修准日期：2021年01月30日
修改日期：2021年3月19日；2022年3月29日；2022年6月14日；2022年10月21日；2023年9月20日

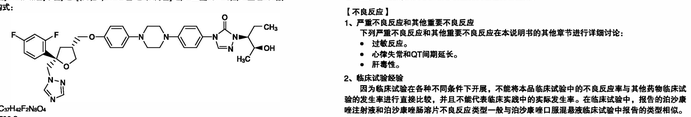
MK-5592-RCN00026171-CN

泊沙康唑注射液说明书

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：泊沙康唑注射液
英文名称：Posaconazole Injection
汉语拼音：Bosha'kangzuo Zhusheye

【成份】
活性成份：泊沙康唑
化学名称：4-[4-[4-[4-[[(3R,5R)-5-(2,4-二氟苯基)四氢化-5-(1H-1,2,4-三唑-1-甲基)-3-呋喃] 甲氧基]苯基]-1-哌嗪基]苯基]-2-[(1S,2S)-1-乙基-2-羟丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮
化学结构式：



分子式：$C_{41}H_{42}F_2N_8O_4$
分子量：700.8
辅料：磺丁基倍比环糊精钠(SBECD)、依地酸二钠、盐酸、氢氧化钠、注射用水

【性状】
本品为无色至黄色的澄清液体。

【适应症】
1、治疗侵袭性曲霉病
本品用于成人患者的侵袭性曲霉病的治疗。
2、预防侵袭性曲霉菌和念珠菌感染
本品适用于18岁和18岁以上同意使免疫缺陷再导致这些感染风险增加的患者，例如接受造血干细胞移植（HSCT）后发生移植物抗宿主病（GVHD）的患者或化疗导致长时间中性粒细胞减少症的血液系统恶性肿瘤患者。

【规格】
16.7ml：300mg

【用法用量】
1、剂量

表1：泊沙康唑注射液的用药剂量

适应症	剂量和治疗持续时间
治疗侵袭性曲霉病	负荷剂量：第一天，一日2次，每次300mg。 维持剂量：第二天开始，每日1次，每次300mg。推荐总疗程6–12周。 泊沙康唑注射液和泊沙康唑肠溶片间可进行剂型转换。剂型转换时不需采用负荷剂量。
预防侵袭性曲霉菌和念珠菌感染	负荷剂量：第一天，每次300mg，每日2次。 维持剂量：第二天开始，每次300mg，每日一次。疗程根据中性粒细胞减少或免疫抑制的恢复情况确定。

2、泊沙康唑注射液的重要用法提醒
• 泊沙康唑注射液应通过中心静脉通路给药，包括中心静脉导管或非外周插入的中心导管（PICC），每次给药应缓慢静脉内输注超过90分钟以上。
• 如果暂时无法通过中心静脉导管给药（置入中心静脉通路前、或在更换中心静脉通路过程中、或中心静脉通路正被用于其他静脉注射），可以通过外周静脉导管缓慢静脉输注30分钟以上，但仅限给药一次。注：在临床试验中，通过同一静脉多次外周静脉输注给药导致输注部位反应（参见【不良反应】）。
• 需要多次给药时，需给中心静脉通路给药。
• 本品不可通过静脉注射给药。

3、泊沙康唑输注溶液的制备
• 冷藏保存的泊沙康唑注射液瓶需恢复室温。
• 无菌转移16.7ml泊沙康唑注射液（溶液中含300 mg泊沙康唑）至含有相容的混合稀释剂（表2中所述）的静脉输液袋（或瓶）中，使泊沙康唑的最终浓度达到1–2 mg/mL。不建议使用其他稀释剂，因为可能导致形成微粒。
• 泊沙康唑注射液为单支无菌溶液，不含防腐剂。任何未使用的溶液应该弃去。
• 本品一旦配制，静脉输液袋（或瓶）中的稀释溶液应该立即使用。如果不立即使用，稀释溶液可在2 – 8℃冰箱储存24小时。
• 只要溶液和包装容器容许，胃肠外给药制剂在给药前应该目视检查是否存在颗粒性物质、配制后，泊沙康唑溶液颜色呈无色至黄色，该范围内颜色差异不影响药品的质量。

4、静脉注射通路配伍相容性：
已进行一项在模拟V型输液期间泊沙康唑注射液与可注射药物制剂和常规使用的静脉注射稀释剂输注相容性的评价研究，通过目测、测定颗粒性物质和混浊度判断配伍相容性。表2和表3中列出了相容的稀释剂和药品。没有在下表列出的稀释剂或药品不能通过相同的静脉注射通路（或瓶管）同时给药。
• 下列相容的稀释剂可以与泊沙康唑注射液通过同一静脉注射通路（或瓶管）同时输注：

表2：相容的稀释剂

0.45%氯化钠
0.9%氯化钠
5%葡萄糖溶液
5%葡萄糖和0.45%氯化钠
5%葡萄糖和0.9%氯化钠
5%葡萄糖和20 mEq氯化钾

• 以5%葡萄糖溶液或0.9%氯化钠溶液配制的下列药品可以与泊沙康唑注射液通过同一静脉注射通路（或瓶管）同时输注。以其他稀释剂配制的药品同时给药有可能导致瓶颈效应。

表3：相容的药物

硫喷阿米卡星
卡泊芬净
环丙沙星
达托霉素
盐酸多巴胺丁胺
法莫替丁
重组人粒细胞集落刺激因子（非格司亭）
硫喷庆大霉素
盐酸二氢吗啡酮
左氧氟沙星
劳拉西泮
美罗培南
米卡芬净
硫酸吗啡
重酒石酸去甲肾上腺素
氯化钾
盐酸万古霉素

不相容的稀释剂：
泊沙康唑注射液不能用以下稀释剂稀释：
乳酸盐林格溶液
5%葡萄糖和乳酸盐林格溶液
4.2%碳酸氢钠

5、肾功能不全患者的剂量调整
• 除非对患者的获益/风险评估支持使用泊沙康唑注射液，否则中度或重度肾功能不全（eGFR< 50ml/min）患者应避免接受泊沙康唑注射液治疗。
• 在中度或重度肾功能不全（eGFR<50ml/min）患者接受泊沙康唑注射液时，预计会发生静脉注射赋形剂磺丁基倍比环糊精钠（SBECD）的蓄积。对于这些患者，应该密切监测血清肌酐水平，如果肌酐水平升高，应该考虑更换为泊沙康唑口服治疗。

6、肝功能不全患者的剂量调整
在轻度（Child–Pugh A级，N = 6）、中度（Child–Pugh B级，N = 6）或重度（Child–Pugh C级，N = 6）肝功能不全患者中，单次口服泊沙康唑口服混悬液400 mg后，平均AUC与肝功能正常的受试者（N = 18）相比分别升高43%、27%和21%。与肝功能正常的受试者相比，在轻度、中度和重度肝功能不全患者中，平均C_{max}分别升高1%、升高40%和降低34%。与肝功能正常的受试者相比，在轻度、中度和重度肝功能不全患者中，平均表观口服清除率（CL/F）分别下降18%、36%和28%。在肝功能正常的受试者以及轻度、中度和重度肝功能不全患者中，消除半衰期（$t_{1/2}$）分别为27小时、39小时、27小时和43小时。
在轻度至重度肝功能不全（Child–Pugh A、B或C级）患者中，不建议对本品进行剂量调整。以上剂量调整的推荐同样适用于泊沙康唑注射液，但泊沙康唑注射液并未进行特定的研究。

7、性别
在男性和女性中，泊沙康唑的药代动力学相似。不需要根据性别对本品进行剂量调整。

8、人种
泊沙康唑的药代动力学性质不受人种的显著影响。不需要根据人种对本品进行剂量调整。

9、体重
泊沙康唑药代动力学模型提示体重大于120kg的患者可能具有较低的泊沙康唑血浆暴露量，因此在体重超过120kg的患者建议密切监测突破性真菌感染。

【不良反应】
1、严重不良反应和其他重要不良反应
下列严重不良反应和其他重要不良反应在本说明书的其他章节进行详细讨论：
• 过敏反应。
• 心律失常和QT间期延长。
• 肝毒性。

2、临床试验经验
因为临床试验在各种不同条件下开展，不能将本品临床试验中的不良反应率与其他药物临床试验的发生率进行直接比较，并且不能代表临床实践中的真实发生率。在临床试验中，报告的泊沙康唑注射液和泊沙康唑肠溶片不良反应类型一般与泊沙康唑口服混悬液临床试验中报告的类型相似。

泊沙康唑注射液和泊沙康唑肠溶片治疗真菌感染的临床研究经验
一项比较泊沙康唑和伏立康唑治疗侵袭性曲霉病的有效性和安全性的随机、双盲、活性对照临床研究（**曲霉病治疗研究1**）评估了泊沙康唑注射液和泊沙康唑肠溶片的安全性。共纳入576例患有确诊、临床诊断和拟诊侵袭性曲霉病的患者（泊沙康唑组288例，伏立康唑组287例）。泊沙康唑的中位治疗持续时间为67天，伏立康唑的中位治疗持续时间为64天，两个治疗组中均有55%至60%的受试者以静脉制剂开始治疗。两个治疗组中，初始静脉治疗的中位持续时间（改用口服治疗或停止或完成研究治疗之前）均为9天。表4列出了曲霉病治疗研究1中任一治疗组中发生率≥10%的治疗期间不良反应。

