

恒森®

核准日期：2018年05月23日

修改日期：2020年11月05日

2020年12月24日

2021年08月25日

2021年09月01日

## 注射用米卡芬净钠说明书

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：注射用米卡芬净钠

英文名称：Micafungin Sodium for Injection

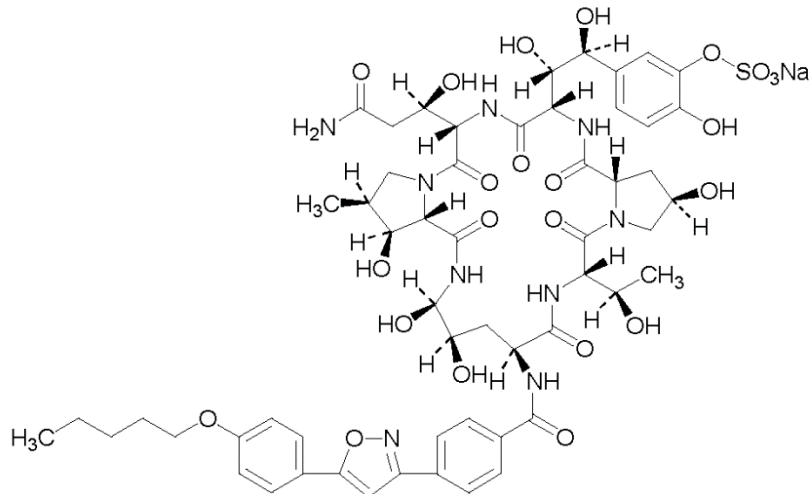
汉语拼音：Zhusheyong Mikafenjingna

### 【成份】

本品主要成份为米卡芬净钠。

化学名称：5-[(1*S*, 2*S*)-2-[(3*S*, 6*S*, 9*S*, 11*R*, 15*S*, 18*S*, 20*R*, 21*R*, 24*S*, 25*S*, 26*S*)-3-[(*R*)-2-氨基乙酰基-1-羟乙基]-11, 20, 21, 25-羟丁基-15-[(*R*)-1-羟乙基]-26-甲基-2,5,8,14,17,23-六氧代-18-[4-[5-(4-戊氧基苯基)异恶唑-3-基]苯甲酰氨基]-1,4,7,13,16,22-六氮杂三环[2.2.3.0<sup>9,13</sup>]二十七-6-基]-1,2-二羟乙基]-2-羟苯基硫酸钠

化学结构式：



分子式： $C_{56}H_{70}N_9NaO_{23}S$

分子量：1292.26

辅料：乳糖、无水枸橼酸、氢氧化钠

#### 【性状】

本品为白色或类白色粉末或块状物。

#### 【适应症】

由曲霉菌和念珠菌引起的下列感染：真菌血症、呼吸道真菌病、胃肠道真菌病。

#### 【规格】

50mg（按  $C_{56}H_{71}N_9O_{23}S$  计）

#### 【用法用量】

##### 曲霉病：

成人一般每日单次剂量为 50~150 mg 米卡芬净钠，每日一次静脉输注。对于严重或者难治性曲霉病患者，根据病人情况剂量可增加至 300 mg/天。

##### 念珠菌病：

成人一般每日单次剂量为 50 mg 米卡芬净钠，每日一次静脉输注。对于严重或者难治性念珠菌病患者，根据病人情况剂量可增加至 300 mg/天。

静脉输注本品时，应将其溶于生理盐水、葡萄糖注射液或者补充液，剂量为 75 mg 或以下时输注时间不少于 30 分钟，剂量为 75 mg 以上时输注时间不少于 1 小时。切勿使用注射用水溶解本品（该溶液为非等渗性）。

