156mm

228mm

核准日期：2014年12月30日　修改日期：2023年02月08日
修改日期：2018年02月26日　修改日期：
修改日期：2020年05月22日
修改日期：2022年09月28日
修改日期：2022年10月18日

护　佑®　扬子江®复锐®

伏立康唑分散片说明书

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：伏立康唑分散片

英文名称：Voriconazole Dispersible Tablets

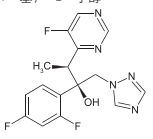
汉语拼音：Fulikangzuo Fensanpian

【成　　份】

本品主要成份为伏立康唑。

化学名称：(2R,3S)－2－(2,4－二氟苯基)－3－(5－氟－4－嘧啶基)－1－(1H－1,2,4－三氮唑－1－基)－2－丁醇

化学结构式：



分子式：$C_{16}H_{14}F_3N_5O$

分子量：349.31

辅　料：乳糖、微晶纤维素、预胶化淀粉、聚维酮、交联聚维酮、低取代羟丙纤维素、阿司帕坦、香蕉拌和型粉末香精、硬脂酸镁。

【性　　状】

本品为白色或类白色片。

【适 应 症】

本品是一种广谱的三唑类抗真菌药，适用于治疗成人和2岁及2岁以上儿童患者的下列真菌感染：

(1) 侵袭性曲霉病。

(2) 非中性粒细胞减少患者的念珠菌血症。

(3) 对氟康唑耐药的念珠菌引起的严重侵袭性感染(包括克柔念珠菌)。

(4) 由足放线病菌属和镰刀菌属引起的严重感染。

本品主要用于进展性、可能威胁生命的真菌感染患者的治疗。

预防接受异基因造血干细胞移植(HSCT)的高危患者的侵袭性真菌感染。

【规　　格】

200mg

【用法用量】

1、剂量的一般考虑

本品应至少在饭前1小时或者饭后1小时后服用。

在使用伏立康唑治疗前或治疗期间应监测血电解质，如存在低钾血症、低镁血症和低钙血症等电解质紊乱应予以纠正。

成人

无论是静脉滴注还是口服给药，第一天均应给予首次负荷剂量，以使其血药浓度接近于稳态浓度。由于口服制剂的生物利用度很高(96%)，在有临床指征时口服和静脉滴注两种给药方法可以互换。

2、推荐剂量及其调整和治疗持续时间

成人及青少年(12～14岁且体重≥50kg；15～17岁者)的推荐剂量：

	静脉滴注	口服	
		患者体重≥40kg*	患者体重<40kg*
负荷剂量(适用于第1个24 小时)	每12小时给药1次，每次6mg/kg	每12小时给药1次，每次400mg	每12小时给药1次，每次200mg
维持剂量(开始用药24 小时以后)	每日给药2次，每次4mg/kg	每日给药2次，每次200mg	每日给药2次，每次100mg

* 适用于15岁或以上患者

治疗持续时间

治疗持续时间视患者用药后的临床疗效及微生物学检测结果而定，谨慎选择合理治疗时间。见【注意事项】。

静脉用药的疗程不宜超过6个月。对于6个月以上的长期治疗，应仔细权衡获益与风险。

剂量调整(成人)

在使用本品治疗过程中，医生应当严密监测其潜在的不良反应，并根据患者具体情况及时调整药物剂量，参见【不良反应】和【注意事项】。

如果患者治疗反应欠佳，口服给药的维持剂量可以增加到每日2次，每次300mg；体重<40kg的患者，剂量调整为每日2次，每次150mg。

如果患者不能耐受上述较高的剂量，口服给药的维持剂量可以每次减50mg，逐渐减到每日2次，每次200mg(体重<40kg的患者，减到每日2次，每次100mg)。

如果用于预防，请参见下文。

2岁～<12岁以下的儿童和轻体重青少年(12～14岁且体重<50kg者)

应按儿童剂量服用伏立康唑，因为与成人相比，这些青少年的伏立康唑代谢方式与儿童更相似。

推荐的用药方案如下：

	静脉	口服
负荷剂量（适用于第1个24 小时）	每12小时给药1次，每次9mg/kg	未建议
维持治疗（开始用药24 小时以后）	每日给药2次，每次8mg/kg	每日给药2次，每次9mg/kg（最大单次剂量350mg，每日2次）

备注：基于112例2岁～<12岁免疫缺陷儿童患者和26例12岁～<17岁免疫缺陷青少年患者的群体药代动力学分析结果。

建议通过静脉滴注疗法开始治疗，并且只在取得明显临床改善时才考虑口服疗法。请注意，8mg/kg静脉滴注时伏立康唑暴露量大约是9mg/kg口服时伏立康唑暴露量的两倍。

儿童的推荐剂量是基于干混悬剂的研究。尚未在儿童中进行口服混悬剂和片剂的生物等效性研究。考虑到儿童患者的胃肠通过时间可能较短，片剂在儿童的吸收可能与成人患者不同。因此建议2～<12岁的儿童患者采用口服干混悬剂配方。

对于所有其他青少年(12至14岁且体重≥50kg；15至17岁任何体重)，伏立康唑应按成人剂量给药。

剂量调整(儿童[2至<12岁]和轻体重青少年[12至14岁且<50kg])

如果患者反应欠佳，可按照1mg/kg增加剂量(如果最初使用的最大口服剂量为350mg时增幅为50mg)。如果患者无法耐受治疗，则按照1mg/kg降低剂量(如果最初使用的最大口服剂量为350mg时降幅为50mg)。

尚未对肝功能或肾功能不全的2～<12岁儿童患者应用本品进行研究。

成人及儿童中的预防

预防应当从移植当天开始且预防用药天数最长可为100天。应根据侵袭性真菌感染（IFI）的发生风险尽可能缩短预防用药天数(根据中性粒细胞减少或免疫抑制确定)。只有当免疫抑制或移植物抗宿主病（GvHD）持续时，移植后的最长预防用药天数才可持续至180天。

剂量

在各年龄组中推荐的预防给药方案与治疗给药方案相同。请参见上面的治疗给药方案表格。

预防持续时间

尚未在临床试验中对伏立康唑使用时间超过180天的安全性和疗效进行充分的研究。

对于180天(6个月）以上的伏立康唑预防使用，需仔细评估效益与风险平衡。

以下内容同时适用于治疗和预防

剂量调整

对于预防使用，当缺乏疗效或发生治疗相关不良事件时，不建议调整剂量。如果发生治疗相关不良事件，则必须考虑停用伏立康唑以及使用替代抗真菌药物。

合并用药时的剂量调整

与苯妥英合用时，建议伏立康唑的口服维持剂量从每日2次，每次200mg增加到每日2次，每次400mg(体重<40kg的患者，剂量从每日2次，每次100mg增加到每日2次，每次200mg)。

伏立康唑应避免与利福布汀合用。如果必须联合使用时，建议伏立康唑的口服维持剂量从每日2次，每次200mg增加到每日2次，每次350mg(体重<40kg的患者，剂量从每日2次，每次100mg增加到每日2次，每次200mg)。

与依非韦伦合用时：如伏立康唑的维持剂量增加至每12小时400mg而依非韦伦的剂量减少50％，即减少到300mg每日1次时，伏立康唑可与依非韦伦联合使用。停用伏立康唑治疗的时候，依非韦伦应当恢复到最初的剂量。

3、老年人

老年人应用本品时无需调整剂量。

4、肾功能损害

肾功能损害对本品口服给药的药代动力学没有影响。因此，轻度至重度肾功能损害者应用本品均无需调整剂量。

伏立康唑可经血液透析清除，清除率为121ml/min。4小时的血液透析仅能清除少许药物，无需调整剂量。

5、肝功能损害

轻度至中度肝硬化患者(Child–Pugh A 和B)伏立康唑的负荷剂量不变，但维持剂量减半。

目前尚无伏立康唑应用于重度肝硬化患者(Child–Pugh C）的研究。

伏立康唑治疗肝功检查异常患者(天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酸氨基转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(AP）异常或总胆红素高于正常上限5倍以上）的安全性数据非常有限。

有报道伏立康唑与肝功能检查异常增高和肝损伤临床体征有关，如黄疸，因此严重肝功能损害者应用本品时必须权衡利弊。

肝功能损害者应用本品时必须密切监测药物的毒性反应。

6、儿童用药

尚未在2岁以下儿童患者中评估本品的安全性和有效性。

【不良反应】

1、安全性概要

成人中伏立康唑的安全性数据来自一个包括2000多例受试者(包括接受治疗成人患者1603例和额外的预防性研究成人患者270例）的安全性数据库。它代表了不同的人群，包括血液系统恶性肿瘤患者，患食道念珠菌病和难治性真菌感染的HIV感染患者，患念珠菌血症和曲霉病的非粒细胞减少患者以及健康志愿者。