33.9%的受试者报告了导致治疗中止的不良反应。最常报告的导致治疗中止的不良反应（> 2%的受试者）包括泊沙康唑组的感染性休克、呕吐、视觉障碍和支气管肺曲霉病，伏立康唑组的感染性休克和急性髓系白血病。

表4. 泊沙康唑治疗侵袭性曲霉病研究1：报告的治疗期间出现不良反应的受试者数量（%）：发生率至少10%

系统器官分类 首选术语	泊沙康唑注射液或肠溶片 （N = 288）, n（%）	伏立康唑注射液或口服制剂 （N = 287）, n（%）
血液及淋巴系统疾病		
贫血	25（8.7）	29（10.1）
发热性中性粒细胞减少症	42（14.6）	38（13.2）
胃肠系统疾病		
腹痛	29（10.1）	24（8.4）
便秘	32（11.1）	23（8.0）
腹泻	52（18.1）	52（18.1）
恶心	65（22.6）	51（17.8）
呕吐	52（18.1）	39（13.6）
全身性疾病及给药部位反应		
外周水肿	32（11.1）	24（8.4）
发热	81（28.1）	72（25.1）
感染及侵染性疾病		
感染性休克	36（12.5）	26（9.1）
各类检查		
丙氨酸氨基转移酶升高	42（14.6）	37（12.9）
天门冬氨酸氨基转移酶升高	38（13.2）	36（12.5）
血碱性磷酸酶升高	21（7.3）	29（10.1）
代谢及营养类疾病		
低钾血症	82（28.5）	49（17.1）
低镁血症	29（10.1）	18（6.3）
各类神经系统疾病		
头痛	35（12.2）	25（8.7）
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
咳嗽	30（10.4）	24（8.4）
鼻出血	32（11.1）	14（4.9）

泊沙康唑治疗组中最常报告的不良反应为发热（28%）、低钾血症（28%）和恶心（23%）。

泊沙康唑注射液预防适应症的临床试验经验
通过然苟酚脂导管多次给予泊沙康唑注射液与血栓性静脉炎的发生相关（发生率60%）。因此，在后续研究中泊沙康唑注射液均通过中心静脉导管给药。

在临床试验的泊沙康唑注射液的安全性已经在268名参加临床试验的患者中进行了评价。患者入组参加了一项泊沙康唑注射液用于预防真菌感染的非比较性药代动力学和安全性试验（**泊沙康唑注射液研究1**）。患者免疫系统受损的基础病变包括血液系统恶性肿瘤、化疗后中性粒细胞减少、移植物抗宿主病（GVHD）和造血干细胞移植（HSCT）后。全部患者人群62%为男性，平均年龄为51岁（范围19–78岁，17%的患者≥65岁），93%为白种人，16%为西班牙裔。除于泊沙康唑治疗的中位数疗程为28天，20名患者每日接受200mg剂量，210名患者每日接受300mg剂量（每组第1天均给药两次）。表6展示在泊沙康唑肠溶片研究中，每日剂量300mg治疗的患者中观察到的发生率≥10%的治疗中出现的不良反应。

表6：泊沙康唑肠溶片研究1：每日剂量300mg治疗的受试者中报告的治疗中出现不良反应的受试者数量（%）：发生率至少10%

系统器官分类 首选术语	泊沙康唑肠溶片（300mg）（n=210）
报告任何不良反应的受试者	201（99）
血液及淋巴系统疾病	
贫血	22（10）
血小板减少症	29（14）
胃肠系统疾病	
腹痛	23（11）
便秘	20（10）
腹泻	61（29）
恶心	56（27）
呕吐	28（13）
全身性疾病及给药部位各种反应	
乏力	20（10）
寒战	22（10）
粘膜炎症	29（14）
外周水肿	33（16）
发热	59（28）
代谢及营养类疾病	
低钾血症	46（22）
低镁血症	20（10）
各类神经系统疾病	
头痛	30（14）
呼吸系统、胸及纵隔疾病	
咳嗽	35（17）
鼻出血	30（14）
皮肤及皮下组织类疾病	
皮疹	34（16）
血管与淋巴管类疾病	
高血压	23（11）

使用泊沙康唑肠溶片300mg每日一次治疗显常报告（>25%）的不良反应为腹泻、发热和恶心。导致中止泊沙康唑肠溶片300mg每日一次治疗的最常见不良反应为恶心（2%）。

泊沙康唑口服混悬液临床试验安全性经验
在1844名患者中对泊沙康唑口服混悬液治疗的安全性进行了评估。其中包括参加活性对照预防研究的605名患者，参加活性对照口唇念珠菌病研究的557名患者、参加单组口唇念珠菌病研究的239名患者，以及参加其他适应症研究的443名患者。这些患者代表了不同的人群，包括免疫功能受损患者，如恶性血液病、化疗后中性粒细胞减少、造血干细胞移植后移植物抗宿主反应和HIV感染患者，以及非中性粒细胞减少患者。该患者人群中71%为男性，平均年龄为42岁（范围为8 – 84岁，6%的患者≥ 65岁，1%的患者< 18岁），64%为白人，16%为西班牙裔，36%非白人人种（包括14%的黑人）。171名患者接受了≥ 8个月的治疗的患者治疗，其中58名患者接受了≥ 12个月的治疗。表7显示了泊沙康唑预防研究中发生率大于10%的治疗中出现的不良反应。表8显示了口唇念珠病（OPC）/难治性口唇念珠病（rOPC）研究中发生率至少为10%的治疗中出现的不良反应。

血液和全身效果的预防：在2项随机、比较性预防研究中（口服混悬液研究1和2），在重度免疫功能受损患者中，将泊沙康唑口服混悬液200mg（每日3次）方案与氟康唑400mg（每日1次）或伊曲康唑200 mg（每日2次）方案的安全性进行了比较。

预防临床研究中最常报告的不良反应（> 30%）包括发热、腹泻和恶心。

预防临床研究中最常导致停止泊沙康唑治疗的不良反应为胃肠疾病相关，具体包括恶心（2%）、呕吐（2%）和肝痛开离（2%）。

表7：泊沙康唑口服混悬液研究1和研究2报告的治疗中出现的不良反应的随机受试者数量（%）：泊沙康唑口服混悬液或氟康唑治疗组之发生率至少为10%（无品预防安全性分析）

系统器官分类 首选术语	泊沙康唑 （n = 605）	氟康唑 （n = 539）	伊曲康唑 （n = 58）
报告任何不良反应的受试者	595（98）	531（99）	58（100）
全身–全身疾病			
发热	274（45）	254（47）	32（55）
头痛	171（28）	141（26）	23（40）
寒颤	122（20）	87（16）	17（29）
疲劳	101（17）	98（18）	5（9）
腺周水肿	93（15）	67（12）	11（19）
厌食	92（15）	94（17）	16（28）
头晕	64（11）	56（10）	5（9）
水肿	54（9）	68（13）	8（14）
无力	51（8）	52（10）	2（3）
一般心血管疾病			
高血压	106（18）	88（16）	3（5）
低血压	83（14）	79（15）	10（17）
血液及淋巴系统疾病			
贫血	149（25）	124（23）	16（28）
中性粒细胞减少症	141（23）	122（23）	23（40）
生殖系统和乳房疾病			
阴道出血*	24（10）	20（9）	3（12）
胃肠系统疾病			
腹泻	256（42）	212（39）	35（60）
恶心	232（38）	198（37）	30（52）
呕吐	174（29）	173（32）	24（41）
腹痛	161（27）	147（27）	21（36）
便秘	126（21）	94（17）	10（17）
消化不良	61（10）	50（9）	6（10）
心率及节律异常			
心动过速	72（12）	75（14）	3（5）
感染性疾病			
咽炎	71（12）	60（11）	12（21）
肝脏及胆道系统疾病			
胆红素血症	59（10）	51（9）	11（19）
代谢性及营养类疾病			
低钾血症	181（30）	142（26）	30（52）
低镁血症	110（18）	84（16）	11（19）
高血糖症	68（11）	76（14）	2（3）
低钙血症	56（9）	55（10）	5（9）
肌肉骨骼疾病			
肌肉背部疼痛	95（16）	82（15）	9（16）
关节痛	69（11）	67（12）	5（9）
背痛	63（10）	66（12）	4（7）
血小板、出血和凝血障碍			
血小板减少症	175（29）	146（27）	20（34）
瘀点	64（11）	54（10）	9（16）
精神疾病			
失眠	103（17）	92（17）	11（19）
呼吸系统疾病			
咳嗽	146（24）	130（24）	14（24）
呼吸困难	121（20）	116（22）	15（26）
鼻塞	82（14）	73（14）	12（21）
皮肤及皮下组织类疾病			
皮疹	113（19）	96（18）	25（43）
瘙痒	69（11）	62（12）	11（19）

* 根据男性/女性患者人数计算性别特异性不良反应的百分比。

发生口唇念珠菌病的HIV感染受试者：在2项关于口唇念珠菌病的随机、对照研究中，对557名HIV感染患者接受拉沙康唑口服混悬液≤ 400 mg，每日1次的安全性与262名HIV感染患者接受氟康唑100 mg，每日1次的安全性进行了比较。