**注意：**本品治疗时间应仅限于该疾病治疗所需的最短时间。体重为 50 kg 或以下的患者，剂量不应超过每天每公斤体重 6 mg。

**配制时注意：**溶解本品时切勿用力摇晃输液袋，因本品容易起泡且泡沫不易消失。

**给药时注意：**因本品在光线下可慢慢分解，应避免阳光直射。如果从配制到输液结束需时超过六小时，应将输液袋遮光。（不必将输液管遮光。）

#### 溶解后光稳定性

浓度	测试项目	溶解后即刻	6 小时后	24 小时后
50 mg /100 ml 生理盐水	光降解产物 (%)	<0.05	2.61	6.58
	残留效价比率 (%)	100.0	96.6	88.8
300 mg/100 ml 生理盐水	光降解产物 (%)	<0.05	0.70	2.52
	残留效价比率 (%)	100.0	98.7	96.7
50 mg/100 ml 葡萄糖注射液 (5%)	光降解产物 (%)	<0.05	1.14	4.46
	残留效价比率 (%)	100.0	98.0	93.6

贮存条件：不避光，室温，光照度低于 3000 lux

**配伍禁忌：**当本品与其他药物一起溶解时可能产生沉淀。而且，本品在碱性溶液中不稳定，效价会降低。

下列药物与本药混合后会立即产生沉淀：盐酸万古霉素、硫酸阿贝卡星、硫酸庆大霉素、妥布霉素、硫酸地贝卡星、盐酸米诺环素、环丙沙星、甲磺酸帕珠沙星、西咪替丁、盐酸多巴酚丁胺、盐酸多沙普仑水合物、喷他佐辛、甲磺酸萘莫司他、甲磺酸加贝酯、硫胺素（维生素 B<sub>1</sub>）、盐酸吡哆醇（维生素 B<sub>6</sub>）、醋酸羟钴胺、四烯甲萘醌（维生素 K<sub>2</sub>）、冻干胃蛋白酶处理的正常人免疫球蛋白、盐酸阿霉素。

下列药物与本品混合后会立即降低本品的效价：氨苄青霉素、磺胺甲基异噁唑、甲氧苄氨嘧啶、阿昔洛韦、更昔洛韦、乙酰唑胺。

#### 【不良反应】

在日本对成人进行的临床试验中，使用本品的 67 例患者有 21 例（31.3%）出现 33 件不良反应（包括实验室检查值的异常）。其中，静脉炎 2 例（3.0%），关节炎、血管疼痛、寒颤、头痛、高血压、心悸、腹泻、粪便松软、皮疹和斑丘疹各 1 例（1.5%），Al-P 升高 3 例（4.5%，3/67），BUN 升高 3 例（4.5%，3/67）， $\gamma$ -GTP 升高 2 例（3.0%，2/66），ALT（GPT）升高 2 例（3.0%，2/67），肌酐升高 2 例（3.0%，2/67）等。

在对成人进行的上市后药物使用结果调查中，使用本品的 1074 例患者有 306 例（28.5%）出现不良反应（包括实验室检查值的异常）。主要不良反应包括肝功能异常 79 例（7.4%），AST（GOT）升高 47 例（4.4%），ALT（GPT）升高 43 例（4.0%），Al-P 升高 36 例（3.4%），

γ-GTP 升高和肾功能异常各 23 例（2.1%）等。

### （1）临床有意义的不良反应

血液学异常：可能发生白细胞减少（发生率 0.6%）、中性粒细胞减少（发生率 0.2%）、溶血性贫血（含血管内溶血 发生率 0.1%）或血小板减少（发生率 0.8%）。应通过定期检查等密切观察患者，如果观察到此类不良反应，应采取适当措施如停药。在开始给药后可能会立即发生溶血性贫血，因此，如发现溶血的情况应采取适当的措施如停药。

休克、过敏样反应：可能发生休克（发生率不明<sup>註</sup>）或过敏样反应（发生率 0.2%）。应密切观察患者，一旦发现异常如血压下降、口腔不适、呼吸困难、全身弥漫性潮红、血管性水肿或荨麻疹等，应停药。必要时应采取适当措施如保持呼吸道通畅、或者使用肾上腺素、类固醇激素或抗组胺药等。

肝功能异常或黄疸：可能出现 AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P 升高等肝功能异常（发生率 9.5%）或黄疸（发生率 1.8%）。应通过定期检查等密切观察患者，如果观察到此类异常应采取适当措施如停药。