最常见报告的不良反应是视觉损害、发热、皮疹、呕吐、恶心、腹泻、头痛、外周水肿、肝功能检查异常、呼吸窘迫和腹痛。

不良反应的严重程度一般为轻到中度。按年龄、种族和性别对安全性数据进行分析，未见显著的临床差异。

2、不良反应列表

下表中，因为大多数研究是开放性的，因此按系统器官分类列出了合并治疗(1603例）和预防(270例）研究中的1873例成人中出现的所有有因果关系的不良反应及其频率类别。

发生频率：很常见：(≥1/10)；常见(≥1/100但<1/10)；少见(≥1/1000但<1/100)；罕见(≥1/10000但<1/1000)；非常罕见(<1/10000)；未知(无法从已知数据推断)。

在各发生频率组，不良反应类型按其性质严重度降序排列。

表　应用伏立康唑的患者中报告的不良反应

系统器官分类	很常见≥1/10	常见≥1/100至<1/10	少见≥1/1000至<1/100	罕见≥1/10000至<1/1000	频率未知（无法从已知数据推断）
感染和侵染		鼻窦炎	伪膜性结肠炎		
良性、恶性和性质未明的肿瘤（包括囊肿和息肉）					鳞状细胞癌*
血液和淋巴系统异常		粒细胞缺乏症[1]，全血细胞减少，血小板减少[2]，白细胞减少症，贫血	骨髓衰竭、淋巴结病、嗜酸性粒细胞增多症	弥散性血管内凝血	
免疫系统异常			超敏	过敏样反应	
内分泌异常			肾上腺功能不全、甲状腺功能减退症	甲状腺功能亢进症	
代谢和营养异常	外周水肿	低血糖、低钾血症、低钠血症			
精神异常		抑郁、幻觉、焦虑、失眠、激越、意识模糊状态			
神经系统异常	头痛	惊厥、晕厥、震颤、肌张力增加[3]、感觉异常、嗜睡、头晕	脑水肿、脑病[4]、锥体外系疾病[5]、周围神经病变、共济失调、感觉减退、味觉障碍	肝性脑病、格林–巴利综合征、眼球震颤	
眼部异常	视觉损害[6]	视网膜出血	视神经异常[7]、视神经乳头水肿[7]、动眼神经危象、复视、巩膜炎、睑炎	视神经萎缩、角膜浑浊	
耳和迷路异常			听觉减退、眩晕、耳鸣		
心脏异常		室上性心律失常、心动过速、心动过缓	室颤、室性期外收缩、室性心动过速、心电图QT延长、室上性心动过速	尖端扭转型室性心动过速、完全性房室传导阻滞、束支传导阻滞、结性心律	
血管异常		低血压、静脉炎	血栓性静脉炎、淋巴管炎		
呼吸、胸廓和纵隔异常	呼吸窘迫[8]	急性呼吸窘迫综合征、肺水肿			
胃肠道异常	腹泻、呕吐、腹痛、恶心	唇炎、消化不良、便秘、牙龈炎	腹膜炎、胰腺炎、舌肿大、十二指肠炎、肠胃炎、舌炎		
肝胆异常	肝功能检查异常	黄疸、胆汁淤积性黄疸、肝炎[10]	肝衰竭、肝肿大、胆囊炎、胆石症		
皮肤和皮下组织异常	皮疹	剥脱性皮炎、脱发、斑丘疹、瘙痒、红斑	史蒂文斯–约翰逊综合征（Stevens – Johnson syndrome [SJS]）[9]、光毒性、紫癜、荨麻疹、过敏性皮炎、丘疹样皮疹、斑状皮疹、湿疹	中毒性表皮坏死松解症[9]、药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身性症状（DRESS）[9]、血管性水肿、光化性角化病*、假性卟啉症、多形红斑、银屑病、药疹	皮肤型红斑狼疮*、雀斑*、雀斑样痣*
肌肉骨骼和结缔组织异常		背痛	关节炎		骨膜炎*
肾脏和泌尿系统异常		急性肾衰竭、血尿素氮升高、肾小管坏死、蛋白尿、肾炎			
全身异常及给药部位状况	发热	胸痛、面部水肿[11]、乏力、寒战	注射部位反应、流感样疾病		
检查		血肌酐升高	血尿素升高、血胆固醇升高		

* 上市后发现的不良反应

[1] 包括伴有或不伴有发热的中性粒细胞减少症。

[2] 包括免疫性血小板减少性紫癜。

[3] 包括颈部僵硬和手足抽搐。

[4] 包括缺氧缺血性脑病和代谢性脑病。

[5] 包括静坐不能和帕金森病。

[6] 参见【不良反应】的“视觉损害”。

[7] 上市后报告了持久性视神经炎。参见【注意事项】。

[8] 参见【注意事项】。

[9] 包括呼吸困难和劳力性呼吸困难。

[10] 包括药物性肝损伤、中毒性肝炎、肝细胞损伤和肝脏毒性。

[11] 包括眶周水肿、唇水肿和口水肿。

对所选不良反应的描述

视觉损害：

和伏立康唑有关的视觉损害(包括视力模糊、畏光、绿视症、色视症、色盲、蓝视症、眼部疾病、目晕、夜盲、振动幻觉、闪光幻觉、闪光暗点、视力下降、视觉亮度、视野缺损、玻璃体漂浮物和黄视症）很常见。视觉损害呈一过性，可以完全恢复。大多数在60分钟内自行缓解，未见有临床意义的长期视觉反应。有证据表明伏立康唑重复给药后这种情况减轻。视觉损害一般为轻度，导致停药的情况罕见，没有长期后遗症。视觉损害可能与较高的血药浓度和／或剂量有关。

虽然伏立康唑的作用部位似乎主要局限于视网膜，但其作用机制仍不清楚。一项研究中，以健康志愿者为对象研究了伏立康唑对视网膜功能的影响，发现本品可减小视网膜电波波形的振幅，停药后则恢复正常。视网膜电图(ERG）通常用于检测视网膜中的电流情况。ERG的变化在29天的治疗期内没有进展，停用伏立康唑后完全恢复。

上市后曾有长期视觉不良事件报告。

皮肤反应：

临床试验中，伏立康唑治疗的患者皮肤反应很常见。但这些患者患有严重的基础疾病，合并使用了多种伴随药物产品。大多数皮疹为轻到中度。伏立康唑治疗期间患者出现严重皮肤不良反应(SCARs)，这些严重反应包括史蒂文斯－约翰逊综合征(SJS，少见)、中毒性表皮坏死松懈症(TEN，罕见)，药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身性症状(DRESS，罕见）和多形性红斑(罕见)(参见【注意事项】)。

如果患者出现皮疹，应当密切观察，如果病损进展，则要停用伏立康唑。已有光敏反应(例如雀斑、雀斑样痣和光化性角化病）的报告，特别是在长期治疗期间 。

在长期使用伏立康唑治疗的患者中有皮肤鳞状细胞癌的报道。其形成机制仍不清楚。

肝功能检查：

伏立康唑临床研究项目中，接受伏立康唑用于合并治疗和预防的成人和儿童受试者中转氨酶升高>3xULN(不一定构成不良事件）的总发生率分别为18.0%(319/1768）和25.8%（73/283)。肝功能检查异常可能与血药浓度较高和／或剂量较高有关。

大多数肝功能检查异常不需调整剂量即可恢复，或者在调整剂量后恢复，有的停药后恢复。

在有其他严重基础疾病的患者中，使用伏立康唑后有严重肝毒性反应，包括黄疸、肝炎和导致死亡的肝衰竭。

预防

一项针对接受异基因HSCT且先前未发生确诊或临床诊断IFI的成人和青少年患者所进行的开放性、对照、多中心研究对使用伏立康唑与伊曲康唑进行初级预防进行了比较，据报告，伏立康唑组中有39.3%的受试者因不良事件而永久停药，而伊曲康唑组中有39.6%的受试者因不良事件而永久停药。伏立康唑组有50例(21.4%）受试者因治疗中出现的肝脏不良事件而永久停用研究药物，而伊曲康唑组有18例(7.1%)。