另有239名出现难治性口唇念珠菌病的HIV感染患者在2项关于难治性口唇念珠菌病（rOPC）的非比较性临床试验中接受了拉沙康唑口服混悬液治疗。在这些受试者中，149名接受每日800 mg剂量治疗，其余受试者接受剂量≤ 400 mg，每日1次治疗。

在OPC/rOPC研究中，最常见的不良反应包括发热、腹泻、恶心、头痛、呕吐和咳嗽。

在对照OPC汇总研究中，最常导致停止拉沙康唑治疗的不良反应包括呼吸功能不全（1%）和感染性休克（1%）。在难治性OPC汇总研究中，最常导致停止拉沙康唑治疗的不良反应包括AIDS（7%）和呼吸功能不全（3%）。

表8：泊沙康唑口服混悬液OPC研究中发生频率至少为10%的治疗中出现的不良反应（治疗人群）

系统器官分类 首选术语	受试者人数（%）		
	对照 OPC汇总		难治 OPC汇总
	泊沙康唑 n = 557	氟康唑 n = 262	泊沙康唑 n = 239
报告任何不良反应的受试者*	356（64）	175（67）	221（92）
全身–全身疾病			
发热	34（6）	22（8）	82（34）
头痛	44（8）	23（9）	47（20）
厌食	10（2）	4（2）	46（19）
疲劳	18（3）	12（5）	31（13）
虚弱	9（2）	5（2）	31（13）
寒颤	2（<1）	4（2）	29（12）
疼痛	4（1）	2（1）	27（11）
血液及淋巴系统疾病			
中性粒细胞减少症	21（4）	8（3）	39（16）
贫血	11（2）	5（2）	34（14）
胃肠系统疾病			
腹泻	58（10）	34（13）	70（29）
恶心	48（9）	30（11）	70（29）
呕吐	37（7）	18（7）	67（28）
腹痛	27（5）	17（6）	43（18）
感染性疾病			
口腔念珠菌病	3（1）	1（<1）	28（12）
非特性疾病	16（3）	8（3）	28（11）
感染性脓毒	17（3）	6（2）	25（10）
代谢性及营养类疾病			
低血钾症	43（8）	22（8）	33（14）
低血钙	4（1）	7（3）	27（11）
精神疾病			
失眠	8（1）	3（1）	39（16）
呼吸系统疾病			
咳嗽	18（3）	11（4）	60（25）
呼吸困难	12（2）	8（3）	28（12）
皮肤及皮下组织类疾病			
皮疹	15（3）	10（4）	36（15）
出汗增多	13（2）	5（2）	23（10）

OPC =口咽念珠菌病；
* 不考虑与治疗的关系。在研究期间至少报告1例治疗中出现的不良事件的受试者人数。受试者可能报告1例以上的不良事件。

在难治性口咽念珠菌病患者汇总中，不良反应更为常见。在这些合并晚期HIV感染的高度免疫缺陷患者中，严重不良反应（SARs）发生率为55%（132/239）。最常见的严重不良反应为发热（13%）和中性粒细胞减少症（10%）。

较不常见的不良反应：在泊沙康唑临床试验期间报告的有临床意义的患者发生率<5%的不良反应包括：
• 血液和淋巴系统：溶血性尿毒性综合征、血栓形成性血小板减少性紫癜、中性白细胞减少加重
• 内分泌系统：肾上腺功能不全
• 神经系统：感觉异常
• 免疫系统：过敏反应（参见【禁忌】）
• 心脏：尖端扭转型室性心动过速（参见【注意事项】）
• 血管：降较差
• 胃肠系统：胰腺炎
• 肝胆系统：肝酶水平升高、肝功能异常、肝炎、肝肿大、黄疸
• 肾脏和泌尿系统：急性肾衰竭

临床实验室检查值：在健康志愿者和患者中，肝功能检查参数值升高与泊沙康唑血浆浓度升高无关。

在预防研究中，肝功能检查结果从基线期的通用毒性标准（CTC）0、1或2度变为研究期间的3或4度的患者人数可参阅 表9 。

表9：泊沙康唑口服混悬液研究1和研究2、肝功能检查结果从基线期的CTC 0、1或2度变为3或4度

发生变化的患者人数（%）*		
泊沙康唑口服混悬液研究1		
实验室参数	泊沙康唑（n = 301）	氟康唑（n = 299）
天门冬氨酸氨基转移酶（AST）	11/288（4）	13/266（5）
丙氨酸氨基转移酶（ALT）	47/271（17）	39/272（14）
胆红素	24/271（9）	20/275（7）
碱性磷酸酶	9/271（3）	8/271（3）
泊沙康唑口服混悬液研究2		
实验室参数	泊沙康唑（n = 304）	氟康唑/伊曲康唑（n = 298）
天门冬氨酸氨基转移酶（AST）	9/288（3）	5/280（2）
丙氨酸氨基转移酶（ALT）	18/289（6）	13/284（5）
胆红素	20/290（7）	25/285（9）
碱性磷酸酶	4/281（1）	1/276（<1）

*从基线期的0度2度变为研究期间的3或4度。这些数据表示为X/Y形式，其中X表示满足所示标准的患者人数，而Y表示具有基线期观察和至少一次基线后观察结果的患者人数。
CTC =通用毒性标准；AST =天冬氨酸氨基转移酶；ALT =丙氨酸氨基转移酶。

在研究期的任何时间出现临床显著的肝功能检查（LFT）异常的口唇念珠病病患者人数可参见表10（部分患者在开始研究药物治疗前已出现肝功能检查异常）。

表10：泊沙康唑口服混悬液研究：临床显著的实验室检查异常，不考虑基线值

实验室检查	对照		难治
	泊沙康唑	氟康唑	泊沙康唑
	n = 557（%）	n = 262（%）	n = 239（%）
ALT > 3.0倍正常值上限	16/537（3）	13/254（5）	25/226（11）
AST > 3.0 倍正常值上限	33/537（6）	26/254（10）	39/223（17）
总胆红素 > 1.5倍正常值上限	15/536（3）	5/254（2）	9/197（5）
碱性磷酸酶 > 3.0倍正常值上限	17/535（3）	15/253（6）	24/190（13）

ALT =丙氨酸氨基转移酶；AST =天门冬氨酸氨基转移酶。

在有高风险治疗研究1期间的任何时间，接受侵袭性曲霉病治疗的患者中出现临床显著LFT异常的患者人数参见表11（其中一些患者在开始研究药物之前就存在LFT异常）。开始给与研究药物后出现的肝脏检查异常包括ALT（22%）、AST（13%）和胆红素（13%）。

表11：曲霉病治疗研究: 肝功能测试的变化从基线值CTC0、1或2级到3或4级

发生变化*的病人数量（%）		
实验室参数	泊沙康唑 n/N (%)	伏立康唑 n/N (%)
AST	22/281 (8)	21/285 (7)
ALT	29/281(10)	23/282 (8)
胆红素	26/280 (9)	25/284 (9)
碱性磷酸酶	12/282 (4)	20/284 (7)

*在研究期间从基线时的0级到2级更改为3级或4级。这些数据以n/N的形式呈现，其中 n 表示符合所示标准的患者人数，N表示进行基线观察和至少一次基线后观察的患者人数。
N = 具有 CTC 0、1或2级基线值和至少一个基线后值的给定实验室测试的受试者数量。
CTC = 常见毒性标准；AST=天冬氨酸氨基转移酶；ALT=丙氨酸氨基转移酶。

3、上市后经验
在上市后使用泊沙康唑期间发现了以下不良反应，因为这些不良反应是由不确定规模的人群自发报告的，所以尚不能可靠地估计其发生频率。

内分泌系统疾病：催性腺刺激激素。

【禁忌】
1、过敏反应
对拉沙康唑、本品的任何成分或其他唑类抗真菌药过敏者禁用本品。
2、与百罗莫司联用
禁止本品与百罗莫司联合使用。本品与百罗莫司联合用药可导致百罗莫司血液浓度的升高9倍，从而会导致百罗莫司中毒。
3、与CYP3A4底物联合用药可导致QT间期延长
禁止本品与CYP3A4底物联合使用，因为联合使用会导致QT间期延长。本品与CYP3A4底物匹莫齐特和奎尼丁联合用药可导致上述药品的血浆浓度升高，从而导致QTc间期延长和出现扭转型室性心动过速。
4、主要通过CYP3A4代谢的HMG–CoA还原酶抑制剂
禁止本品与主要通过CYP3A4代谢的HMG–CoA还原酶抑制剂联合使用，例如：阿托伐他汀、洛伐他汀和辛伐他汀。由于联合使用后达坦药物的血药浓度会增加，从而会导致横纹肌溶解。
5、与麦角生物碱类
泊沙康唑会导致麦角生物碱（麦角胺和双氢麦角胺）血浆浓度升高，可能导致麦角中毒。
6、与维奈克拉联用
禁止慢性淋巴细胞白血病（CLL）或小淋巴细胞型淋巴瘤（SLL）患者在维奈克拉初始给药和剂量递增期间会开始予泊沙康唑治疗，这可能增加肿瘤溶解综合征的风险（参见【注意事项】和【药物相互作用】）。