急性肾衰：可能发生严重肾功能异常（发生率 1.6%），如急性肾衰。应通过定期检查等密切观察患者，如果观察到此类异常应采取适当措施如停药。

中毒性表皮坏死松解症（TEN），眼-粘膜-皮肤综合征（Stevens-Johnson 综合征），多形性红斑：可能发生中毒性表皮坏死松解症（TEN），眼-粘膜-皮肤综合征（Stevens-Johnson 综合征），多形性红斑（发生率均不明<sup>註</sup>），应对患者密切观察。若观察到任何异常，应采取适当的措施，如停用本品。

（注）发生率不明：由于以上不良反应来自自发报告，无法估算发生率。

### （2）其他不良反应

	<0.1%	≥0.1% , < 5%	发生率不明 <sup>註</sup>
肝脏		AST(GOT)升高、ALT(GPT)升高、Al-P 升高、LDH 升高、γ-GTP 升高	
代谢		血钾升高、血钾降低	低钙血症、低镁血症
血液学		嗜酸性粒细胞增多	
皮肤		皮疹	
心血管	高血压	心悸	
胃肠道	粪便松软	腹泻、恶心、呕吐	
肾脏	肌酐清除率降低	BUN 升高、肌酐升高	
其他	血管性疼痛、血肌红蛋白升高	静脉炎、关节炎、寒颤、头痛、CK（CPK）升高、发热	

(注)发生率不明 由于下述原因无法估算发生率:进行实验室检查的病例数非常有限、自发报告或该不良反应只在日本以外国家发生。

这些不良反应的发生率是基于批准前进行的临床试验结果和上市后监测结果。

### (3) 日本以外国家临床试验中发生的不良反应

曲霉病和念珠菌病<sup>註</sup>

799 例(成人 676 例,儿童 123 例)进行安全性评价的真菌感染患者中有 289 例(36.2%)报告了对本品的不良反应(包括实验室检查值异常)。主要不良反应包括: AST(GOT)升高 41 例(5.1%)、ALT(GPT)升高 38 例(4.8%)、Al-P 升高 35 例(4.4%)、呕吐 31 例(3.9%)、恶心 29 例(3.6%)、白细胞减少症 26 例(3.3%)、低镁血症 26 例(3.3%)等。

(注):临床研究包括最低有效剂量研究、侵袭性曲霉菌病研究和念珠菌血症或侵袭性念珠菌病研究。这些研究中发生率在 1%或以上的不良反应如下表所示。

	≥ 5%	≥1%, < 5%
肝脏	AST(GOT)升高	ALT(GPT)升高、Al-P 升高、高胆红素血症
代谢		低镁血症、低钙血症、高氯血症、低钾血症
血液学		白细胞减少症、血小板减少症、贫血
皮肤		皮疹
心血管		血管舒张、高血压
胃肠道		呕吐、恶心、腹泻
肾脏		肌酐升高、BUN 升高
其他		发热、腹痛、乏力、寒颤、静脉炎、头痛

#### 【禁忌】

对本品任何成份有过敏史的患者。

对其他棘白菌素类药物过敏的患者。

本品禁用于已明确对牛乳过敏的患者。

#### 【注意事项】

下列患者应慎用米卡芬净:有药物过敏史的患者,尤其是其他棘白菌素类;肝功能异常患者(使用本品可能使肝功能异常加重)。应通过定期肝功能检查等,对患者进行监测,出现异常时应采取适当的处理措施如停止给药等。[患者使用本品可能会出现肝功能异常或黄疸(见“临床有意义的不良反应”部分)。另外,在动物试验中出现变异肝细胞灶,其中部分后来形成肝细胞瘤(见“药理毒理”部分)。]