儿童患者：

在288例2岁～<12岁(169例）和12岁～<18岁(119例）的儿童患者中研究了伏立康唑的安全性，这些患者在临床试验中接受了伏立康唑用于预防(183例）和治疗(105例)。此外还在同情用药项目中的额外158例2岁～<12岁的儿童患者中研究了伏立康唑的安全性。总体而言，儿童人群中的伏立康唑安全性与成年人中的情况相似。然而，在儿童患者中观察到肝酶升高(在临床试验中被报告为不良事件)频率有比成人更高的趋势(儿童中有14.2%的转氨酶升高，而成人中为5.3%)。上市后数据显示，对比成年人，儿童患者中皮肤反应的发生率可能会较高(尤其是红斑)。22例年龄不足2岁的患者在同情性使用项目中接受了伏立康唑治疗，报告了下列不良反应(不能排除与伏立康唑有关)：光敏反应(1例)、心律失常(1例)、胰腺炎(1例)、血胆红素升高(1例)、肝酶升高(1例)、皮疹(1例）和视神经乳头水肿(1例)。上市后报道中已有儿童患者胰腺炎的报道。

3、在中国成年人中进行的临床研究

在一项开放的、前瞻性、无对照、多中心研究中，评价了确诊或临床诊断严重侵袭性真菌感染的中国患者应用伏立康唑治疗的安全性。共77例确诊或临床诊断严重侵袭性真菌感染的中国患者入选，并接受伏立康唑治疗。共有62例受试者(80.5%）报告了182例治疗中出现的全因不良事件，其中90例被认为与治疗相关。治疗中出现的全因不良事件中最常见的为低钾血症(13.0%，5.2%与治疗相关）和视觉障碍(13.0%。所有均与治疗相关)。大部分不良事件属轻度或中度。18例受试者(23.4%）报告的不良事件属重度。14例受试者(18.2%）在研究期间发生了1个或多个严重不良事件，但均与治疗无关。另外5例受试者(6.5%）在治疗结束后发生了1个或多个严重不良事件；其中仅有1个被认为与治疗相关。7例受试者(9.1%）在研究期间死亡，另有7例受试者(9.1%）在永久中止治疗或研究结束后(但在报告期内）死亡。实验室检查异常和生命体征改变总体并不显著。

报告疑似不良反应

在药品获得上市许可后，报告疑似不良反应非常重要，以便持续监测药品效益与风险之间的平衡。

【禁　　忌】

1、本品禁用于对其活性成份或其赋形剂过敏者。

2、本品禁止与CYP3A4底物联合使用，包括特非那汀，阿司咪唑，西沙必利，匹莫齐特和奎尼丁等。因为本品可使上述药物的血药浓度增高，导致QT间期延长，并且偶见尖端扭转性室性心动过速。

3、本品禁止与西罗莫司联合使用，伏立康唑可显著增加西罗莫司的血药浓度，因此，禁止这两种药物合用。

4、本品禁止与利福平、卡马西平和苯巴比妥联合使用。这些药物可能会显著降低本品的血药浓度，因此，本品禁止与这些药物合用。

5、本品禁止以标准剂量与每次400mg(每日一次）及更高剂量的依非韦伦合用，因为健康受试者同时应用此剂量的依非韦伦与伏立康唑，伏立康唑的血药浓度显著降低。伏立康唑也能显著降低依非韦伦的血药浓度。

6、本品禁止与高剂量的利托那韦(每次400mg及以上，每日2次）联合使用。健康受试者同时应用此剂量的利托那韦与伏立康唑，伏立康唑的血药浓度显著降低。

7、本品禁止与麦角生物碱类药物联合使用包括麦角胺、二氢麦角胺等。麦角生物碱类药物为CYP3A4的底物，二者合用后麦角类药物的血药浓度可能会增高而导致麦角中毒。

8、本品禁止与圣约翰草联合使用。

【注意事项】

1、过敏反应：

已知对其他唑类药物过敏者慎用本品。

2、心血管系统：

伏立康唑与QTc间期延长有关。已有报道极少数使用本品的患者发生了尖端扭转型室性心动过速。这些患者通常伴有一些危险因素，例如曾经接受过具有心脏毒性的化疗药物、心肌病、低钾血症或同时使用其他可能会诱发尖端扭转型室性心动过速的药物。因此在伴有心律失常危险因素的患者中需慎用伏立康唑，例如：

・先天性或获得性QTc间期延长

・心肌病，特别是目前存在心力衰竭者

・窦性心动过缓

・有症状的心律失常

・同时使用已知能延长QTc间期的药物。

在使用伏立康唑治疗前或治疗期间应当监测血电解质，如存在低钾血症、低镁血症和低钙血症等电解质紊乱则应纠正。

一项研究表明：单次给予健康志愿者相当于4倍常规剂量的伏立康唑，未发现有受试者QTc间期超过500毫秒(注：可能因此发生临床不良事件(如心率失常）的阈值)。

3、肝毒性：

在临床研究中，伏立康唑治疗组中有严重的肝脏反应(包括肝炎，胆汁瘀积和致死性的暴发性肝衰竭)。肝脏反应的病例主要发生在伴有严重基础疾病(主要为恶性血液病）的患者中。一过性肝脏反应，包括肝炎和黄疸，可以发生在无其他确定危险因素的患者中。通常停药后肝功能异常即能好转。

4、监测肝功能：

患者接受伏立康唑治疗时必须仔细监测肝毒性。临床监测应包括在开始伏立康唑治疗时进行肝功能实验室检查(特别是天门冬氨酸氨基转移酶(AST）和丙氨酸氨基转移酶(ALT)）并且第一个月内至少每周检查一次。治疗时间应该越短越好，但在根据效益－风险评估后治疗继续的情况下，如果肝功检查未见改变，检查频率可以降为每月一次。患者在治疗初以及在治疗中发生肝功能异常时均必须常规监测肝功能，以防发生更严重的肝脏损害。监测应包括肝功能的实验室评价(特别是肝功能检查和胆红素)。

如果肝功检查发现指标显著升高，除非医生评估患者的效益－风险后认为应该继续用药，否则均应该停用伏立康唑。

在儿童和成年人中均需进行肝功能监测。

5、视觉障碍：

疗程超过28天时伏立康唑对视觉功能的影响尚不清楚。有报道应用本品时发生视觉不良反应，包括视物模糊，视神经炎和视神经乳头水肿。如果连续治疗超过28天，需监测视觉功能，包括视敏度、视野以及色觉。

6、肾脏不良反应：

有报道重症患者应用本品时可能发生急性肾衰竭。接受伏立康唑治疗的患者有可能也同时合用具有肾毒性的药物或合并造成肾功能减退的其它疾病。(参见【不良反应】)。

7、监测肾功能：

应用本品时需要监测肾功能，其中包括实验室检查，特别是血肌酐值。

8、监测胰腺功能：

具有急性胰腺炎高危因素(如最近接受过化疗，造血干细胞移植）的患者，尤其是儿童，在接受伏立康唑治疗期间应密切监测胰腺功能。在这种临床情况下可以考虑监测血清淀粉酶或脂肪酶。

9、剥脱性皮肤反应：

在治疗中有可能发生危及生命的严重皮肤不良反应(SCARs)，如史蒂文斯－约翰逊综合征(SJS），中毒性表皮坏死松解症(TEN)，药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身性症状(DRESS)。如果患者出现皮疹，则需严密观察。若皮损加重，必须停药。

此外，伏立康唑与光毒性有关，包括雀斑、雀斑样痣、光化性角化病和假性卟啉症等反应。建议所有患者(包括儿童）在伏立康唑治疗期间避免日光直射，并且适当使用防护服和有高防晒因子(SPF）的防晒霜等措施。

10、长期治疗：

对于180天(6个月）以上的长期暴露(治疗或预防)，需仔细评估效益与风险平衡，因此，医生应该考虑是否有必要限制伏立康唑的暴露量。已有长期使用伏立康唑发生以下严重不良事件的报道：

在一些有光毒性反应的患者中，已有伏立康唑长期治疗患者发生皮肤鳞状细胞癌(SCC）的报道。如果患者发生光毒性反应，咨询多科室意见后应该考虑停用伏立康唑和使用替代抗真菌药物，并将患者转诊至皮肤科。为了对癌前病变进行早期诊断和管理，有光毒性相关病变发生却继续使用伏立康唑的情况下，需系统性和定期进行皮肤病变评估。如果确诊癌前病变或者皮肤鳞状细胞癌，应停用伏立康唑。

在移植病人中，已有非感染性骨膜炎合并氟化物和碱性磷酸酶升高的报道。如果患者出现与氟中毒或骨膜炎表现一致的骨骼疼痛和影像学表现，应停用伏立康唑。

11、儿童用药：

本品在2岁以下儿童中的安全性和有效性尚未建立(参见【不良反应】和【药代动力学】)。伏立康唑适用于年龄≥2岁的儿童患者。观察到儿童人群中的肝酶升高频率更高(见【不良反应】)。儿童和成年人均需监测肝功能。吸收不良和体重特别低的2岁到<12岁儿童患者中，口服生物利用度有限。这种情况下，建议静脉应用伏立康唑。