【注意事项】
1、与神经钙蛋白抑制剂的药物相互作用
本品与环孢霉素或他克莫司联合用药可导致这些神经钙蛋白抑制剂的全血谷浓度升高。临床疗效研究中，对环孢霉素或他克莫司浓度升高最老已有霉毒性和脑白质病（包括死亡病例）报告。在泊沙康唑治疗期间和停止治疗后应该频繁监测环孢霉素或他克莫司的全血谷浓度，并且依据此调整环孢霉素或他克莫司的剂量。
2、心律失常和QTc间期延长
某些唑类药物，包括拉沙康唑在内会导致心电图QT间期延长。另外，使用拉沙康唑的患者已有尖端扭转型室性心动过速病例报告。
健康志愿者中的多重时间匹配心电图分析结果显示QTc间期平均值没有任何变化。在基线和稳态时，记录了接受拉沙康唑口服混悬液400 mg，每日2次，伴随高脂肪膳食的173名健康男性和女性志愿者（年龄为18 – 85岁）在12小时内采集的多重时间匹配心电图。在该汇总分析中，按推荐临床剂量的拉沙康唑口服混悬液，QTc间期（Fridericia）平均值相对于基线的变化为–5 msec。在给予负责剂量的少数受试者（n = 16）中也发现QTc（F）间期减低（–3msec）。
实验剂调整后的最大QTc（F）间期平均值相对于基线的变化< 0 msec（–8 msec）。接受拉沙康唑的健康受试者发有出现QTc（F）间期≥ 500 msec或QTc（F）间期与基线相比升高≥ 60 msec。
可能发生有较低心律失常状态的患者应该慎用拉沙康唑。本品不得与已知可延长QTc间期和具于CYP3A4底物的药品联合使用。
3、电解质紊乱
在治疗拉沙康唑期间和治疗过程中，必要时应对电解质紊乱，特别是钾离子、镁离子或钙离子水平进行监测和纠正。
4、肝毒性
在临床试验中，出现了肝脏不良反应（例如轻度至中度丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）、碱性磷酸酶、总胆红素水平升高和/或临床肝炎）。肝功能升高通常在停止治疗后可逆转。在某些情况下，在未暂停药物治疗的情况下，这些试验结果可恢复正常。患有严重基础疾病（例如血液系统恶性肿瘤）的患者在治疗期间出现更重度的肝脏不良反应，包括胆汁淤积或肝功能衰竭，甚至死亡。这些重度肝脏不良反应主要见于一项临床试验中接受拉沙康唑口服混悬液每日800 mg（400 mg，每日2次或200 mg，每日4次）治疗的受试者。
在开始拉沙康唑治疗和治疗期间，必须对肝功能检查进行评估。对于拉沙康唑治疗期间出现肝功能异常的患者，必须对发生更重度的肝损伤进行监测。患者管理必须包括实验室肝功能评估（尤其是肝功能检查和胆红素）。如果临床体征和症状符合肝病进展，并且可能与拉沙康唑相关，必须停止拉沙康唑治疗。

5、肾功能不全
除非对患者的获益获益/风险评估支持使用拉沙康唑注射液，否则中度或重度肾功能不全（eGFR< 50ml/min）患者应该避免使用拉沙康唑注射液。
在中度或重度肾功能不全（eGFR<50ml/min）患者接受拉沙康唑注射液时，预计会发生静脉注射赋形剂磺丁基倍比环糊精钠（SBECD）的蓄积。对于这些患者，应该密切监测血清肌酐水平，如果肌酐水平升高，应该考虑更换为拉沙康唑口服治疗。
6、与咪达唑仑联用
本品与咪达唑仑联合用药会导致咪达唑仑血浆浓度的升高5倍。而咪达唑仑血浆浓度升高则会增强并且延长催眠和镇静作用。必须密切监测拉沙康唑患者是否发生咪达唑仑血浆浓度过高导致的不良反应，并且必须有对某二氟苯受体拮抗剂用于逆转这些反应。
7、长春新碱毒性
神经毒性和其他严重不良反应与长春新碱和唑类抗真菌药，包括泊沙康唑的联合使用相关，包括癫痫发作、周围神经病变、抗利尿激素分泌不适综合征和麻痹性肠梗阻。使用长春生物碱，包括长春新碱的患者在无其他抗菌治疗可选择时，可保留唑类抗真菌药，包括泊沙康唑的治疗。
8、维奈克拉毒性
强效CYP3A抑制剂（包括拉沙康唑）与维奈克拉合并给药可能增加维奈克拉毒性，存在肿瘤溶解综合征（TLS）、中性粒细胞减少症和严重感染的风险。禁止CLL/SLL患者在维奈克拉初始给药和剂量递增期间合并给予拉沙康唑（参见【禁忌】）。关于CLL/SLL患者在每日稳定剂量给药期的安全性监测和剂量降低，参见维奈克拉说明书。
对于急性粒细胞白血病（AML）患者，建议在拉沙康唑与维奈克拉合并给药时降低剂量并进行安全性监测（参见【药物相互作用】）。给药说明参见维奈克拉说明书。
9、其他
过敏反应
尚无拉沙康唑与其它唑类抗真菌药物有交叉过敏的相关信息。在对其它唑类药物过敏的患者使用拉沙康唑时，应注意观察过敏情况。
利福霉素抗菌药物（利福平、利福布汀）、特定的抗惊厥剂（苯妥英、卡马西平、苯巴比妥、扑米酮）和依法韦仑
在联合治疗期间，拉沙康唑的浓度可显著下降；因此，除非对患者的益处超过风险，否则必须避免联合使用拉沙康唑。
血栓检查事件
血栓检查事件已被鉴定为拉沙康唑注射液诱给输液的潜在风险，但在临床研究中并未观察到。在临床试验中观察到了血栓性静脉炎。对于任何血栓检查事件的体征或症状需要警惕。
血复悬浮液
给予拉沙康唑静脉注射或肠溶拉沙康唑的血浆浓度总体上高于拉沙康唑口服混悬液所获得的浓度。在某些患者中，给予拉沙康唑后，拉沙康唑的血浆浓度可能随着时间增高。
钠含量
本品每瓶含462 mg（20mmol）钠。对于低盐饮食的患者，应该考虑这一点。
对驾驶和操作机器能力的影响
由于已经报告过的拉沙康唑的某些不良反应（如头晕、嗜睡等）潜在可能影响驾驶/操作机器的能力，如需驾驶或操作机器应慎用本品。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
妊娠
风险总结
根据在动物数据中的发现，给予妊娠妇女拉沙康唑后可能会对胎儿造成伤害。在妊娠妇女中使用拉沙康唑的现有数据不足以确定与药物相关的重大出生缺陷、流产以及母体或胎儿不良后果的风险。在动物生殖毒性研究中，当给雷克成期间给于妊娠大鼠口服拉沙康唑（给药剂量相当于健康志愿者每日225 口服400mg剂量拉沙康唑稳态血浆浓度的≥1.4倍）时，观察到骨骼畸形（颅骨缺形和缺失肋骨）和母体毒性（摄食减少和体重增长减少）。在雷克那成期间给予妊娠兔口服拉沙康唑（剂量相当于每日225口服400mg拉沙康唑稳态血浆暴露量的5倍），观察到畸性兔吸收增加、产仔死亡率增加以及体重增长减少。当剂量≥3倍的临床暴露量时导致这些兔的吸收增加（参见【药理毒理】）。根据动物数据，应告知妊娠妇女本品对胎儿的潜在风险。

哺乳期妇女
尚没有拉沙康唑分泌进入母乳、拉沙康唑对母乳喂养婴儿的影响以及拉沙康唑对母乳分泌影响的数据。拉沙康唑可排泄至哺乳大鼠的乳汁中。当药物可排泄至动物乳汁中时，很可能该药物也将排泄至人乳中。应考虑母乳喂养的效益和健康益处、母体对拉沙康唑的临床需求以及拉沙康唑和母体情况对母乳喂养儿童的潜在不良反应。

生育力
最大剂量180 mg/kg（暴露水平为人静脉给药300 mg的2.8倍）或45 mg/kg（暴露水平为患者静脉给药300 mg的3.4倍）的拉沙康唑分别对于雄性大鼠或雌性大鼠的生育力不存在任何影响。尚没有评估拉沙康唑对人类生育力的影响的临床经验。

【儿童用药】
拉沙康唑注射液在低于18岁儿科患者的安全性和有效性尚未确定。

【老年用药】
279名用拉沙康唑注射液治疗的患者中，有52个（19%）大于65岁。拉沙康唑注射液的药代动力学在年轻受试者和老年受试者中类似。老年患者

依法韦仑；依法韦仑可诱导UDP-葡萄糖醛酸酶，并且显著降低治沙康唑血浆浓度。400 mg每日1次平分到降低治沙康唑C_{max}和AUC的45%和50%。除非获益超过风险，否则推荐避免依法韦仑与治沙康唑联用。

利托那韦和阿利那韦：利托那韦和阿利那韦通过CYP3A4代谢，而治沙康唑会导致这些药物的血浆浓度升高。在与治沙康唑联合使用期间，应谨慎监测不良反应和毒性，并且对利托那韦和阿利那韦通过药量调整。