如果确定病原体不是曲霉菌或念珠菌,或者使用本品后无效,患者不应继续盲目使用本品,必须采取适当措施如换用其他药物。

在一项体外研究中，米卡芬净与伊曲康唑合用降低了后者抗新型隐球菌<sup>注</sup>活性。

（注：隐球菌属感染不是本品适应症）

本品辅料中包含牛源性乳糖，因此可能含有微量的牛乳蛋白（牛乳过敏原）。已明确对牛乳过敏的患者禁用本品（参见【禁忌】），疑似对牛乳过敏的患者慎用本品，尤其是儿童。使用本品治疗过程中如出现过敏症状，应考虑牛乳蛋白引起的过敏反应（参见【禁忌】），应停用本品，并对患者的病症进行相应治疗。

#### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

**孕妇等：**孕妇或可能妊娠的妇女，仅在预期治疗的益处超过可能产生的风险时方可用药。（妊娠期妇女用药的安全性尚未建立。）

**哺乳期妇女：**建议哺乳期妇女避免使用本品。如果确实有必要使用，治疗期间必须停止哺乳。[动物（大鼠）实验表明本品可分泌至乳汁。（参见“药代动力学”部分）]

#### 【儿童用药】

儿童使用本品的安全性尚未确立。

#### 【老年用药】

通常老年患者的生理功能下降，故治疗应仔细留意，慎重决定使用剂量。

#### 【药物相互作用】

在健康志愿者中共进行了14项临床药物相互作用研究，以评价米卡芬净与两性霉素B、吗替麦考酚酯、环孢素、他克莫司、泼尼松龙、西罗莫司、硝苯地平、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、利托那韦和利福平间潜在的相互作用。在上述研究中，未观察到可改变米卡芬净药代动力学的相互作用。

单剂量或多剂量的米卡芬净不影响吗替麦考酚酯、环孢素、他克莫司、泼尼松龙、氟康唑和伏立康唑的药代动力学。

合并用药与单独服用西罗莫司比较，米卡芬净稳态条件下测得西罗莫司的AUC增加21%，但对 $C_{max}$ 无影响。与单独服用硝苯地平比较，米卡芬净稳态条件下测得硝苯地平的AUC和 $C_{max}$ 分别增加18%和42%。在同样情况下，伊曲康唑的AUC和 $C_{max}$ 分别增加22%和11%。

患者接受西罗莫司、硝苯地平或伊曲康唑与米卡芬净联合治疗时，应监测西罗莫司、硝苯地平和伊曲康唑的毒性，必要时降低西罗莫司、硝苯地平或伊曲康唑的剂量。

米卡芬净既不是P-糖蛋白的底物，也不是其抑制剂，因此米卡芬净预期不会改变P-糖蛋白介导的药物转运。

## 【药物过量】

本品与蛋白高度结合，因此不能经透析除去。未见有米卡芬净给药过量的报道。在临床试验中成年患者重复日剂量达 8 mg/kg（最大总剂量达 896 mg），未报告有剂量限制性毒性。米卡芬净钠对大鼠的最低致死量为 125 mg/kg，按体表面积计算相当于食管念珠菌病临床推荐剂量的 8.1 倍。

## 【药理毒理】

### 药理作用

### 作用机制

米卡芬净为一种新型棘白菌素类抗真菌药，通过抑制真菌细胞壁成分 1, 3-beta-D 葡聚糖的合成，该成分不存在于哺乳动物细胞中。

### 耐药性

已有接受米卡芬净治疗的患者因产生耐药而导致临床治疗失败的报告。其中部分报告发现，葡聚糖合成酶 FKS 蛋白组份的特异性突变与 MIC 升高和突破性感染相关。

### 在体外试验和临床感染中的活性：

在体外试验及临床感染中，米卡芬净对以下念珠菌的大多数分离株有活性。

*白色念珠菌*

*光滑念珠菌*

*吉利蒙念珠菌*

*克鲁斯念珠菌*

*近平滑念珠菌*

*热带念珠菌*

### 敏感性试验方法

米卡芬净对念珠菌抗菌活性的判定标准仅适用于临床实验室和标准协会（CLSI）测定最小抑菌浓度（MIC，基于部分抑制终点）的微量肉汤稀释法 M27-A3 和在 24 小时读取 MIC 和抑菌圈直径的 CLSI 纸片扩散法 M44-A2。