儿童人群中的光毒性反应频率更高。由于已有其会向SCC发展的报告，因此必须对该患者人群采取严格的光保护措施。对于出现光老化损伤(例如雀斑样痣或雀斑）的儿童，建议避免阳光照射并进行皮肤病学随访(即使在停止治疗后)。

12、预防：

如果发生治疗相关不良事件(肝脏毒性、光毒性及SCC等严重皮肤反应、严重或长期视觉障碍和骨膜炎)，则必须考虑停用伏立康唑并使用替代抗真菌药物。

13、苯妥英(CYP2C9底物和强CYP450诱导剂)：

本品应尽量避免与苯妥英合用，权衡利弊后必须同时应用时，建议密切监测苯妥英的浓度。

14、依非韦伦(CYP450诱导剂；CYP3A4抑制剂和底物)：

伏立康唑与依非韦伦合用时，伏立康唑的剂量应当每12小时增加400mg，而依非韦伦的剂量应当每24小时减少300mg。

15、利福布汀(强CYP450诱导剂)

两者合用时需密切监测全血细胞计数以及利福布汀的不良反应。除非利大于弊，否则应避免同时应用这两种药物。

16、利托那韦(强CYP450诱导剂；CYP3A4抑制剂和底物)：

伏立康唑应当避免与低剂量利托那韦(100mg每日2次）合用，除非患者的利益／风险评估证明应该使用伏立康唑。

17、依维莫司(CYP3A4底物，P–gp底物)：

不推荐伏立康唑和依维莫司联合使用，因为伏立康唑预期会显著增加依维莫司的药物浓度，目前由于数据不足，尚无针对联合使用情况下的剂量推荐。

18、美沙酮(CYP3A4底物)：

当与伏立康唑合用时，需要密切监测美沙酮的不良反应和毒性，包括QTc间期延长，因为与伏立康唑合用时，美沙酮的血药浓度会升高。可能需要降低美沙酮剂量。

19、短效阿片类药物(CYP3A4的底物)：

与伏立康唑合用时，应考虑减少阿芬太尼，芬太尼和其它与阿芬太尼结构类似并且通过CYP3A4代谢的短效阿片类药物(如舒芬太尼）的剂量。当阿芬太尼与伏立康唑合用时，其半衰期延长4倍，一项独立研究显示，与伏立康唑合用可使芬太尼的平均$AUC_{0-\infty}$升高，因此有必要密切监测阿片类药物相关的不良反应(包括延长其呼吸监护期)。

20、长效阿片类药物(CYP3A4底物)：

与伏立康唑合用时，应考虑降低羟考酮和其他通过CYP3A4代谢的长效阿片类药物(如氢可酮）的剂量，并密切监测阿片类药物相关的不良反应。

21、氟康唑(CYP2C9，CYP2C19和CYP3A4抑制剂)：

健康人群口服伏立康唑与口服氟康唑合用时，伏立康唑的C_{max}和AUC_{τ}显著增加。尚未确定降低伏立康唑和氟康唑剂量或给药频率以消除该影响的方法。在使用氟康唑后接着使用伏立康唑时，建议监测伏立康唑相关的不良反应。

22、伏立康唑分散片中含有乳糖成分，罕见的、先天性的半乳糖不能耐受者、Lapp 乳糖酶缺乏或葡萄糖－半乳糖吸收障碍者不宜应用本品。

23、对驾驶和操作机器能力的影响：

伏立康唑对驾驶和操作机器的能力可能有一定影响。本品可能会引起一过性的、可逆性的视觉改变，包括视物模糊，视觉改变，视觉增强和／或畏光。患者出现上述症状时必须避免从事有危险的工作，例如驾驶或操作机器。

24、胚胎－胎儿毒性：

伏立康唑应用于孕妇时可导致胎儿损害。

动物试验中，使用伏立康唑和致畸形，胚胎毒性，妊娠期延长，难产和胚胎死亡有关系。如在孕期使用伏立康唑，或在用药期间怀孕，应告知患者本品对胎儿的潜在危险。

25、实验室检查：

使用伏立康唑前应纠正电解质紊乱，包括低钾血症、低镁血症和低钙血症。

患者处理应当包括实验室评价肾功能(尤其是血清肌酐）和肝功能(尤其是肝功能检查和胆红素)。

26、药物相关作用：

见【药物相互作用】

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

目前尚无足够数据来评价伏立康唑在孕妇中使用的安全性。

动物实验显示本品有生殖毒性，但对人体的潜在危险性尚未确定。

伏立康唑不宜用于孕妇，除非对母亲的益处显著大于对胎儿的潜在毒性。

育龄期妇女

育龄期妇女应用伏立康唑期间需采取有效的避孕措施。

哺乳期妇女

尚无伏立康唑在乳汁中分泌的资料。当开始使用伏立康唑时必须停止哺乳。

生育能力

在动物研究中，雄鼠和雌鼠未显示生殖能力受损。

【儿童用药】

2～<12岁的儿童和轻体重青少年(12～14岁且体重<50公斤）以及青少年(12～14岁且体重≥50公斤；15～17岁者）的安全有效性已经建立，应严格遵照所推荐的剂量应用，详见【用法用量】项下内容。

本品在2岁以下儿童中的安全性和有效性尚未建立。

扬子江药业集团
南京海陵药业有限公司

42757803

尺寸：570×140mm
识别码：384#

护佑® 扬子江® 复锐®

伏立康唑分散片说明书

【老年用药】

一项多剂量口服给药的研究中，健康老年男性（≧65 岁）的 C_{max} 和 $AUC_{τ}$ 较健康年轻男性（18 ～ 45 岁）分别高 61% 和 86%。但健康老年女性（≧65 岁）的 C_{max} 和 $AUC_{τ}$ 与健康年轻女性（18 ～ 45 岁）无显著差异。

治疗研究中未按照年龄调整用药剂量。研究中观察了血药浓度与年龄之间的关系。伏立康唑在年轻患者和老年患者中的安全性相仿，因此老年患者应用本品无需调整剂量。

【药物相互作用】

以下为伏立康唑与其他药物的相互作用和其他类型的相互作用

伏立康唑通过细胞色素 P450 同工酶代谢，并抑制细胞色素 P450 同工酶的活性，包括 CYP2C19，CYP2C9 和 CYP3A4。这些同工酶的抑制剂或诱导剂可能分别增高或降低伏立康唑的血药浓度，因此，本品可能会增高通过 CYP450 同工酶代谢的物质的血浓度。

除非特别注明，药物相互作用的研究在健康成年男性志愿者中进行。采用多剂量的给药方法，每次口服 200mg，每日 2 次，直到达到稳态浓度。这些研究结果对于其他人群和其他给药途径亦有参考意义。

正在使用能使 QTc 间期延长的其他药物者需慎用伏立康唑。与伏立康唑合用时，通过 CYP3A4 同功酶代谢的药物（如部分抗组胺药、奎尼丁、西沙比利、哌迷清）血药浓度可能会增高，因此，禁止这两种药物合用。

药物相互作用表

伏立康唑与其它药物之间的相互作用详见下表（每日 1 次用"QD"表示，每日 2 次用"BID"表示，每日 3 次用"TID"表示，未确定用"ND"表示）。每个药代动力学参数的箭头方向是基于各参数几何平均值比值的 90% 置信区间确定，位于 80 ～ 125% 范围之内（↔），之下（↓）或之上（↑）。星号（*）表示二者之间有相互作用。$AUC_{τ}$，AUC_{t} 和 $AUC_{0-∞}$ 分别表示给药间隔、从零到血液中可检测到药物的时间以及从零到无穷的药时曲线下面积。