福沙那韦：合并使用福沙那韦和治沙康唑可能导致治沙康唑血浆浓度降低。如要求同时服用，建议密切监测突破性真菌感染。福沙那韦（700 mg每日2次，连续10天）重复给药分别降低了治沙康唑（第1天口服混悬液每日1次200 mg，第二天口服混悬液每日2次200 mg，然后连续8天口服混悬液每日2次400 mg）C_{max}和AUC的21%和23%。

7、利福布汀

利福布汀可诱导UDP-葡萄糖醛酸酶，利福布汀300mg每日1次可分别降低治沙康唑C_{max}和AUC的43%和49%。利福布汀也通过CYP3A4代谢。因此，利福布汀与治沙康唑联合用药会导致利福布汀C_{max}和AUC分别升高31%和72%。除非对患者的获益超过风险，否则应避免治沙康唑与利福布汀联用。然而，如果需要联合用药，由于利福布汀血浆浓度会升高，推荐对突破性真菌感染进行密切监测，并且频繁监测全血计数和不良反应（例如，葡萄糖炎、白细胞减少症）。

8、苯妥英

苯妥英可诱导UDP-葡萄糖醛酸酶，苯妥英200mg每日1次分别降低治沙康唑C_{max}和AUC的41%和50%。苯妥英也通过CYP3A4代谢。因此，苯妥英与治沙康唑联合用药会导致苯妥英血浆浓度升高。除非对患者的获益超过风险，否则应避免治沙康唑与苯妥英联用。然而，如果需要联合用药，推荐在与治沙康唑联用时对突破性真菌感染进行密切监测，频繁监测苯妥英浓度，并且考虑降低苯妥英的剂量。

9、长春生物碱

大多数长春生物碱（例如长春新碱和长春碱）都是CYP3A4底物。严重不良反应与长春新碱和唑类抗真菌药，包括治沙康唑的联合使用相关（参见【注意事项】）。治沙康唑可导致长春生物碱的血浆浓度升高，从而导致神经毒性不耐受和其他严重不良反应。因此，使用长春生物碱，包括长春新碱的患者在无其他抗菌治疗可选择时，可保留唑类抗真菌药，包括治沙康唑的治疗。

10、通过CYP3A4代谢的钙离子通道阻滞剂

治沙康唑可能导致通过CYP3A4代谢的钙离子通道阻滞剂的血浆浓度升高（例如，维拉帕米、地尔硫卓、硝苯地平、尼卡地平、非洛地平）。在联合治疗期间，建议频繁监测钙离子通道阻滞剂相关的不良反应和毒性。可能需要降低钙离子通道阻滞剂的剂量。

11、地高辛

在接受地高辛与治沙康唑联合治疗的患者中，报告地高辛血浆浓度升高。因此，在联合治疗期间，建议对地高辛的血浆浓度进行监测。

12、格列吡嗪

10mg单剂量格列吡嗪对治沙康唑的C_{max}和AUC没有临床显著影响。尽管治沙康唑与格列吡嗪联合用药时，不需要对格列吡嗪进行剂量调整，不过推荐对葡萄糖浓度进行监测。

13、齐多夫定（AZT）、拉米夫定（3TC）和奈地那韦

临床研究显示当与治沙康唑同时服用时，未观察到齐多夫定、拉米夫定和奈地那韦的临床显著影响。因此，与这些药物同时服用不要求剂量调整。

14、维奈克拉

维奈克拉（一种CYP3A4底物）与治沙康唑会并给药增加维奈克拉的C_{max}和AUC_{0-INF}，这可能增加维奈克拉毒性（参见【禁忌】和【注意事项】）。有关给药剂量和维奈克拉暴露量增加程度的更多信息，参见维奈克拉说明书。

【药物过量】

尚无治沙康唑注射液药物过量的经验。

在临床试验期间，部分患者接受最大剂量每日1600 mg的治沙康唑口服混悬液治疗，这些患者出现的不良事件与较小剂量下观察到的结果没有差异。此外，1名患者出现了意外过量用药，该患者服用治沙康唑口服混悬液1200 mg，每日2次，为期3天。研究者未发现药物相关的不良事件。

治沙康唑无法通过血液透析清除。

【临床试验】

治沙康唑注射液在患者中的药代动力学和安全性

研究5520是一项评估治沙康唑注射液药代动力学性质、安全性和耐受性的非比较、多中心研究。

研究5520总共有279例患者参加，其中包括268例接受治沙康唑注射液患者。组0的目的是评价通过中心静脉通路单次给药治沙康唑注射液时的耐受性；组1和组2受试者人群包括急性髓细胞白血病（AML）或骨髓增生异常综合症（MDS）、最近接受化疗并已发生或预期将发生明显的中性粒细胞减少受试者。组1和组2评价了两个不同的给药将：第1天200mg每日两次，随后200mg每日一次（组1）和第1天300mg每日两次、随后300mg每日一次（组2）。

组0受试者人群包括：1）最近接受化疗，并已经发生或预期将发生明显中性粒细胞减少的急性髓细胞白血病或骨髓增生异常综合征患者；或2）接受造血干细胞移植、正接受免疫抑制疗法预防或治疗移植物抗宿主病的患者。这类患者以前已经在治沙康唑口服混悬液关键性对照临床试验中进行过研究。根据组1和组2的药代动力学和安全性结果，组3中的所有受试者的给药剂量为第1天接受300mg两次、随后300mg每日一次。

全部受试者人群的平均年龄为51岁（范围18–82岁），95%为白种人，主要种族为非西班牙或拉丁裔（92%），55%为男性。在进入研究时，155例受试者（65%）治疗的主要疾病为急性髓细胞白血病或骨髓增生异常综合征，82例受试者（35%）为造血干细胞移植。

全部组1和组2受试者在第1天以及第14天稳态时，组3受试者至细在第10天采集系列药代动力学样品。系列药代动力学分析显示94%的使用300mg每日一次剂量治疗受试者获得的稳态Cav介于500–2500ng/mL之间［Cav为按照AUC给药间隔（24小时）计算的稳态时治沙康唑的平均浓度］。这是在治沙康唑口服混悬液药代动力学药效学（PK/PD）考虑基础上选择的暴露剂量目标。接受每日一次300mg治沙康唑治疗的患者平均稳态Cav达到1500ng/mL。

治沙康唑注射液中国药代动力学研究总结

120研究是一项多中心、2个亚组，旨在中国侵袭性真菌感染（IFI）高危受试者中评价治沙康唑注射液的药代动力学和安全性特征，并与既往治沙康唑口服混悬液和标准片研究中确定的药物暴露量和安全性进行桥接的临床试验。

研究入组了709例急性髓性白血病（AML）接受化疗后的中性粒细胞减少的中国受试者。受试者接受治沙康唑注射液治疗。第一天300 mg，每日2次给药；从第二天开始300 mg 每日1次给药至第10天；之后继续静脉输注300 mg 每日1次给药或口服混悬液200 mg，每日2次；总治疗时长，最多给药至第28天（根据医生的判断）。入组的前30名受试者被分配到亚组1，后40名受试者被分配到亚组2。在第10天稳态时采集亚组1受试者的连续药代动力学样本，在达稳态前及达到稳态这一阶段中指定日期的给药前采集所有70名受试者的稀疏药代动力学样本。

根据平均C_{max}浓度，计算709例可评价受试者的预测平均浓度（pC_{avg}）。所有受试者的C_{avg}均高于500ng/ml；26/70 (37.1%）、22/70 (31.4%）和22/70（31.4%）受试者的pC_{avg}分别在500–2500 ng/ml、2500–3650 ng/ml和>3650 ng/ml范围内。受试者的稳态pC_{avg}为3127 ng/ml。

试验111是一项在18例健康中国成年男性及女性受试者中进行的随机、开放性、单次给药、三个阶段（A：300mg治沙康唑溶片空腹给药；B：300mg治沙康唑注射液空腹静脉输注给药；C:300mg治沙康唑脑溶片高脂早餐后给药）交叉设计的临床试验。主要目的之一是在健康中国受试者中评价治沙康唑注射液在空腹状态下单次给药的药代动力学特征。本研究发现治沙康唑静脉输注给药300mg后，T_{max}与输注结束时间重合。治沙康唑在体内广泛地分布，分布体积为186L。治沙康唑的半衰期为25.76小时。C_{max}和AUC_{0-inf}的几何均值（%CV）分别为3999 ng/mL（28.5%）和59925 $hr*ng/mL$（36.2%）。

治沙康唑注射液和治沙康唑肠溶片治疗侵袭性真菌病

真菌病治疗研究1是一项随机、双盲、对照试验，比较治沙康唑和伏立康唑治疗真菌菌种属引起的侵袭性真菌病（作为初始治疗）的安全性和有效性。符合条件的患者患有确诊、临床诊断或拟诊侵袭性真菌感染（根据EORTC/MSG标准）。根据病史（异基因骨髓移植、肝移植或接受造血干细胞发育性白血病），对患者进行分层。患者的中位年龄为57岁（范围为14–91岁），其中27.8%的患者的年龄≥65岁；5例受试者为青少年，其中3例受试者接受治沙康唑治疗，2例受试者接受伏立康唑治疗。对于侵袭性真菌病的危险因素，该研究中约2/3的治疗患者近期有中性粒细胞减少病史，约20%的患者有异基因干细胞移植史。各治疗组中超过80%的受试者的感染位限于下呼吸道（主要为肺部），大约11%至13%的患者存在肺部感染和另一器官的感染。根据不知晓研究治疗分配情况的独立裁定人员对侵袭性真菌病的分类，58.1%的患者被分类为确诊或临床诊断。

