

核准日期：2007 年 02 月 01 日

修改日期：2007 年 03 月 28 日

2007 年 07 月 21 日

2008 年 02 月 20 日

2010 年 04 月 08 日

2010 年 12 月 05 日

2011 年 11 月 05 日

2014 年 07 月 11 日

2014 年 10 月 14 日

2016 年 11 月 04 日

2017 年 10 月 26 日

2018 年 12 月 21 日

2019 年 11 月 28 日

## 伊曲康唑注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 警示语

充血性心力衰竭：伊曲康唑静脉输注于犬和健康志愿者，可观察到负性肌力效应。如果本品用药期间出现充血性心力衰竭症状或体征，应重新评估是否可以继续使用。

药物相互作用：伊曲康唑胶囊、注射剂或口服溶液禁忌与下列药物合并使用：西沙必利、匹莫齐特、奎尼丁、多非利特或左醋美沙朵。本品属于细胞色素 P450 3A4 同工酶系统（CYP3A4）强抑制剂，可能增加通过这一途径代谢的药物的血药浓度。合并使用西沙必利、匹莫齐特、左醋美沙朵或奎尼丁与本品和/或其他 CYP3A4 抑制剂的患者，曾发生过严重心血管事件，包括 QT 间期延长、尖端扭转型室性心动过速、室性心动过速、心脏停搏和/或猝死。

### 【药品名称】

通用名称：伊曲康唑注射液

商品名称：斯皮仁诺®

英文名称：Itraconazole Injection

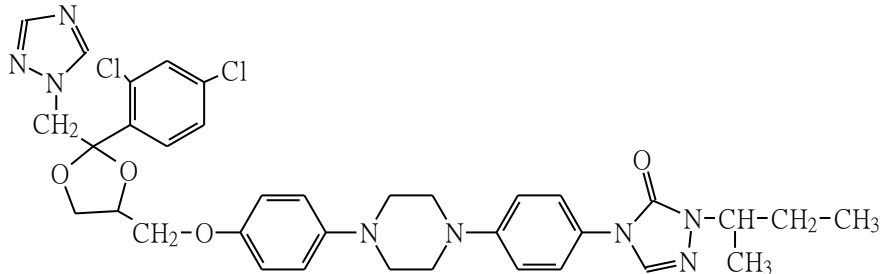
汉语拼音：Yiqukangzuo Zhushuye

## 【成份】

本品主要成份：伊曲康唑

化学名称：(±)-顺式-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-二氯苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-甲基)-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]苯基]-1-哌嗪]苯基]-2,4-二氢-2-(1-甲基丙基)-3H-1,2,4-三唑-3-酮

化学结构式：



分子式：C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

分子量：705.64

处方中辅料：丙二醇、羟丙基-β-环糊精、盐酸、氢氧化钠

渗透压摩尔浓度（混合后溶液）：480~550 mOsmol/kg

## 【性状】

本品为无色至微黄色澄明液体。

## 【适应症】

本品可用于治疗以下系统性真菌感染疾病：

曲霉菌病；

念珠菌病；

隐球菌病（包括隐球菌性脑膜炎）；对于免疫受损的隐球菌病患者及所有中枢神经系统隐球菌病患者，只有在一线药物不适用或无效时，方可适用本品治疗；

组织胞浆菌病。

在治疗前应采集真菌标本和进行其他相关的实验室检查（湿涂片、组织病理学、血清学）以分离和鉴别病原微生物。治疗可在培养和其他实验室检查得出结果前进行；一旦得出有意义的检查结果，抗真菌治疗应进行相应的调整。

## 【规格】

伊曲康唑注射液：25ml：0.25g

氯化钠注射液：50ml：0.45g (0.9%)

## 【用法用量】

### 1、用药说明

随本品一同提供带双向开关和 0.2 $\mu$ m 管内过滤器的输液延长管。必须使用包括管内过滤器在内的专用输液延长管，保证按正确方法用药。

## 2、用法

静脉滴注 (参见后附“使用介绍”)。

## 3、用量

开始 2 天给予本品每日 2 次，以后改为每日 1 次。

第 1、2 天的治疗方法：每日 2 次，每次 1 个小时静滴 200mg 伊曲康唑。

从第 3 天起的治疗方法：每日 1 次，每次 1 个小时静滴 200mg 伊曲康唑。静脉用药超过 14 天的安全性尚不明确。

或遵医嘱。

## 4、肾功能损害患者

肾功能损害患者静滴伊曲康唑的数据有限。本品必需成分羟丙基- $\beta$ -环糊精通过肾小球滤过作用清除。因此，肌酐清除率 (CrCl) 低于 30ml/min 的重度肾功能损害患者禁用本品。

轻度、中度肾功能损害患者应谨慎使用本品。密切监测血清肌酐水平，如发现可疑肾毒性，应考虑改用口服胶囊。

## 5、肝功能损害患者

肝功能损害患者使用伊曲康唑的数据有限，应谨慎使用本品。

### 【不良反应】

不良反应是基于对现有不良事件信息的全面评估，认为与使用伊曲康唑有合理相关性的不良事件。在个体病例中，不能可靠地确定与伊曲康唑的因果关系。而且，由于临床试验在各种不同条件下进行，因此在一种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物的临床试验中不良反应发生率进行比较，并且可能无法反映在临床实践中观察到的不良反应发生率。