在可能的情况下，临床微生物实验室应定期向医生报告并提供其所在医院所使用的抗菌药物的相关体外药敏性试验结果，这些报告有助于医生选择抗真菌药物进行治疗。肉汤稀释法和纸片扩散法描述如下：

肉汤稀释法：采用定量方法测定抗真菌的 MIC。这些 MIC 可用于评估念珠菌对抗真菌药物的敏感程度。应采用 CLSI 标准方法测定 MIC（基于标准菌量和米卡芬净标准粉末浓度的肉汤稀释法）。可根据下表中的标准对测定的 MIC 值进行判定。

纸片扩散法：采用对抑菌圈直径进行测定的定量方法，同样可对念珠菌对抗真菌药物的敏感性进行可重复性估计。CLSI 方法使用标准真菌接种量和浸渍 10 μg 米卡芬净的纸片，在 24 小时测试念珠菌对米卡芬净的敏感性。纸片扩散情况依据下表的标准进行判定。

**米卡芬净的敏感性试验判定标准**

病原菌	24 小时时最小抑菌浓度 (mg/L)			24 小时时抑菌圈直径(mm)		
	敏感(S)	中介(I)	耐药(R)	敏感(S)	中介(I)	耐药(R)
白色念珠菌	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≥ 22	20-21	≤ 19
热带念珠菌	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≥ 22	20-21	≤ 19
克鲁斯念珠菌	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≥ 22	20-21	≤ 19
近平滑念珠菌	≤ 2	4	≥ 8	≥ 16	14-15	≤ 13
吉利蒙念珠菌	≤ 2	4	≥ 8	≥ 16	14-15	≤ 13
光滑念珠菌	≤ 0.06	0.12	≥ 0.25	不适用	不适用	不适用

药敏报告“敏感”表示，如果当抗菌药物在血液中达到有效浓度，病原菌很大程度上会被抑制生长。报告“中介”表示，该真菌引起的感染可在药物集中的身体部位或使用高剂量药物时可得到适当的治疗。报告“耐药”表示，真菌在常规剂量下的药物浓度未被抑制并且在治疗研究中未显示出药物对真菌的抑制作用。

### 质量控制

标准化药敏试验方法需采用合格的质控菌监测和确保药敏试验中供试品和试剂的准确度和精密度，以及试验操作人员的技术水平。米卡芬净标准粉和 10μg 纸片应达到具有下表标注的数值范围。

**可接受的头孢曲松质量控制范围**

质量控制菌株	稀释法 24 小时最小抑菌浓度 (mg/L)	扩散法 24 小时抑菌圈直径 (mm)
近平滑念珠菌 ATCC22019	0.5 – 2.0	14 – 23
克鲁斯念珠菌 ATCC6258	0.12 – 0.5	23 – 29
热带念珠菌 ATCC750	不适用	24 – 30
白色念珠菌 ATCC90028	不适用	24 – 31

### 毒理研究

#### 遗传毒性

米卡芬净钠在体外和体内的标准组合试验中，未见致突变性或致染色体断裂作用（即 Ames 试验-沙门氏菌、大肠埃希菌；染色体畸变；静脉注射小鼠微核试验）。



## 生殖毒性

雄性大鼠连续 9 周静脉注射米卡芬净钠，在剂量大于或等于 10 mg/kg 时（以体表面积计，约为食管念珠菌病临床推荐剂量的 0.6 倍），附睾导管上皮细胞出现空泡。高剂量（以体表面积计，约为临床推荐剂量的 2 倍）导致附睾重量增加，精子细胞数量减少。在犬 39 周静脉注射试验中，10mg/kg 和 32mg/kg 剂量下可见输精管萎缩和附睾精子减少，以体表面积计，这两种剂量分别相当于临床推荐剂量的 2 倍和 7 倍。在米卡芬净钠动物试验中未见生育能力受损。