随机分配至治沙康唑治疗组的患者接受300 mg QD（第1天为BID）静脉注射或片剂给药。随机分配至伏立康唑治疗组的患者在第1天接受6 mg/kg BID给药，然后接受4 mg/kg BID静脉注射；或在第1天接受300 mg BID口服给药，然后接受200 mg BID给药。推荐的初始给药途径为静脉给药，但如果临床稳定并且能够耐受口服剂量，则患者可以开始口服治疗。当患者临床稳定时，从静脉给药过渡为口服治疗。方案建议的治疗持续时间为84天。最大允许持续时间为98天。治沙康唑治疗患者的中位治疗持续时间为67天，伏立康唑治疗患者的中位治疗持续时间为64天。总体而言，有55%至60%的患者以静脉给药方式开始治疗，且初始静脉给药的中位持续时间为9天。

意向治疗（ITT）人群包括所有的随机的和至少接受过一剂研究治疗的患者。总体人群（ITT）至第42天的全因死亡率分别为治沙康唑15.3%和伏立康唑20.6%。校正后治疗差异为-5.3%。95%置信区间为-11.6至1.0%。参照EORTC标准（表12）在确诊或临床诊断侵袭性真菌病患者中获得一致性评估结果。

表12：治沙康唑治疗侵袭性真菌病研究1：至第42天的全因死亡率，意向治疗(ITT)人群

	治沙康唑		伏立康唑		
人群	N	(%)	N	(%)	差异* (95% CI)
所有接受治疗的患者	288	44 (15.3)	287	59 (20.6)	−5.3 (−11.6, 1.0)
确诊/临床诊断侵袭性真菌病	163	31 (19.0)	171	32 (18.7)	0.3 (−8.2, 8.8)

* 使用Cochran–Mantel–Haenszel加权方案，根据Miettinen和Nurminen方法并按随机因素（死亡率/不良结局风险）分层的校正后治疗差异。

由盲态独立裁定委员会按照预先规定的临床、影像学和真菌学标准，评估第6周的总体临床应答。治沙康唑治疗患者在第6周的成功总体临床应答率（完全或部分应答）为44.8%，伏立康唑治疗患者为45.6%（表13）。

表13：治沙康唑注射液治疗侵袭性真菌病研究1：第6周成功应答，全分析集人群

	治沙康唑		伏立康唑		
人群	N	成功	N	成功	差异* (95% CI)
确诊/临床诊断侵袭性真菌病	163	73 (44.8)	171	78 (45.6)	−0.6 (−11.2, 10.1)

* 将“成功总体临床应答”定义为，受试者存活且具有部分或完全应答。
使用Cochran–Mantel–Haenszel加权方案，根据Miettinen和Nurminen方法并按随机因素（死亡率/不良结局风险）分层的校正后治疗差异。

治沙康唑口服混悬液的临床研究总结

1、治沙康唑口服混悬液预防血霉菌和念珠菌感染

在重度免疫系统缺陷导致风险增加的患者中进行了2项关于治沙康唑预防侵袭性真菌感染（IFIs）的随机、对照研究。

第1项研究（口服混悬液研究1）是在出现移植物抗宿主病（GVHD）的同种异体造血干细胞移植（HSCT）受体中比较治沙康唑口服混悬液（200 mg，每日3次）与氟康唑胶囊（400 mg，每日1次）预防侵袭性真菌感染的随机化、双盲临床试验。使用复合终点，包括经过确证/很可疑的侵袭性真菌感染、死亡或使用全身抗真菌治疗对预防有效性进行评估（患者可能满足1个以上的标准）。这项试验在研究治疗结束后7天以及随机分组后16周时所有患者进行评估。在2个治疗组之间，平均治疗持续时间相似（治沙康唑和氟康唑治疗组分别为80天和77天）。**表14**中显示了口服混悬液研究1的结果。

表14：在所有接受随机分组的造血干细胞移植（HSCT）和移植物抗宿主病（GVHD）患者中进行的关于IFI的设盲临床研究的结果：口服混悬液研究1

	治沙康唑	氟康唑
	n = 301	n = 299
治疗结束后7天		
临床失败*	50（17%）	55（18%）
失败原因：		
确诊/拟诊IFI	7（2%）	22（7%）
（曲霉菌）	3（1%）	17（6%）
（念珠菌）	1（<1%）	3（1%）
（其它）	3（1%）	2（1%）
所有死亡	22（7%）	24（8%）
死亡前确诊/拟诊IFI	2（<1%）	6（2%）
SAF†	27（9%）	25（8%）
直至第16周		
临床失败*†	99（33%）	110（37%）
失败原因：		
确诊/拟诊IFI	16（5%）	27（9%）
（曲霉菌）	7（2%）	21（7%）
（念珠菌）	4（1%）	4（1%）
（其它）	5（2%）	2（1%）
所有死亡	58（19%）	59（20%）
死亡前确诊/拟诊IFI	10（3%）	16（5%）
SAF†	26（9%）	30（10%）
无事件失访‡	24（8%）	30（10%）

* 患者可能满足1个以上的失败定义标准。
† 根据试验方案的定义（经验性IFI使用大于连续4天）确定使用全身抗真菌治疗（SAF）的标准。
‡ 95% 置信区间（治沙康唑–氟康唑）= (−11.5%，+3.7%) 。
§ 失访（在112天内未接受观察）并且未满足另一项临床失败终点的患者。这些患者被视为失败。

第2项研究（口服混悬液研究2）是一项在因急性髓细胞性白血病或骨髓增生异常综合症而接受细胞毒化疗的中性粒细胞减少症患者中，比较治沙康唑口服混悬液（200 mg，每日3次）、氟康唑混悬液（400 mg，每日1次）或伊曲康唑口服溶液（200 mg，每日2次）预防侵袭性真菌感染的随机化、开放研究。与口服混悬液研究1相似，使用复合终点，包括经过确证/可疑的侵袭性真菌感染、死亡或使用全身抗真菌治疗对预防有效性进行评估（患者可能满足1个以上的标准）。此项试验在研究治疗结束后7天和随机分组后100天对患者进行评估。在2个治疗组之间，平均治疗持续时间相似（治沙康唑和氟康唑或伊曲康唑治疗组分别为29天和25天）。**表15**中显示了研究的结果。

表15：在所有接受随机分组的恶性血液病和长期中性粒细胞减少患者中进行的关于IFI的开放性临床研究2的结果：口服混悬液研究2

	治沙康唑	氟康唑/伊曲康唑
	n = 304	n = 298
治疗结束后7天		
临床失败*†	82（27%）	126（42%）
失败原因：		
确诊/拟诊IFI	7（2%）	25（8%）
（曲霉菌）	2（1%）	20（7%）
（念珠菌）	3（1%）	2（1%）
（其它）	2（1%）	3（1%）
所有死亡	17（6%）	25（8%）
死亡前确诊/拟诊IFI	1（<1%）	2（1%）
SAF‡	67（22%）	98（33%）
随机分组后100天内		
临床失败*†	158（52%）	191（64%）
失败原因：		
确诊/拟诊IFI	14（5%）	33（11%）
（曲霉菌）	2（1%）	26（9%）
（念珠菌）	10（3%）	4（1%）
（其它）	2（1%）	3（1%）
所有死亡	44（14%）	64（21%）
死亡前确诊/拟诊IFI	2（1%）	16（5%）
SAF‡	98（32%）	125（42%）
无事件失访§	34（11%）	24（8%）

* 95% 置信区间（治沙康唑–氟康唑/伊曲康唑）= (−22.9%，−7.8%) 。
† 患者可能满足1个以上的失败定义标准。
‡ 根据试验方案的定义（经验性IFI使用大于连续3天）确定使用全身抗真菌治疗（SAF）的标准。
§ 失访（在100天内未接受观察）并且未满足另一项临床失败终点的患者。这些患者被视为失败。

总之，进行了2项口服混悬液的预防性临床研究。如表格中所示（**表14**和**15**），临床失败作为复合终点，包括突破性侵袭性真菌感染、死亡和使用全身抗真菌治疗。在口服混悬液研究1（**表14**），在治沙康唑（33%）与氟康唑（37%）的临床失败率相似（治沙康唑–对照药物差异的95%置信区间–11.5%至3.7%）。而在口服混悬液研究2（**表15**）中，接受治沙康唑治疗的患者的临床失败率（27%）低于接受氟康唑或伊曲康唑治疗的患者（42%）（治沙康唑–对照药物差异的95%置信区间–22.9%至–7.8%）。

在口服混悬液研究1的2个治疗组中，第16周的所有原因的死亡率相似(治沙康唑58/301（19%）与氟康唑59/299（20%）)；在口服混悬液研究2中，治沙康唑治疗组患者在第100天的所有原因的死亡率低于氟康唑/伊曲康唑治疗组(治沙康唑44/304（14%）与氟康唑/伊曲康唑64/298（21%）)。2项研究证明，在接受治沙康唑预防的患者中，曲霉菌导致的突破性感染发生率低于接受氟康唑或伊曲康唑治疗的患者。