该表格中的相互作用按下列顺序阐述：禁止合用；合用时需要调整剂量并进行密切的临床和／或生物学监测；最后是无明显药代动力学相互作用，但可能在临床治疗中受到关注。

药物名称 *[相互作用机制]*	相互作用 几何平均数变化（%）	关于联合用药的建议
阿司咪唑，西沙必利，匹莫齐特，奎尼丁和特非那定 *[CYP3A4底物]*	尽管未经研究，这些药物的血药浓度增高，会导致QT间期延长，并且偶可导致尖端扭转型室性心动过速。	**禁止合用**
卡马西平和长效巴比妥类药物（如：苯巴比妥，甲苯比妥） *[强效CYP450诱导剂]*	尽管未经研究，卡马西平及长效巴比妥类药物可能会显著降低伏立康唑的血药浓度。	**禁止合用**
依非韦伦（一种非核苷逆转录酶抑制剂） *[CYP450诱导剂；CYP3A4抑制剂和底物]* 依非韦伦400mg 每日1次与伏立康唑200mg 每日2次合用[*] 依非韦伦300mg 每日1次与伏立康唑400mg 每日2次合用[*]	依非韦伦 C_{max} ↑ 38% 依非韦伦 $AUC_{τ}$ ↑ 44% 伏立康唑 C_{max} ↓ 61% 伏立康唑 $AUC_{τ}$ ↓ 77% 与单用依非韦伦相比（600mg，每日1次）， 依非韦伦 C_{max} ↔ 依非韦伦 $AUC_{τ}$ ↑ 17% 与单用伏立康唑相比（每次200mg，每日2次）， 伏立康唑 C_{max} ↑ 23% 伏立康唑 $AUC_{τ}$ ↓ 7%	**禁止**本品在标准剂量下与标准剂量（400mg，每日1次或更高剂量）的依非韦伦同时应用。 符合以下条件时伏立康唑可与依非韦伦合用：伏立康唑的维持剂量增加到400mg 每日2次，而依非韦伦的剂量减少到每次300mg每日1次。停用伏立康唑治疗的时候，依非韦伦应恢复到其初始剂量。
麦角生物碱（例如麦角胺和二氢麦角胺） *[CYP3A4 底物]*	虽然未经研究，但伏立康唑可能使麦角生物碱的血药浓度增高，从而导致麦角中毒。	**禁止合用**
利福布汀 *[强效CYP450诱导剂]* 每次300mg，每日1次。 每次300mg，每日1次。（与伏立康唑合用，伏立康唑的用量为每次350mg，每日2次） 每次300mg，每日1次。（与伏立康唑合用，伏立康唑的用量为每次400mg，每日2次）[*]	伏立康唑 C_{max} ↓ 69% 伏立康唑 $AUC_{τ}$ ↓ 78% 与单用伏立康唑相比（每次200mg，每日2次）， 伏立康唑 C_{max} ↓ 4% 伏立康唑 $AUC_{τ}$ ↓ 32% 利福布汀 C_{max} ↑ 195% 利福布汀 $AUC_{τ}$ ↑ 331% 与单用伏立康唑相比（每次200mg，每日2次）， 伏立康唑 C_{max} ↑ 104% 伏立康唑 $AUC_{τ}$ ↑ 87%	应尽量避免同时使用伏立康唑与利福布汀，除非经权衡后利大于弊。 伏立康唑的维持剂量可增加到5mg/kg（静脉滴注给药，每日2次），或从每次口服200mg，每日2次增加到每次口服350mg，每日2次（体重＜40kg的患者则从每次口服100mg，每日2次增加到每次口服200mg，每日2次）。 当利福布汀与伏立康唑联用时，建议密切监测患者的全血细胞计数和与利福布汀有关的不良反应（如葡萄膜炎）。
利福平（每次600mg，每日1次） *[强效CYP450诱导剂]*	伏立康唑 C_{max} ↓ 93% 伏立康唑 $AUC_{τ}$ ↓ 96%	**禁止合用**
利托那韦（蛋白酶抑制剂） *[强效CYP450诱导剂；CYP3A4抑制剂和底物]* 高剂量（每次400mg，每日2次） 低剂量（每次100mg，每日2次）[*]	利托那韦 C_{max} 和 $AUC_{τ}$ ↔ 伏立康唑 C_{max} ↓ 66% 伏立康唑 $AUC_{τ}$ ↓ 82% 利托那韦 C_{max} ↓ 25% 利托那韦 $AUC_{τ}$ ↓13% 伏立康唑 C_{max} ↓ 24% 伏立康唑 $AUC_{τ}$ ↓ 39%	**禁止**伏立康唑与高剂量利托那韦（每次400mg或更高剂量，每日2次）同时使用。 应避免伏立康唑与低剂量利托那韦（100mg，每日2次）合用，除非对患者的获益/风险评估支持使用伏立康唑。
圣约翰草 *[CYP450诱导剂；P-gp 诱导剂]* 每次300mg，每日3次。（与单剂伏立康唑400mg合用）	一项已发表的独立研究结果表明，两者合用后： 伏立康唑 $AUC_{0-∞}$ ↓ 59%	**禁止合用**
依维莫司 *[CYP3A4底物，P-gP 底物]*	尽管未经研究，但伏立康唑可能会显著增加依维莫司的血药浓度。	不推荐伏立康唑与依维莫司合用，因为伏立康唑可能会显著增加依维莫司的血药浓度。
氟康唑（200mg，每日1次） *[CYP2C9，CYP2C19和CYP3A4抑制剂]*	伏立康唑 C_{max} ↑ 57% 伏立康唑 $AUC_{τ}$ ↑ 79% 氟康唑 C_{max} ND 氟康唑 $AUC_{τ}$ ND	尚未确定降低伏立康唑和氟康唑剂量或给药频率以消除该影响的方法。在使用氟康唑后接着使用伏立康唑时，建议监测伏立康唑相关的不良反应。
苯妥英 *[CYP2C9底物和强效CYP450诱导剂]* 每次300mg，每日1次。 每次300mg，每日1次。（与伏立康唑合用，伏立康唑的用量为每次400mg，每日2次）[*]	伏立康唑 C_{max} ↓ 49% 伏立康唑 $AUC_{τ}$ ↓ 69% 苯妥英 C_{max} ↑ 67% 苯妥英 $AUC_{τ}$ ↑ 81% 与伏立康唑相比（每次200 mg，每日2次）， 伏立康唑 C_{max} ↑ 34% 伏立康唑 $AUC_{τ}$ ↑ 39%	应尽量避免伏立康唑与苯妥英同时合用，除非经权衡后利大于弊。建议严密监测苯妥英的血药浓度。 下列情况下苯妥英可与伏立康唑合用：伏立康唑的维持剂量增加到5mg/kg（静脉滴注，每日2次），或从每次口服200mg，每日2次增加到每次口服400mg，每日2次（体重＜40kg 的患者则从每次口服100mg，每日2次增加到每次口服200mg，每日2次）。
抗凝血药 华法林（单剂30mg，与伏立康唑合用，伏立康唑的用量为每次300mg，每日2次） *[CYP2C9底物]* 其它口服香豆素类药物（例如苯丙羟基香豆素，醋硝香豆素） *[CYP2C9和CYP3A4底物]*	两者合用后，凝血酶原时间最多约延长到了正常时间的2倍。 尽管未经研究，伏立康唑可能会增加香豆素类药物的血药浓度，进而可能导致凝血酶原时间延长。	当抗凝血药与伏立康唑联用时，建议密切监测患者的凝血酶原时间或其它合适的抗凝试验，并据此调整抗凝剂的剂量。
苯二氮卓类药物（例如咪达唑仑，三唑仑，阿普唑仑） *[CYP3A4底物]*	尽管未经临床研究，但伏立康唑可能会使经CYP3A4代谢的苯二氮卓类药物血药浓度增高，进而导致该类药物镇静作用时间延长。	两者联用时，应考虑减少苯二氮卓类药物的剂量。
免疫抑制剂 *[CYP3A4底物]* 西罗莫司（单剂2mg） 环孢素（对病情稳定的肾移植患者进行长期环孢素治疗） 他克莫司（每次0.1mg/kg，每日1次）	一项已发表的独立研究结果表明，两者合用后： 西罗莫司 C_{max} ↑ 6.6倍 西罗莫司 $AUC_{0-∞}$ ↑ 11倍 环孢素 C_{max} ↑ 13% 环孢素 $AUC_{τ}$ ↑ 70% 他克莫司 C_{max} ↑ 117% 他克莫司 $AUC_{τ}$ ↑ 221%	禁止伏立康唑与西罗莫司合用。 当已经接受环孢素治疗的患者开始应用伏立康唑时，建议将环孢素的剂量减半，并严密监测环孢素的血药浓度。环孢素血药浓度的增高可引起肾毒性。停用本品后仍需严密监测环孢素的血药浓度，如有需要可增大环孢素的剂量。 当已经接受他克莫司治疗的患者开始应用伏立康唑时，建议将他克莫司的剂量减至原先剂量的1/3，并严密监测他克莫司的血药浓度。他克莫司血药浓度的增高可引起肾毒性。停用本品后仍需严密监测他克莫司的血药浓度，如有需要可增大他克莫司的剂量。
长效阿片类药物 *[CYP3A4底物]* 羟考酮（单剂10mg）	一项已发表的独立研究结果表明，两者合用后： 羟考酮 C_{max} ↑ 1.7倍 羟考酮 $AUC_{0-∞}$ ↑ 3.6倍	与伏立康唑合用时，应考虑降低羟考酮和其他通过CYP3A4代谢的长效阿片类药物（如氢可酮）的剂量，必要时应频繁地监测与阿片类药物相关的一些不良反应。
美沙酮（每次32～100mg，每日 1次） *[CYP3A4底物]*	R-美沙酮（活性构型）C_{max} ↑ 31% R-美沙酮（活性构型）$AUC_{τ}$ ↑ 47% S-美沙酮 C_{max} ↑ 65% S-美沙酮 $AUC_{τ}$ ↑ 103%	当与伏立康唑合用时，建议密切频繁地监测与美沙酮相关的不良反应和毒性，包括QTc间期延长。必要时，降低美沙酮的剂量。
非甾体抗炎药（NSAIDs） *[CYP2C9底物]* 布洛芬（单剂400mg） 双氯芬酸（单剂50mg）	S-布洛芬 C_{max} ↑ 20% S-布洛芬 $AUC_{0-∞}$ ↑ 100% 双氯芬酸 C_{max} ↑ 114% 双氯芬酸 $AUC_{0-∞}$ ↑ 78%	当与伏立康唑合用时，建议密切监测与非甾体类抗炎药相关的不良反应和毒性。必要时可能需要降低非甾体类抗炎药的剂量。
奥美拉唑（每次40mg，每日1次）[*] *[CYP2C19抑制剂；CYP2C19 和 CYP3A4底物]*	奥美拉唑 C_{max} ↑ 116% 奥美拉唑 $AUC_{τ}$ ↑ 280% 伏立康唑 C_{max} ↑ 15% 伏立康唑 $AUC_{τ}$ ↑ 41% 伏立康唑也可能抑制其它CYP2C19底物的质子泵抑制剂，从而导致这些药物的血药浓度增高。	无需调整伏立康唑的剂量。 当对每日正在服用40mg或以上剂量奥美拉唑的患者开始同时使用伏立康唑时，建议将奥美拉唑的剂量减半。
口服避孕药[*] *[CYP3A4底物；CYP2C19抑制剂]* 炔诺酮/炔雌醇（每次1mg/0.035mg，每日1次）	炔雌醇 C_{max} ↑ 36% 炔雌醇 $AUC_{τ}$ ↑ 61% 炔诺酮 C_{max} ↑ 15% 炔诺酮 $AUC_{τ}$ ↑ 53% 伏立康唑 C_{max} ↑ 14% 伏立康唑 $AUC_{τ}$ ↑ 46%	建议除了监测那些伏立康唑有关的不良反应外，同时监测与口服避孕药有关的不良反应。
短效阿片类药物 *[CYP3A4底物]* 阿芬太尼（每次20μg/kg，每日1次，同时使用纳洛酮） 芬太尼（每次5μg/kg，每日1次）	一项已发表的独立研究结果表明，两者合用后： 阿芬太尼 $AUC_{0-∞}$ ↑ 6倍 一项已发表的独立研究结果表明，两者合用后： 芬太尼 $AUC_{0-∞}$ ↑ 1.34倍	与伏立康唑合用时，应考虑减少阿芬太尼，芬太尼和其它与其结构类似并经CYP3A4代谢的短效阿片类药物（如舒芬太尼）的剂量。建议密切频繁地监测呼吸抑制及其它与阿片类药物相关的不良反应，并适当延长监测期。
他汀类药物（如洛伐他汀） *[CYP3A4底物]*	虽然未经临床研究，伏立康唑与他汀类药物合用可能会使通过CYP3A4代谢的他汀类药物的血药浓度增高，从而可能导致横纹肌溶解。	两者合用时应考虑减少他汀类药物的剂量。
磺脲类药物（如甲苯磺丁脲，格列吡嗪，格列本脲） *[CYP2C9底物]*	尽管未进行研究。伏立康唑可能增高磺脲类药物的血药浓度，从而引起低血糖症。	建议密切监测患者的血糖情况。应考虑减少磺脲类药物的剂量。
长春花生物碱类（如长春新碱和长春碱） *[CYP3A4底物]*	尽管未经研究，伏立康唑可能增高长春花生物碱类药物的血药浓度，从而产生神经毒性。	应考虑减少长春花生物碱类药物的剂量。
其他HIV蛋白酶抑制剂（如沙奎那韦，氨普那韦和奈芬纳韦）[*] *[CYP3A4底物和抑制剂]*	未进行过相关的临床研究。体外研究显示伏立康唑可能对HIV蛋白酶抑制剂的代谢有抑制作用，同时HIV蛋白酶抑制剂也可能抑制伏立康唑的代谢。	应密切监测任何可能发生的药物毒性/或药物失效的情况，同时也可能需要对两者的剂量进行调整。
其他非核苷逆转录酶抑制剂（NNRTIs）（如地拉韦定，奈韦拉平）[*] *[CYP3A4底物,抑制剂或CYP450诱导剂]*	未进行过相关的临床研究。体外研究显示NNRTIs 可抑制伏立康唑的代谢，同时伏立康唑也可能抑制NNRTIs的代谢。 依非韦伦对伏立康唑在体内代谢情况的影响提示非核苷逆转录酶抑制剂有可能诱导伏立康唑代谢。	应密切监测任何可能发生的药物毒性/或药物失效的情况，同时也可能需要对两者的剂量进行调整。
西米替丁（每次400mg，每日2次） *[非特异性CYP450抑制剂及增高胃酸 pH值]*	伏立康唑 C_{max} ↑ 18% 伏立康唑 $AUC_{τ}$ ↑ 23%	无需进行剂量调整
地高辛（每次0.25mg，每日1次） *[P-gp底物]*	地高辛 C_{max} ↔ 地高辛 $AUC_{τ}$ ↔	无需进行剂量调整
茚地那韦（每次800mg，每日3次） *[CYP3A4抑制剂和底物]*	茚地那韦 C_{max} ↔ 茚地那韦 $AUC_{τ}$ ↔ 伏立康唑 C_{max} ↔ 伏立康唑 $AUC_{τ}$ ↔	无需进行剂量调整
大环内酯类抗生素 红霉素（每次1g，每日2次） *[CYP3A4抑制剂]* 阿奇霉素（每次500mg，每日1次）	伏立康唑 C_{max} 和 $AUC_{τ}$ ↔ 伏立康唑 C_{max} 和 $AUC_{τ}$ ↔ 伏立康唑对红霉素或阿奇霉素有何影响目前尚不知晓。	无需进行剂量调整
麦考酚酸（单剂1g） *[胃肠道-葡萄糖醛酸基转移酶底物]*	麦考酚酸 C_{max} ↔ 麦考酚酸 AUC_{t} ↔	无需进行剂量调整
强的松（单剂60mg） *[CYP3A4底物]*	强的松 C_{max} ↑ 11% 强的松 $AUC_{0-∞}$ ↑ 34%	无需进行剂量调整
雷尼替丁（每次150mg，每日2次） *[增高胃酸pH值]*	伏立康唑 C_{max} 和 $AUC_{τ}$ ↔	无需进行剂量调整