兔子妊娠第 6 至 18 天静脉给予米卡芬净钠，32 mg/kg 剂量（以体表面积计，约为临床推荐剂量的 4 倍）下可导致内脏异常和流产。内脏异常包括肺异常裂片、左心内膜异常、下腔静脉异常、右锁骨下动脉异常、输尿管扩张。

## 致癌性

在为评估肝细胞损伤可逆性而进行的伴随 18 个月恢复期的大鼠 6 个月静脉注射米卡芬净钠毒性试验中观察到肝癌和腺瘤。

大鼠连续 3 个月给予米卡芬净钠，32 mg/kg/天（以 AUC 计，相当于人最大推荐剂量[150 mg/天]的 8 倍）剂量下在 1~3 个月恢复期后可见彩色斑块/区、多核肝细胞和肝细胞灶改变，21 个月恢复期后可见腺瘤。大鼠连续 6 个月给予相同剂量的米卡芬净钠，12 个月恢复期后出现腺瘤，18 个月恢复期后腺瘤发生率增加，此外，还发现了癌变。在大鼠 6 个月试验中，较低剂量的米卡芬净钠（相当于人 AUC 的 5 倍）在 18 个月的恢复期后产生较低的腺瘤和癌的发生率。在这些大鼠研究中，米卡芬净剂量的给药持续时间（3 或 6 个月）超过了病人的米卡芬净钠常规用药时间（治疗食管念珠菌病一般少于 1 个月，而预防念珠菌病的时间可能超过 1 个月）。

虽然在大鼠 6 个月试验中癌变的增加未达到统计学意义，米卡芬净钠给药后肝细胞灶改变的持续性，以及在恢复期出现的腺瘤和癌变，提示米卡芬净钠、肝细胞灶改变和肝肿瘤之间存在因果关系。尚未进行米卡芬净钠在动物体内的终生致癌性研究，目前尚不清楚在给药大鼠中观察到的肝肿瘤是否也发生在其他种属或者是否存在这种效应的剂量阈值。

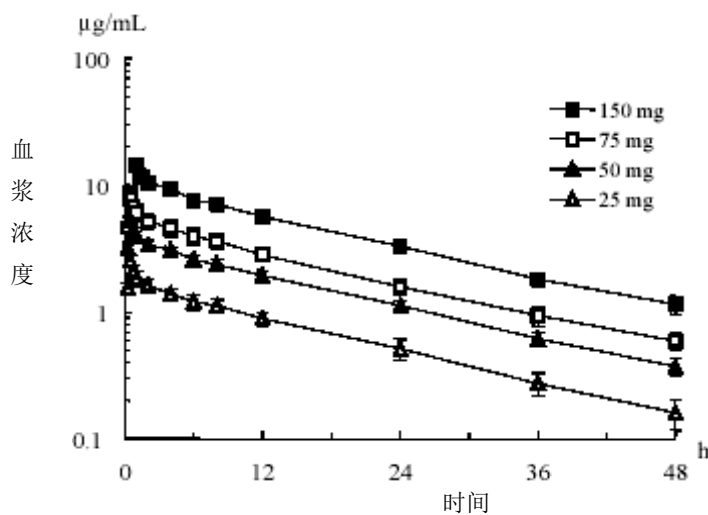
## 其他

大鼠连续 3~6 个月给予高剂量（以 AUC 计，为人最大推荐剂量的 5~8 倍）米卡芬净钠，可导致肝脏发生不可逆转的变化，这些变化可能预示着癌前病变。

## 【药代动力学】

### 血浆浓度

**单剂量给药:** 23 例健康成人志愿者经 30 多分钟静脉输注 25 mg、50 mg、75 mg 米卡芬净钠，或经 1 小时静脉输注 150 mg 米卡芬净钠后，原形药物的 AUC 随剂量增加而成比例增高。输注结束时血浆浓度达最大值，消除半衰期为 13.9 小时。