2、治沙康唑口服混悬液治疗口咽念珠菌病（OPC）

治沙康唑口服混悬液研究3是一项在出现口咽念珠菌病的HIV感染患者中进行的随机化、对照、评估者设盲研究。患者接受治沙康唑或氟康唑口服混悬液（治沙康唑和氟康唑的给药方案如下所示：100 mg，每日2次，为期1天，之后为100 mg，每日1次，为期13天）。

在为期14天的治疗后以及治疗结束后第4周，对临床和真菌学结果进行评估。至少接受1次研究药物治疗并且基线期口腔扶子念珠菌培养阳性的患者被纳入分析（**表16**）。大多数受试者的基线期病原体为白色念珠菌。

在2个治疗组中，第14天的临床成功率（所有溃疡和/或菌斑以及症状完全或部分缓解）和治疗结束后4周的临床复发率（初始治愈或改善后，体征或症状复发）相似（**表16**）。

表16：治沙康唑口服混悬液口咽念珠菌病中的临床成功率、真菌根除率和复发率

	治沙康唑	氟康唑
治疗结束时（第14天）的临床成功率	155/169（91.7%）	148/160（92.5%）
临床复发率（治疗结束后4周）	45/155（29.0%）	52/148（35.1%）
治疗结束时（第14天）的真菌根除率（不存在CFU）	88/169（52.1%）	80/160（50.0%）
真菌复发率（治疗结束后4周）	49/88（55.6%）	51/80（63.7%）

在2个治疗组中，真菌应答率也相似（治沙康唑68.0%，氟康唑68.1%），其中成功标准为治疗后定量培养中真菌形成单位数≤20（CFU/ml）。这个结果的临床显著性未知。

3、治沙康唑口服混悬液治疗氟康唑或伊曲康唑难治性口咽念珠菌病

治沙康唑口服混悬液研究4是一项在出现氟康唑或伊曲康唑难治性口咽念珠菌病的HIV感染患者中进行的、关于治沙康唑口服混悬液的非对照研究。如果经过标准疗程，即氟康唑，≥每日100 mg，至少连续10天或伊曲康唑，每日200 mg，至少连续10天后口咽念珠菌病未获得改善或加重并且在治沙康唑治疗首14天以上未停止氟康唑或伊曲康唑治疗，则认为口咽念珠菌病为难治性。在199名入选这项研究的受试者中，89名受试者真菌定准治性感染的严格标准。

45名出现难治性口咽念珠菌病的受试者接受了治沙康唑口服混悬液400 mg，每日2次，为期3天治疗，之后接受400 mg，每日1次，为期25天治疗，并可选择在为期3个月的维持期内继续接受治疗。经过剂量调整后，另有44名受试者接受了治沙康唑400 mg，每日2次，为期28天治疗，在为期4周的治疗后，通过临床成功（治愈或改善）率对治沙康唑的有效性进行评估。临床成功率为74.2%（66/89）。的始和停止给药方案的临床成功率相似（分别为73.3%和75.0%）。

【药理毒理】

药理作用

作用机制：

治沙康唑为三唑类抗真菌药，是羊毛甾醇14α-脱甲基酶的强效抑制剂，后者是麦角甾醇生物合成关键步骤的催化酶。治沙康唑通过抑制真菌细胞膜上的羊毛甾醇14α-脱甲基酶而产生抗真菌作用。

微生物学：

体外试验和临床感染研究显示，治沙康唑对下列微生物具有抗真菌活性：曲霉属（烟曲霉、黄曲霉、土曲霉、和巢曲霉、黑曲霉、焦曲霉、赭曲霉）、念珠菌属（白念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌、近平滑念珠菌）、新生隐球菌、粗球孢子菌、裂孢帚霉菌、夹膜组胞菌荚膜、波氏假阿利对肿霉、镰格孢霉菌、外瓶霉属、镰刀菌属、枝氯菌属、根毛霉属、毛霉属和根霉属。

体外试验显示，治沙康唑对下列酵母和霉菌也具有抗菌活性：都柏林念珠菌、无名念珠菌、季也蒙念珠菌、葡萄牙念珠菌、乳酒念珠菌、皱褶念珠菌、热带念珠菌、溶沫念珠菌、平常念珠菌、解脂念珠菌、嗜威念珠菌、假热带念珠菌、劳伦念珠菌、奥尼酵母菌、酿酒酵母、解脂耶氏酵母、毕赤酵母属、毛孢子菌、聚多曲霉、烟管菌、皮炎芽生菌、絮状麦皮癣菌、巴西副球孢子菌、尖端赛多孢子菌、申克孢子丝菌、皮炎外瓶霉、梨头霉、蛛质霉属、平脐蠕孢属、弯孢属、小孢子菌属、拟青霉属、青霉菌和毛癣菌属。然而，目前针对治沙康唑治疗以上微生物引起临床感染中的安全性和有效性，尚未有临床试验研究。

治沙康唑对某些唑类药物治疗无应答或对其它唑类药物耐药的酵母和霉菌具有广谱抗真菌活性：

- 念珠菌属（包括对氟康唑、伏立康唑和伊曲康唑耐药的白念珠菌分离株、本身对氟康唑治疗不敏感的克柔念珠菌和光滑念珠菌、本身对两性霉素B治疗不敏感的葡萄牙念珠菌）
- 曲霉属（包括对氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑和两性霉素B耐药的分离株）
- 以往认定对唑类药物不敏感的微生物，如接合菌（如：梨头霉属、毛霉属、根霉属和根毛霉属）

在体外，治沙康唑对下列菌属具有杀菌活性：

- 曲霉属
- 双相型真菌（皮炎芽生菌、荚膜组织胞浆菌、马尔内菲青霉、粗球孢子菌）
- 部分念珠菌属

在动物感染模型中，治沙康唑对由真菌或酵母引起的多种真菌感染具有抗菌活性。但是，最低抑菌浓度值和有效性之间未获得一致的相关性。

治疗前，应首先取得真菌培养标本和进行其它相关的实验室研究（包括组织病理学），以便分离和鉴定出致病微生物。在获得真菌培养和其它实验室检查结果报告之前，可以先施治疗。但是，一旦获得这些结果，应施之对抗真菌治疗方案进行调整。

耐药性：

在实验室，未发现对治沙康唑耐药的白念珠菌菌株；对治沙康唑敏感性降低的烟曲霉实验自发突变发生频率上升为1×10^{-6}至1×10^{-9}。临床上白念珠菌和烟曲菌分离株对治沙康唑敏感性有意义降低的现象很少见。在那些罕见的敏感性降低的病例中，未发现敏感性降低与临床治疗失败之间有明显关联。治沙康唑在体内对其它唑类药物耐药的微生物感染患者中获得治疗成功；同时，体外治沙康唑对其它唑类药物和/或两性霉素B耐药的曲霉菌和念珠菌菌株具有活性作用。治沙康唑对真菌治疗的折点尚未确立。

抗真菌药物联合治疗：

在体外和体内对治沙康唑与两性霉素B或卡泊芬净联合给药进行检测，未见药物拮抗现象，在部分病例中可观察到药物的相加作用。这些结果的临床意义尚未确定。

毒理研究

遗传毒性：

治沙康唑Ames试验、人外周血淋巴细胞染色体畸变试验、中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验和小鼠骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：

雄性大鼠给予最大剂量180 mg/kg（以健康志愿者的稳态血浆浓度计，暴露量为口服混悬液400 mg每日2次给药方案的1.7倍）或雌性大鼠给予45 mg/kg（暴露量为口服混悬液400 mg每日2次给药方案的2.2倍），治沙康唑对生育力未见影响。

在妊娠大鼠中进行了生殖、围产期和产后发育研究。当暴露量低于人体治疗剂量，治沙康唑可导致骨骼异常和畸形、难产、孕期延长、平均每窝仔数减少以及出生后生存能力降低。在兔试验中，当治沙康唑的暴露量超过治疗剂量时会产生胚胎毒性。与其它唑类抗真菌药物相同，这些生殖毒性与给药影响体激素的生成有关。

妊娠性：

在为期2年给予高于临床剂量的治沙康唑的大鼠或小鼠致癌性试验中，未观察到药物相关的肿瘤。在一项为期2年的致癌性试验中，大鼠经口给予治沙康唑最大剂量为20 mg/kg（雌性）或30 mg/kg（雄性），根据编入高脂膳食（口服混悬液400 mg每日2次给药方案）的健康志愿者中的稳态 AUC计算，上述剂量产生的暴露量分别为该方案的3.9倍3.6倍。在小鼠试验中，经口给药最大剂量为每日60 mg/kg，暴露量为口服混悬液400 mg每日2次给药方案的4.8倍。

其他：

与其它唑类抗真菌药相同，在重复给药毒性试验中发现治沙康唑对睾体激素的合成具有抑制作用。大鼠和犬毒性试验发现，当暴露量达到或者高于人治疗剂量时会产生肾上腺抑制作用。