【药物过量】

在临床研究中有 3 例儿童患者意外发生药物过量。这些患者接受了 5 倍于静脉推荐剂量的伏立康唑，其中出现 1 例持续 10 分钟的畏光不良反应。

目前尚无已知的伏立康唑的解毒剂。

伏立康唑已知的血液透析的清除率为 121ml/min，。所以当药物过量时血液透析有助于将伏立康唑从体内清除。

【药理毒理】

药理作用

作用机制

伏立康唑的作用机制是抑制真菌中由细胞色素 P450 介导的 14α－甾醇去甲基化，从而抑制麦角甾醇的生物合成。体外试验表明伏立康唑具有广谱抗真菌作用。伏立康唑对念珠菌属（包括耐氟康唑的克柔念珠菌、光滑念珠菌和白念珠菌耐药株）具有抗菌作用，对所有检测的曲霉菌属真菌有杀菌作用。此外，伏立康唑在体外对其他致病性真菌也有杀菌作用，包括对现有抗真菌药敏感性较低的菌属，例如足放线病菌属和镰刀菌属。

微生物学

临床研究表明伏立康唑对曲霉属，包括黄曲霉、烟曲霉、土曲霉、黑曲霉、构巢曲霉；念珠菌属，包括白念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌、近平滑念珠菌、热带念珠菌以及部分都柏林念珠菌、平常念珠菌和季也蒙念珠菌；足放线病菌属，包括尖端赛多孢和多育赛多孢和镰刀菌属有临床疗效（定义为好转或治愈）。