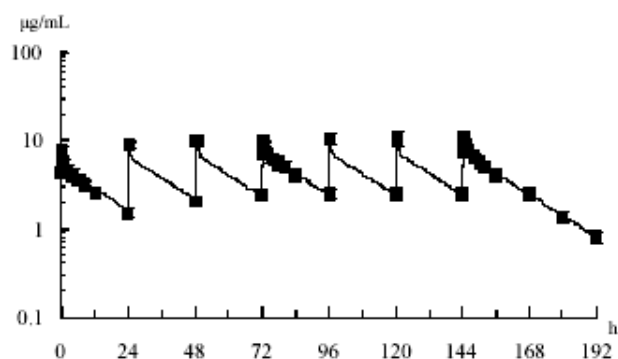
药代动力学参数

剂量 (mg)	例数	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)
25	6	0.5 ± 0	2.52 ± 0.28	34.3 ± 5.8	14.0 ± 1.2
50	6	0.5 ± 0	5.23 ± 0.38	74.3 ± 6.2	14.2 ± 1.2
75	6	0.5 ± 0	7.90 ± 1.35	106.5 ± 13.4	13.3 ± 0.7
150	5	1.0 ± 0	14.30 ± 1.31	216.6 ± 23.1	14.0 ± 0.9
<b>25 -150</b>	23	-	-	-	13.9 ± 1.0

-: 未计算 (平均值 ± 标准差)

(注)本品经批准使用的日剂量为对曲霉菌病 50-150 mg(重度或难治性时增至 300 mg)，对念珠菌病 50 mg (重度或难治性时增至 300 mg)。

**重复剂量给药:** 6 例健康成人志愿者经 30 分钟静脉输注米卡芬净钠 75 mg，每日一次，共 7 天，在第 4 天时血浆原形药物浓度达稳态。最后一次给药时的 C<sub>max</sub> 和消除半衰期分别为 10.87 µg/ml 和 14.0 小时。血浆蛋白结合率为 99.8%或以上。



**健康老年人：**10例老年志愿者（平均年龄71岁，66-78岁）和10例非老年志愿者（平均年龄22岁，20-24岁）经1小时静脉输注米卡芬净钠50 mg，结果老年组和非老年组血浆原形药物浓度表现出相似的时程曲线，两组间 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 和血浆蛋白结合率没有差别。

**肝功能不全患者：**选择8例中度肝功能不全受试者（Child-Pugh 评分 7-9）和8例年龄、性别和体重相匹配的正常肝功能受试者，单次输注100 mg米卡芬净1小时。结果表明，中度肝功能不全患者无需剂量调整。

8例重度肝功能不全受试者和年龄、性别、种族和体重相匹配的8例正常肝功能受试者，输注100 mg米卡芬净1小时。重度肝功能不全受试者米卡芬净的AUC是正常肝功能受试者的68.2% [90%可信区间（50.8, 91.5）]；M-5（羟基化代谢物）的AUC是正常肝功能受试者的231.8% [90%可信区间（152.3, 352.7）]。然而，这一暴露量（母体和M-5）与在侵袭性食道念珠菌感染患者的暴露量是相当的。M-5的暴露水平与大鼠的毒代动力学数据是相当的。因此，重度肝功能不全患者无需调整米卡芬净的剂量。

**肾功能不全患者：**选择9例重度肾功能不全受试者（肌酐清除率 $<30$  ml/min）和9例年龄、性别和体重相匹配的正常肾功能受试者（肌酐清除率 $>80$  ml/min），单次输注100mg米卡芬净1小时进行比较。结果表明重度肾功能不全患者的最大血药浓度（ $C_{max}$ ）和AUC没有显著的改变。肾功能不全的患者无需剂量调整。

米卡芬净与蛋白高度结合，是不可透析的，因此血液透析患者不需要追加剂量。

**深部真菌感染患者（成人）：**对65例深部真菌感染患者重复给予12.5 mg、25 mg、50 mg、75 mg、100 mg和150mg米卡芬净钠，其消除半衰期为13.5小时，各剂量间没有差异。

注：本品批准使用的日剂量:对曲霉菌为50~150 mg（重度或难治性时可增至300 mg）；对念珠菌病为50 mg（重度或难治性时可增至300 mg）

**接受骨髓或外周造血干细胞移植的成年患者（非日本人的结果）：**经一小时静脉输注米卡芬净钠12.5~200mg (美国)和3~8 mg/kg (约230~600 mg，英国)，每日一次重复给药，稳态时（首次给药后第7天）原形药物的AUC与给药剂量成正比，而各剂量的消除半衰期几乎相同。