在给药≥3个月的大毒性试验中，当全身暴露量小于人治疗剂量暴露量时，可观察到神经元硫脂质病。在给药于的猴毒性试验中，未观察到上述改变。在犬和猴中进行的为期12个月的神经毒性试验中，当全身暴露量大于人治疗剂量暴露量时，未观察到对中枢或外周神经系统的影响。

在大鼠中进行的为期2年的试验中，可观察到导致肺泡扩张和脂囊的肺硅酸质病。这些结果不一定代表在人中有动能改变的可能性。

在猴中进行的重复给药的安全药理学试验中，当最大血浆浓度是人治疗剂量（300mg静脉输注给药）血浆浓度的8.9倍时，未观察到对心电图的影响，包括对QTf和QTc间期的影响。在大鼠中进行的重复给药的安全药理学试验中，当全身暴露量是人治疗剂量暴露量的2.4倍时，超声心动图未提示心脏类代偿。在大鼠和猴中，当全身暴露量分别为人治疗剂量暴露量的2倍和8.9倍时，可观察到收缩压和动脉血压升高（最高29mmHg）。

在一项非临床研究中，2周龄幼犬连续6周静脉注射治沙康唑10 mg/kg/天，观察到轻药理动物脑室扩大的发生率有所增加。在此后的5个月恢复期结束后，对照组和给药组幼动脑室扩大的发生率未见差异。给药组大约未见神经、行为或发育异常。治沙康唑经口给药时，幼犬（4日到9月）未见类似的脑室异常变化。在另外的研究中，10周龄大连续13周静脉注射治沙康唑并给予9周的恢复期，或31周龄大连续给药3个月，治疗组和对照组均无药物相关的脑室扩大事件。

【药代动力学】

治沙康唑是一种唑类抗真菌药物。

在预防造血干细胞移植的真菌一致应关系：在急性髓性白血病（AML）或骨髓增生异常综合症（MDS）接受细胞毒性化疗的中性粒细胞减少患者或伴有移植物抗宿主病变（GVHD）造血干细胞移植（HSCT）受体患者参加的临床研究中，给予治沙康唑口服混悬液后，治沙康唑血浆暴露水平的范围较大。对患者数据的药代动力学–药效学分析表明，平均治沙康唑浓度（C_{avg}）和预防有效性之间存在明显的相关性（表17）。较低的C_{avg}可能与治疗失败的风险增加有关，即停止治疗、使用经验性全身抗真菌治疗（SAF）或发生突破性侵袭性真菌感染。

表17：在预防临床试验中治沙康唑口服混悬液暴露量分析（C_{avg}）

	AML/MDS中预防性应用*	移植物抗宿主病中预防性应用†
	C_{avg}范围（ng/mL）	治疗失败‡（%）	C_{avg}范围（ng/mL）	治疗失败‡（%）
第1四分位	90–322	54.7	22–557	44.4
第2四分位	322–490	37.0	557–915	20.6
第3四分位	490–734	46.8	915–1563	17.5
第4四分位	734–2200	27.8	1563–3650	17.5

C_{avg}=稳态时测定的治沙康唑平均血浆浓度
* 急性髓细胞白血病（AML）或骨髓增生异常综合征（MDS）接受细胞毒性化疗的中性粒细胞减少患者
† 伴有移植物抗宿主病（GVHD）的造血干细胞移植（HSCT）受体
‡ 定义为停止治疗、使用经验性全身抗真菌治疗（SAF）或发生突破性侵袭性真菌感染

治疗侵袭性真菌病时的暴露–效应关系

侵袭性真菌病治疗研究1中，在接受侵袭性真菌病治疗的患者中，治沙康唑注射液和肠溶片给药后的治沙康唑血浆浓度（Cmin: 244至5663 ng/mL）范围内，治沙康唑浓度（Cmin）与治疗有效性之间并无相关性。同样，在一系列群体药代动力学模型预测的稳态血浆平均浓度（Cavg，范围：589至6315 ng/mL）中，治沙康唑Cavg与治疗有效性之间无相关性。

其它临床研究证明，与治沙康唑200 mg，每日1次方案联用时，齐多夫定、拉米夫定、昂地那韦或曲唑因未受到临床显著的影响；因此，与治沙康唑200 mg，每日1次方案联用时，不需要对这些药物进行剂量调整。

排泄：

给予治沙康唑口服混悬液后，治沙康唑主要经粪便清除（平均71%的放射性标记量），清除的主要部分为原形药物（放射性标记量的66%）。肾脏清除为次要清除途径，放射性同位素标记量的13%从尿中排泄（其中~0.2%的放射性标记量为原形药物）。

治沙康唑注射液平均终末半衰期（$t_{1/2}$）为27小时，总的体内清除率（CL）为7.3L/小时。

特殊人群

未观察到治沙康唑基于年龄、性别、肾功能损害和适应症（预防或治疗）在药代动力学方面有临床意义的差异。

人种/种族：

在治沙康唑的群体药代动力学分析中，中国患者的AUC比其他人种/种族的患者高25%。考虑到治沙康唑暴露量的预期变异性，预计这种较高的暴露量不具有临床相关性。

体重超过120 kg的患者：

体重对治沙康唑清除可产生有临床意义的显著影响。与70 kg的患者相比，体重大于120 kg的患者的Cavg降低了25%。与体重较低的患者相比，体重超过120 kg的治沙康唑治疗患者的治沙康唑血浆浓度低的风险可能更高。

【贮藏】

密闭，2℃–8℃保存。

【包装】

本品包装于I型玻璃瓶内，用溴化丁基橡胶塞和铝盖密封。

1瓶/盒

【有效期】36个月

【执行标准】进口药品注册标准JX20220069

【批准文号】国药准字HJ20210008

【上市许可持有人】

名　称：Merck Sharp & Dohme B.V.
注册地址：Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands

【生产企业】

企业名称：FAREVA Mirabel
生产地址：Route de Marsat, Riom, 63963 Clermont Ferrand Cedex 9, France

【包装厂】

名　称：Organon Heist bv
包装厂地址：Industriepark 30, 2220 Heist–op–den–Berg, Belgium

【境内联系机构】

名称：联亚生（中国）投资有限公司
地址：上海市徐汇区古美路1582号总部园二期A幢F、3–4F、6–14F
电话：021–22118888
传真：021–22118899

表20：在健康志愿者中，联合用药对治沙康唑的影响总结

联用药物 *(假定相互作用机制是治沙康唑抑制CYP3A4)*	联用药物剂量/方案	治沙康唑剂量/方案	对治沙康唑生物利用度的影响	
			平均C_{max}的变化（估计比值*；估计比值的90%置信区间）	平均AUC的变化（估计比值*；估计比值的90%置信区间）
依法韦仑（UDP–G诱导）	400 mg 每日1次×10天和20天	400 mg（口服混悬液）每日2次×10天和20天	↓45%（0.55；0.47–0.66）	↓50%（0.50；0.43–0.60）
福沙那韦（原理尚不清楚）	700mg每日2次x10天	第1天200mg每日一次，第2天200mg每日两次，然后400mg每日两次x8天	↓21%（0.79（0.71–0.89）	↓23%（0.77（0.68–0.87）
利福布汀（UDP–G诱导）	300 mg每日1次×17天	200 mg（片剂）每日1次×10天†	↓43%（0.57；0.43–0.75）	↓49%（0.51；0.37–0.71）
苯妥英（UDP–G诱导）	200 mg每日1次×10天	200 mg（片剂）每日1次×10天†	↓41%（0.59；0.44–0.79）	↓50%（0.50；0.36–0.71）

* 估计比值是联用药物加治沙康唑与治沙康唑单药治疗的C_{max}或AUC的比值。
† 使用的片剂为无聚合物的非商品化片剂配方。

对于人类肝脏微粒体的体外研究和临床研究表明，治沙康唑主要为CYP3A4抑制剂。在健康志愿受试者中进行的临床研究也表明，治沙康唑是强效CYP3A4抑制剂，证据为咪达唑仑的AUC升高5倍以上。因此，治沙康唑可导致主要通过CYP3A4代谢的药物的血浆浓度升高。在临床研究中，血浆浓度受治沙康唑影响的药物总结可参见**表20**。

表21：在健康志愿者和患者中，治沙康唑对联合用药的影响总结

联用药物 *(假定相互作用机制是治沙康唑抑制CYP3A4)*	联用药物剂量/方案	治沙康唑剂量/方案	对联用药物的生物利用度的影响	
			平均C_{max}的变化（估计比值*；估计比值的90%置信区间）	平均AUC的变化（估计比值*；估计比值的90%置信区间）
西罗莫司	2 mg单次口服给药	400 mg（口服混悬液）每日2次×16天	↑572%（6.72；5.62–8.03）	↑788%（8.88；7.26–10.9）
环孢菌素	心脏移植患者接受的稳定维持剂量	200 mg（片剂）每日1次×10天	↑环孢菌素全血谷浓度需要将环孢菌素剂量降低29%	
他克莫司	0.05 mg/kg单次口服给药	400 mg（口服混悬液）每日2次×7天	↑121%（2.21；2.01–2.42）	↑358%（4.58；4.03–5.19）
辛伐他汀	40 mg单次口服给药	100 mg（口服混悬液）每日1次×13天	辛伐他汀↑841%（9.41，7.13–12.44）	辛伐他汀↑931%（10.31，8.40–12.67）
			辛伐