄取和/或抑制肾排泄，增加其毒性。两性霉素 B 和咪唑类联用的体外和体内动物研究表明，咪唑类可诱导真菌对两性霉素 B 的抗性。应慎用联合治疗，特别是免疫受损患者。

抗肿瘤药

与合用抗肿瘤药时有增加肾毒性、支气管痉挛和低血压的可能性。应谨慎合用抗肿瘤药物。

白细胞输注

在白细胞输注期间或输注后短时间两性霉素 B（以脱氧胆酸钠复合物的形式）治疗患者曾报告了急性肺毒性。建议尽可能延长给予两种物质的间隔时间，并应监测肺功能。

【药物过量】

尚未观察到因本品急性用药过量引起的毒性。

如果发生用药过量，请立即停药。仔细监测临床状态，包括肾功能、肝功能、血清电解质和血液学指标。血液透析或腹膜透析可能不影响本品的消除。

【临床药理】

根据两性霉素 B 的总血浆浓度，在有发热性中性粒细胞减少症患者和骨髓移植患者（本品输注剂量 1.0 至 7.5 mg/kg/天输注持续 1 小时，给药持续时间为 3 至 20 天）中，评估了本品的药代动力学特征。本品的药代动力学特征与文献中报告的普通两性霉素 B 药代动力学特征有显著差异，本品给药后两性霉素 B 血浆浓度（C_{max}）和

暴露量（AUC₀₋₂₄）高于普通两性霉素 B。

本品首次和末次给药后药代动力学参数（平均值 ± 标准偏差）范围为：

C _{max} ：	7.3 µg/mL (± 3.8) 至 83.7 µg/mL (± 43.0)
T _{1/2} ：	6.3 h (± 2.0) 至 10.7 h (± 6.4)
AUC ₀₋₂₄ ：	27 µg.h/mL (± 14) 至 555 µg.h/mL (± 311)
清除率 (Cl)：	11 mL/h/kg (± 6) 至 51 mL/h/kg (± 44)
分布容积 (V _{ss})：	0.10 L/kg (± 0.07) 至 0.44 L/kg (± 0.27)

药代动力学最低值和最高值不一定分别来自最低和最高剂量。本品给药后迅速达到稳态（通常在给药 4 天内）。

吸收

首次给药后的本品药代动力学呈非线性，因此血清中本品浓度增加比例大于剂量增加比例。

认为这种非剂量比例效应是由网状内皮清除饱和所致。重复给药 1 至 7.5 mg/kg/天后血浆中未出现显著的药物蓄积。

分布：

第 1 天和稳态时的分布容积表明本品呈广泛的组织分布。

消除：

重复给予本品后，本品的终末消除半衰期（t_{1/2β}）约为 7 小时。

尚未研究本品的排泄。两性霉素 B 和本品的代谢途径尚不清楚。

由于脂质体的大小，本品不存在肾小球滤过和肾消除，因此避免了两性霉素 B 与远端小管细胞的相互作用并降低了肾毒性的可能性（较使用普通两性霉素 B 时观察到的肾毒性降低）。

其他特殊人群：

肾功能损害

尚未正式研究肾功能损害对本品药代动力学的影响。数据表明，接受血液透析或滤过操作的患者无需调整剂量，但是，在进行此类治疗操作期间应避免应用本品。

【临床试验】

已在许多临床试验中确定了本品用于治疗以下疾病的有效性：全身性真菌感染、中性粒细胞减少症患者不明原因发热（作为经验治疗）、内脏利什曼病和隐球菌性脑膜炎。这些研究包括：确诊曲霉菌和念珠菌感染患者的随机对照研究（本品相对于普通两性霉素 B）中两种药品的疗效相当。在疑似真菌感染的发热性中性粒细胞减少症成人和儿童患者中的随机、双盲临床试验结果表明，应用本品（3 mg/kg/天剂量）治疗与普通两性霉素 B 治疗的疗效相同。在大量免疫功能正常和免疫功能不全患者人群中已经确证了应用本品治疗内脏利什曼病的疗效。

侵袭性丝状真菌感染 (IFFI)（包括曲霉菌属）

一项前瞻性、随机、多中心研究证明，在确诊或高度疑似 IFI 的免疫功能不全（主要为中性粒细胞减少症）成人和儿童（年龄 > 30 天）患者中应用本品作为一线治疗药物是有效的（AmBiLoad 研究）。

对患者进行了 12 周监测。根据临床需要对两组治疗方案进行了比较：标准剂量方案（3 mg/kg/天（N = 107）），相对于负荷剂量方案（治疗初始 14 天为 10 mg/kg/天（N = 94）随后为 3 mg/kg/天）。在改良意向治疗分析集中，标准剂量组和负荷剂量组的总体缓解率分别为 50%和 46%。这一差异不具有统计学意义。标准剂量组和负荷剂量组的发热消退中位时间相似（分别为 6 天和 5 天）。本品首次给药 12 周之后，标准剂量组和负荷剂量组的生存率分别为 72%和 59%，这一差异不具有统计学意义。

侵袭性念珠菌病

一项随机、双盲、多中心、非劣效性研究显示（成人和儿童患者），作为念珠菌血症和侵袭性念珠菌病的一线治疗药物时，本品（3 mg/kg/天）与米卡芬净（100 mg/天 [体重 > 40 kg] 或 2 mg/kg/天 [体重 ≤ 40 kg]）的疗效是相同的。本品和米卡芬净给药的中位持续时间为 15 天。本品组和米卡芬净组总体缓解率分别为 89.5%（170/190）和 89.6%（181/202）（符合方案分析集）。儿童亚组入组了 98 名患者，其中 57 名 < 2 岁（包括 19 名早产儿），研究显示的总体缓解率如下：本品组 88.1%（37/42），米卡芬净组 85.4%（35/41）（符合方案分析集）。