稳态时的药代动力学参数

剂量		例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$AUC_{0-24h}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	$t_{1/2}$ (h)
美国 (mg)	12.5	7	$3.9 \pm 7.3$	$15.6 \pm 11.6$	$9.9 \pm 1.8$
	25	8	$4.8 \pm 2.7$	$24.4 \pm 7.5$	$13.8 \pm 4.0$
	50	7	$6.4 \pm 5.7$	$49.0 \pm 11.1$	$12.5 \pm 2.6$

	75	8	8.3 ± 4.8	66.1 ± 20.6	13.2 ± 4.4
	100	7	28.2 ± 22.9	110.0 ± 31.8	13.9 ± 3.1
	150	8	17.6 ± 8.4	166.4 ± 49.3	13.1 ± 2.5
	200	8	26.5 ± 20.7	208.3 ± 65.5	15.9 ± 4.8
英国 mg/kg	3	8	21.1 ± 2.8	234 ± 33.6	14.0 ± 1.4
	4	10	29.2 ± 6.2	339 ± 72.2	14.2 ± 3.2
	6	8	38.4 ± 6.9	479 ± 157	14.9 ± 2.6
	8	8	60.8 ± 26.9	663 ± 212	17.2 ± 2.3

(平均数 ± 标准差)

(注)本品经批准使用的日剂量为对曲霉菌病 50-150 mg(重度或难治性时增至 300 mg),  
对念珠菌病 50 mg (重度或难治性时增至 300 mg)。

### 代谢

已经确定或推测有八个代谢产物。米卡芬净被认为主要经肝脏代谢。经静脉输注后,有3.7%的剂量以主要代谢产物(M5,米卡芬净侧链羟化产物)经尿液和粪便排泄。据推测M5是由细胞色素P450的CYP1A2、2B6、2C和3A催化产生的,儿茶酚产物(M1)是米卡芬净经硫酸酯酶催化产生的,甲氧基产物(M2)是由M1经COMT(儿茶酚氧位甲基转移酶)催化产生的,而开环产物(M3)是由米卡芬净在水溶液中未经酶催化产生的。

### 排泄

米卡芬净主要经粪便排泄。6例非日本健康成年志愿者经1小时静脉输注28.3 mg<sup>14</sup>C标记的米卡芬净钠,给药后7天尿液和粪便中放射性活性的排泄率分别为剂量的7.36%和43.80%,尿液和粪便中原形药物的排泄率分别为剂量的0.70%和11.71%,其它均为代谢产物。输注结束时血浆放射性活性的浓度为2.29 μg eq./ml,给药后24小时为0.84 μg eq./ml,给药后7天为0.19 μg eq./ml。42-51天后浓度降至0.023 μg eq./ml,大约为7天后浓度的1/8。

哺乳期大鼠经静脉给予1 mg/kg<sup>14</sup>C标记的米卡芬净钠,给药后6小时乳汁中的放射性浓度达到峰值,几乎与血浆中的浓度相同。给药后24小时乳汁中的放射性浓度与血浆浓度平行下降,半衰期为1.4天。

【贮藏】室温下于密闭遮光容器内避光保存。

【包装】中硼硅玻璃管制注射剂瓶,注射用冷冻干燥用覆聚乙烯-四氟乙烯膜溴化丁基橡胶塞,1瓶/盒。

【有效期】24个月

【执行标准】YBH11562021

【批准文号】国药准字H20183111

**【药品上市许可持有人】**

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：江苏省连云港经济技术开发区

**【生产企业】**

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：连云港经济技术开发区东晋路 5 号

邮政编码：222069

客户服务电话：4008285227 周一至周五 09：00-17：00（节假日除外）

网址：<http://www.hansoh.cn>

80632B05