其他伏立康唑治疗有效（通常为治愈或好转）的真菌感染包括链格孢属、皮炎芽生菌、头状芽生裂殖菌、枝孢霉属、粗球孢子菌、冠状耳霉、新型隐球菌、喙状凸脐孢、棘状外瓶霉、裝氏着色霉、足菌肿马杜拉菌、淡紫色拟青霉；青霉菌属，包括马尔尼菲蓝状菌、烂木瓶霉、短帚霉；毛孢子菌属，包括白色毛孢子菌感染。

体外试验观察到伏立康唑对以下临床分离的真菌有抗菌作用，包括枝顶孢属、链格孢属、双极霉属、支孢瓶霉属、荚膜组织胞浆菌。伏立康唑在 0.05 ～ 2μg/ml 的浓度范围，可以抑制大多数的菌株。

体外试验表明伏立康唑对弯孢霉属和孢子丝菌属有抗菌作用，但其临床意义尚不清楚。

治疗前应采集标本进行真菌培养，并进行其他相关的实验室检查（血清学检查和组织病理学检查），以便分离和鉴定病原菌。在获得培养结果和其他实验室检查结果以前必须先进行抗感染治疗，但是一旦获得结果，应据此调整用药方案。

药敏试验方法

曲霉菌属和其他丝状真菌

曲霉菌属和其他丝状真菌的折点标准尚未建立。

念珠菌属

伏立康唑对念珠菌属的折点标准仅适用于美国临床和实验室标准化协会（CLSI）M27 微量肉汤稀释法的 24 小时 MIC 读数结果，或 M44 纸片扩散法 24 小时抑菌圈直径读数结果。

稀释法技术：该法用于定量测定抗真菌药物的最低抑菌浓度（MIC），通过 MIC 可估计念珠菌属对抗真菌药物的敏感性。MIC 应采用标准化测定方法在第 24 小时测定（肉汤稀释法），MIC 值应按照下表中的折点标准进行解读。

扩散法技术：该定性方法需测量抑菌圈直径，能够可重复地评估念珠菌属对抗真菌药物的敏感性。该标准化方法需要使用标准化接种物浓度，使用经 1 微克伏立康唑浸透的纸片在第 24 小时来检测酵母菌对伏立康唑的敏感性。下表提供了纸片扩散法的折点标准。

伏立康唑敏感性标准

	微量肉汤稀释法 24 小时（MIC，单位μg/ml）			纸片扩散法 24 小时（抑菌圈直径，单位 mm）		
	敏感(S)	中介(I)	耐药(R)	敏感(S)	中介(I)	耐药(R)
白念珠菌	≤0.12	0.25–0.5	≥1.0	≥17	15–16	≤14
克柔念珠菌	≤0.5	1	≥2	≥15	13–14	≤12
近平滑念珠菌	≤0.12	0.25–0.5	≥1	≥17	15–16	≤14
热带念珠菌	≤0.12	0.25–0.5	≥1	≥17	15–16	≤14

注：目前的数据不足以证明光滑念珠菌和伏立康唑的体外药敏试验和临床结果之间的相关性。

报告结果为敏感（S）时表示，抗菌药物在感染部位达到通常可达到的浓度时很可能能够抑制微生物生长。报告为中介（I）则表示结果可疑，如果微生物对替代药物、临床可得药物不够敏感，应该重复检测。此分类意味着在药物生理性浓集的身体部位或高剂量使用该药物时，此类药物具有临床适用性。此分类也提供了一个缓冲区，以免因细小的未能控制的技术因素导致判读时出现大的偏差。报告结果为耐药（R）时表示，抗菌药物即使在感染部位达到通常可达到的浓度，也可能无法抑制病原体生长；应选择其他疗法。

质量控制

标准化药敏试验方法需要使用实验室控制来监控和确保试验用品和试剂、试验操作人员技术的准确性和精确性。下表中注明的范围数值是用标准的伏立康唑粉末来测定的。对于使用 1μg 纸片的稀释技术需要符合下表的标准。

注：质控微生物是具有与耐药机制相关的生物学特性及真菌遗传学表达特性的特定微生物菌株，无临床意义。

伏立康唑经药敏试验结果验证可接受的质控范围

质控菌株	微量肉汤稀释法 24 小时（MIC，单位μg/ml）	纸片扩散法 24 小时（抑菌圈直径，单位 mm）
近平滑念珠菌 ATCC 22019	0.016–0.12	28–37
克柔念珠菌 ATCC 6258	0.06–0.5	16–25
白念珠菌 ATCC 90028	*	31–42

* 由于在最初的质控研究中存在广泛的实验室间变异，尚未确定该菌株／抗真菌药组合的质控范围。

ATCC 是美国标准生物品收藏中心的注册商标。

在动物模型中活性

伏立康唑在免疫功能正常和／或免疫抑制的豚鼠中，对烟曲霉（包括一株对伊曲康唑敏感性降低的菌株）和念珠菌属［白念珠菌（包括一株对氟康唑敏感性降低的菌株），克柔念珠菌和光滑念珠菌］所致的全身性和／或肺部感染有效，该研究的终点是：感染动物的生存期延长和／或靶器官的真菌负荷减轻。在一项试验中，伏立康唑在免疫功能正常的豚鼠中对尖端赛多孢感染有效。

耐药性

现已知有伏立康唑耐药性发展的可能。耐药机制可能包括 ERG11 基因突变（该基因负责编码目标酶，羊毛甾醇 14α－去甲基化酶）、ATP 结合盒外排转运蛋白（即念珠菌耐药性 CDR 泵）基因表达的上调以及降低药物靶向结合能力，或者这些机制的混合。目前尚未获知伏立康唑抗菌谱中的各类真菌耐药性发展的情况。

对氟康唑和伊曲康唑敏感性降低的真菌对伏立康唑的敏感性亦有可能降低，提示在这些唑类药物中可能存在着交叉耐药。交叉耐药与临床疗效之间的关系尚未完全确立。如果临床病例的分离菌呈现交叉耐药，则可能需要更换其他抗真菌药物治疗。

毒理研究

遗传毒性

在体外人淋巴细胞培养过程中加入伏立康唑，可观察到伏立康唑的致畸变作用（主要为染色体断裂）。在 Ames 试验、CHO 试验，小鼠微核试验或 DNA 修复试验（程序外 DNA 合成试验）中均未发现伏立康唑有基因毒性。

生殖毒性

在类似于人类治疗剂量的暴露量下，伏立康唑对雄性和雌性大鼠的生殖能力均未见损害。伏立康唑的全身暴露量相当于人用治疗剂量所达到的暴露量时，对大鼠具有致畸作用，对家兔具有胚胎毒性。在围产期研究中，大鼠给予低于人用治疗剂量所达到的暴露量后，妊娠时间延长、分娩时间延长、引起难产导致母鼠死亡，围产期幼鼠存活率降低。与其他唑类抗真菌药相仿，伏立康唑影响分娩的机制很可能有种属特异性，包括降低雌二醇的水平。

致癌性

在大鼠和小鼠中进行了为期 2 年的伏立康唑致癌性研究。大鼠分别经口给予伏立康唑 6、18 或 50mg/kg（按 mg/m^2 计算，分别为常用维持剂量的 0.2、0.6 或 1.6 倍）。在给予 50mg/kg 伏立康唑的雌鼠中检测到肝细胞腺瘤，在给予 6mg/kg 和 50mg/kg 剂量的雄鼠中检测到肝细胞癌。小鼠分别经口给予 10、30 或 100mg/kg 伏立康唑（按 mg/m^2 计算，分别为常用维持剂量的 0.1，0.4 或 1.4 倍），在两种性别的小鼠中均检测到肝细胞腺瘤，在给予 1.4 倍常用维持量伏立康唑的雄小鼠中还检测到了肝细胞癌。

其他

重复给药的毒性研究提示伏立康唑的靶器官为肝脏。与其他抗真菌药相似，实验动物发生肝毒性时的血浆暴露量相当于人用治疗剂量所达到的暴露量。大鼠、小鼠和犬的实验发现伏立康唑也可诱导肾上腺发生微小病变。

【药代动力学】

1、一般药代动力学特点

分别在健康受试者、特殊人群和患者中进行了伏立康唑的药代动力学研究。对伴有曲霉病危险因素（主要为淋巴系统或造血组织的恶性肿瘤）的患者研究发现，每日 2 次口服伏立康唑，每次 200mg 或 300mg，共 14 天，其药代动力学特点（包括吸收快，吸收稳定，体内蓄积和非线性药代动力学）与健康受试者一致。