侵袭性毛霉菌病（接合菌病）

尚没有开展毛霉菌病的大规模随机临床试验。

欧洲医学真菌学联盟（ECMM）的接合菌病工作组前瞻性收集了接合菌病患者的病例，130 名患者接受了本品作为一线治疗药物，包括单独使用（68）或联合使用。在将此药作为唯一抗真菌药物的患者中生存率为 68%。治愈患者的中位治疗持续时间为 55 天（范围为 14-169 天），中位日剂量为 5 mg/kg（范围为 3-10 mg/kg）（Skiada 等人；Clin Microbiol Infect 2011;17（12）:1859-67）。

在一项前瞻性探索研究中（初始应用高剂量（10 mg/kg/天）本品治疗毛霉菌病），29 名患者接受 10 mg/kg/天的中位治疗持续时间为 13.5 天（范围为 0-28 天）。主要终点为第 4 周或治疗结束（如果更早）时的治疗成功，33 名可评估患者中有 12 名（36%）达到了缓解，包括 18%出现完全缓解；第 12 周时缓解率增加至 45%。第 12 周和第 24 周时生存率分别为 62%和 47%（Lanternier 等人；J Antimicrob Chemother 2015; 70（11）:3116-23）。

内脏利什曼病

研究显示，在 87 名免疫功能正常的患者中，给予总剂量为 12-30mg / kg 的本品后，在治疗结束时，即可达到 98.9%（86/87）的寄生虫清除率。而且在后续 6 个月或更长时间的随访期间，大多数患者保持无复发，总体成功率为 96.5%（83/86）。

在 21 名免疫功能低下的患者中，给予总剂量为 30-40mg / kg 的本品后，在治疗结束时，实现了 94.7%（18/19）的寄生虫的清除率，但大多数患者在后续的 6 个月内复发，总成功率为 11.8%（2/17）。在这 21 名免疫功能低下患者中，有 17 名合并感染了艾滋病毒；这 17 名患者中，大约一半的感染者患有艾滋病。

【药理毒理】

药理作用

作用机制：本品活性成分两性霉素 B 通过与敏感真菌细胞膜上的甾醇成分麦角甾醇结合而起作用。它形成跨膜通道导致细胞通透性改变，一价离子(Na^+ 、 K^+ 、 H^+ 和 Cl^-)通过该通道泄漏出细胞，导致细胞死亡。两性霉素 B 虽然对真菌细胞膜的麦角甾醇成分有较高的亲和力，但它也可以与哺乳动物细胞的胆固醇成分结合而产生细胞毒性。本品已经被证明可以穿透敏感真菌的胞外和胞内组分的细胞壁。

耐药性：在含有该药物的培养基中连续传代后，从几种真菌和一些接受长期治疗的患者中分离出了对两性霉素 B 敏感性降低的突变体。体外和体内联合用药研究表明，咪唑类药物可能引起对两性霉素 B 的耐药性。但耐药性的临床相关性一直未确定。

抗菌谱：本品在体外对以下微生物的活性与两性霉素 B 相当：

烟曲霉菌

黄曲霉菌

白色念珠菌

克柔念珠菌

黄念珠菌

近平滑念珠菌

热带念珠菌

新型隐球菌

敏感性试验：敏感性试验方法、解释标准、相关测试方法和质量控制标准的具体信息请参阅临床和实验室标准协会（CLSI）的相关检验标准与操作规范。

毒理研究

遗传毒性：

尚未检测本品的致突变性。

生殖毒性：

在大鼠的 I 段生殖毒性研究中，高剂量组（10 和 15 mg / kg，按体表面积换算相当于人的 1.6 和 2.4 mg / kg 剂量）动物可见发情周期异常（发情间期延长）和黄体数量减少。本品未见影响生育力和交配天数。对雄性生殖功能未见影响。在大鼠和兔的 II 段生殖毒性试验中本品未见潜在致畸作用。本品在大鼠的未见母体毒性剂量为 5 mg / kg（按体表面积换算相当于临床推荐剂量 1-5mg/kg 的 0.16~0.8 倍），在兔的未见母体毒性剂量为 3 mg/kg(相当于临床推荐剂量的 0.2~1 倍)。与对照组相比，给予更高剂量（相当于临床推荐剂量的 0.5~2 倍）本品的兔自发流产率更高。本品仅可在获益大于潜在风险情况下在孕期使用。

致癌性：尚未在动物中进行长期研究以评估本品的致癌性。

【贮藏】

密闭，不超过 25℃保存。

【包装】

采用中硼硅玻璃管制注射剂瓶、注射用冷冻干燥用氟涂膜溴化丁基橡胶塞和注射剂瓶用铝塑组合盖包装。

1 瓶/盒（配有 1 个一次性使用配药用过滤器）。

10 瓶/盒（配有 10 个一次性使用配药用过滤器）。

一次性使用配药用过滤器注册证编号：国械注进 20222140414

【有效期】

36 个月

【执行标准】

JX20230008

【批准文号】

【上市许可持有人】

名称：Gilead Sciences Ireland UC

注册地址：IDA Business & Technology Park, Carrigtohill, Co Cork, Ireland

【生产企业】

企业名称：Gilead Sciences Inc.

生产地址：1800 Wheeler Avenue, La Verne, CA 91750, United States of America

【境内联系人】

名称：吉利德（上海）医药科技有限公司

地址：中国（上海）自由贸易试验区世纪大道 1198 号 31 层

邮政编码：200122

电话：4008201135

网址: <https://www.gileadchina.cn/>