由于伏立康唑的代谢具有饱和性，所以其药代动力学呈非线性，暴露药量增加的比例远大于剂量增加的比例。因此如果口服剂量从每日 2 次，每次 200mg 增加到每日 2 次，每次 300mg 时，估计暴露量（$AUC_{τ}$）平均增加 2.5 倍。口服 200mg 的维持剂量（对于体重小于 40kg 的患者则为 100mg）能够达到近似于 3mg/kg 静脉给药的伏立康唑暴露量。而口服 300mg 的维持剂量（对于体重小于 40kg 的患者则为 150mg）则能达到近似于 4mg/kg 静脉给药的暴露量。当给予受试者推荐的负荷剂量（静脉滴注或口服）后，24 小时内其血药浓度接近于稳态浓度。如不给予负荷剂量，每日 2 次多剂量给药后大多数受试者的血药浓度约在第 6 天时达到稳态。

吸收

口服本品吸收迅速而完全，给药后 1 ～ 2 小时达血药峰浓度。口服后绝对生物利用度约为 96%。当多剂量给药，且与高脂肪餐同时服用时，伏立康唑的血药峰浓度（C_{max}）和给药间期的药时曲线下面积（$AUC_{τ}$）分别减少 34% 和 24%。胃液 pH 值改变对本品吸收无影响。

分布

稳态浓度下伏立康唑的分布容积为 4.6L/kg，提示本品在组织中广泛分布。血浆蛋白结合率约为 58%。一项研究中，对 8 名患者的脑脊液进行了检测，所有患者的脑脊液中均可检测到伏立康唑。

生物转化

体外试验表明伏立康唑通过肝脏细胞色素 P450 同工酶，CYP2C19，CYP2C9 和 CYP3A4 代谢。

伏立康唑的药代动力学个体间差异很大。

体内研究表明 CYP2C19 在本品的代谢中有重要作用，这种酶具有基因多态性，例如：15% ～ 20% 的亚洲人属于弱代谢者，而白人和黑人中的弱代谢者仅占 3% ～ 5%。在健康白人和健康日本人中的研究表明，弱代谢者的药物暴露量（$AUC_{τ}$）平均比纯合子强代谢者的暴露量高 4 倍，杂合子强代谢者的药物暴露量比纯合子强代谢者高 2 倍。

伏立康唑的主要代谢产物为 N－氧化物，在血浆中约占 72%。该代谢产物抗菌活性微弱，对伏立康唑的药理作用无显著影响。

清除

伏立康唑主要通过肝脏代谢，仅有少于 2% 的药物以原形经尿排出。

给予用放射性同位素标记过的伏立康唑后，多次静脉滴注给药者和多剂量口服给药者中分别约有 80% 和 83% 的放射活性在尿中回收。绝大多数的放射活性（>94%）在给药（静脉滴注或口服）后 96 小时内经尿排出。

伏立康唑的终末半衰期与剂量有关。口服 200mg 后终末半衰期约为 6 小时。由于其非线性药代动力学特点，终末半衰期值不能用于预测伏立康唑的蓄积或清除。

2、药代动力学—药效动力学的关系

在 10 项治疗研究中，受试者的平均血浆浓度和最大血浆浓度的中位数分别为 2425ng/ml（四分位区间 1193 ～ 4380ng/ml）和 3742ng/ml（四分位区间 2027 ～ 6302ng/ml）。在研究中未发现平均、最大和最低血药浓度与治疗结果有关且未在预防研究中探讨这种关系。

对临床研究资料中药代动力学—药效动力学的分析发现，伏立康唑的血药浓度与肝功能检查异常和视觉障碍有关。未在预防研究中探讨剂量调整。

3、特殊人群中的药代动力学

性别

一项多剂量口服给药的研究中，健康年轻女性的 C_{max} 和 $AUC_{τ}$ 较健康年轻男性（18 ～ 45 岁）分别高 83% 和 113%。在同一研究中，健康老年女性的 C_{max} 和 $AUC_{τ}$ 与健康老年男性（≧65 岁）无显著差异。

临床应用中，不同性别的患者无需调整剂量。伏立康唑在男性和女性患者中的安全性和血药浓度相仿，因此，无需按照性别调整剂量。

老年人

一项多剂量口服给药的研究中，健康老年男性（≧65 岁）的 C_{max} 和 $AUC_{τ}$ 较健康年轻男性（18 ～ 45 岁）分别高 61% 和 86%。但健康老年女性（≧65 岁）的 C_{max} 和 $AUC_{τ}$ 与健康年轻女性（18 ～ 45 岁）无显著差异。

治疗研究中未按照年龄调整用药剂量。研究中观察了血药浓度与年龄之间的关系。伏立康唑在年轻患者和老年患者中的安全性相仿，因此老年患者应用本品无需调整剂量。

儿童人群

儿童和青少年患者的推荐剂量是根据 112 例 2 岁～ <12 岁免疫功能受损儿童患者和 26 名 12 岁～ <17 岁免疫功能受损青少年患者的群体药代动力学分析结果提出的。在 3 项儿童药代动力学研究中，对 3、4、6、7、8mg/kg 每日 2 次的多剂量静脉滴注，以及 4mg/kg，6mg/kg 和 200mg 每日 2 次的多剂量口服用药（使用口服干混悬剂）进行了评价。在一项青少年药代动力学研究中，对第 1 天负荷剂量静脉给药 6mg/kg，每日 2 次，随后维持剂量静脉给药 4mg/kg，每日 2 次，和维持剂量口服 300mg 片剂，每日 2 次进行了评估。与成人相比，儿童患者中观察到的受试者间变异率较大。

儿童和成年人的群体药代动力学数据对比结果表明，儿童静脉滴注 9mg/kg 负荷剂量后总暴露量（$AUC_{0-τ}$）预计与成年人静脉滴注 6mg/kg 负荷剂量后的总暴露量相当。儿童静脉滴注 4mg/kg 和 8mg/kg 维持剂量，每日 2 次后的预计总暴露量分别和成年人静脉滴注 3mg/kg 和 4mg/kg，每日 2 次给药后的总暴露量相当。儿童口服 9mg/kg 维持剂量每日 2 次后（最大剂量为 350mg）的预计总暴露量与成年人口服 200mg 每日 2 次后的总暴露量相当。静脉滴注 8mg/kg 提供的伏立康唑药物暴露量比口服 9mg/kg 提供的伏立康唑药物暴露量高约 2 倍。

相对于成年人，儿童患者因肝脏与体重比例较大，静脉滴注较高维持剂量，消除能力也较高，但儿童患者的口服生物利用度可能因吸收不良和年龄小体重轻受到限制。在这种情况下，推荐静脉滴注伏立康唑。

大多数青少年患者使用伏立康唑药物暴露量与接受相同给药方案的成年人相当。在某些低体重的青少年中，观察到伏立康唑药物暴露量较低，很可能这些受试者使用伏立康唑的代谢情况与儿童类似。基于群体药代动力学分析结果，建议体重不足 50kg 的 12 ～ 14 岁青少年接受儿童剂量（见【用法用量】）。

肾功能障碍者

肾功能正常、以及轻度（肌酐清除率为 41 ～ 60ml/min）至重度（肌酐清除率为 <20ml/min）肾功能障碍患者分别口服本品单剂 200mg，伏立康唑药代动力学参数均未发生显著改变。不同程度肾功能损害者的血浆蛋白结合率相仿。参见【用法用量】和【注意事项】中的剂量和肾功能监测建议。

肝功能障碍者

单剂口服伏立康唑 200mg 后，轻度到中度肝硬化患者（Child–pugh A 和 B）的 $AUC_{τ}$ 较肝功能正常者高 233%。蛋白结合率不受肝功能损害影响。

一项多剂量口服给药的研究中，中度肝硬化患者（Child–pugh B）的维持剂量为每日 2 次，每次 100mg；肝功能正常者每日 2 次，每次 200mg，结果两者 $AUC_{τ}$ 相仿。尚无严重肝硬化患者（Child–pugh C）的药代动力学资料。肝功能损害时的推荐剂量和监测参见【用法用量】和【注意事项】。

【贮　　藏】

密闭，在室温下保存。

【包　　装】

药用铝箔和聚酰胺／铝／聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片包装；8 片／板，1 板／盒。

【有 效 期】

36 个月

【执行标准】

国家药品监督管理局药品注册标准 YBH09842022

【批准文号】

国药准字 H20140144

【药品上市许可持有人】

名　　称：扬子江药业集团南京海陵药业有限公司

注册地址：南京市栖霞区仙林大道 9 号

邮政编码：210049

电话号码：400–988–1999

传真号码：(025)84351897

网　　址：www.hailingyy.com

【生产企业】