### 安全性特征总结

从临床试验和/或自发报告系统中确定的本品治疗时最常报告的药物不良反应 (ADR) 为咳嗽、腹泻、呕吐、恶心、皮疹和水肿 (包括全身性水肿和面部水肿)。最严重的 ADR 为严重过敏反应、心力衰竭/充血性心力衰竭/肺水肿、胰腺炎、严重肝脏毒性 (包括一些致命性急性肝衰竭病例) 和严重皮肤反应。ADR 频率和观察到的其他 ADR 请参见小节不良反应表格列表。其他严重不良反应的详细信息请参见【注意事项】。

一项对中性粒细胞减少伴发热患者进行经验性治疗的随机、开放、活性对照的临床研究中，在 192 例患者中，对伊曲康唑注射液的安全性进行评价。这些患者至少接受一次伊曲康

唑注射液治疗并提供了安全性数据。表 1 显示了该临床研究中接受伊曲康唑注射液治疗的患者中报告率≥1%的药物不良反应。

**表 1： 在一项临床试验中，≥1%使用伊曲康唑注射液治疗的患者报告的药物不良反应**

系统器官分类 药物不良反应	伊曲康唑注射液% (N=192)
<b>血液及淋巴系统疾病</b>	
粒细胞减少症	1.6
<b>免疫系统疾病</b>	
超敏反应	3.1
类速发过敏反应	1.6
<b>代谢及营养类疾病</b>	
血镁过少	7.3
高血糖	3.1
<b>精神病类</b>	
意识模糊状态	5.2
<b>各类神经系统疾病</b>	
头痛	6.8
头晕	4.2
震颤	4.2
嗜睡	2.6
<b>心脏器官疾病</b>	
心力衰竭	3.7
心动过速	3.1
<b>血管与淋巴管类疾病</b>	
低血压	6.8
高血压	2.1
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>	
咳嗽	13.0
肺水肿	5.2
<b>胃肠系统疾病</b>	
恶心	24.0
腹泻	20.3
呕吐	19.3
腹痛	7.8
便秘	5.2
胃肠障碍	2.1
消化不良	1.6
<b>肝胆系统疾病</b>	
高胆红素血症	9.9
黄疸	2.6
肝炎	1.0
<b>皮肤和皮下组织类疾病</b>	
皮疹	13.0
红斑性发疹	6.8
多汗	5.7
瘙痒	3.7
荨麻疹	1.6
<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>	
肌痛	1.0

**表 1: 在一项临床试验中, ≥1%使用伊曲康唑注射液治疗的患者报告的不良反应**

<b>肾脏及泌尿系统疾病</b>	
肾损害	4.2
尿失禁	2.6
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>	
寒战	9.9
胸痛	9.4
全身水肿	8.3
水肿	6.8
发热	6.3
疼痛	3.1
疲乏	1.6
注射部位炎症	1.6
面部水肿	1.0
<b>各类检查</b>	
血尿素升高	6.3
血碱性磷酸酶升高	4.7
尿液检查异常	4.2
丙氨酸氨基转移酶升高	2.6
血乳酸脱氢酶升高	2.6
天冬氨酸氨基转移酶升高	2.1
γ-谷氨酰转移酶升高	2.1

在这项临床试验中, <1%使用伊曲康唑注射液治疗的患者报告的不良反应 (ADR) 在表 2 中列出。

**表 2: 在一项临床试验中, <1%使用伊曲康唑注射液治疗的患者报告的不良反应**

<b>系统器官分类</b>
药物不良反应
<b>血液及淋巴系统疾病</b>
血小板减少症
<b>代谢及营养类疾病</b>
高钾血症
<b>各类神经系统疾病</b>
味觉障碍
触觉减退
<b>心脏器官疾病</b>
左心室衰竭
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>
发音困难
<b>各类检查</b>
肝酶升高

以下为伊曲康唑口服液和伊曲康唑胶囊临床试验中报告的与伊曲康唑相关的其它药物不良反应列表:

**感染及侵染类疾病:** 鼻窦炎、上呼吸道感染、鼻炎

**血液及淋巴系统疾病:** 白细胞减少症

**代谢及营养类疾病：**血钾过少

**各类神经系统疾病：**周围神经病、感觉错乱

**耳及迷路类疾病：**耳鸣

**胃肠系统疾病：**肠胃气胀

**肝胆系统疾病：**肝衰竭、肝功能异常

**各种肌肉骨骼及结缔组织疾病：**关节痛

**肾脏及泌尿系统疾病：**尿频

**生殖系统及乳腺疾病：**勃起功能障碍、月经紊乱

儿科

36 例 6 个月到 17 岁儿科患者参与的三项开放性临床试验评价了伊曲康唑注射液的安全性。这些患者至少接受了一次伊曲康唑注射液预防或治疗真菌感染，并提供了安全性数据。

基于这些临床研究汇总的安全性数据，在儿科患者中最常报告的药物不良反应（ADR）为发热（16.7%）和呕吐（11.1%）。儿科患者中药物不良反应的特征与成年患者中观察到的类似，但通常成人患者中药物不良反应发生率偏高。

上市后经验

全球上市后经验报告的伊曲康唑（所有剂型）不良反应列于表 3。不良反应的频率分类为：

很常见（ $\geq 1/10$ ）；

常见（ $\geq 1/100$ , 且 $< 1/10$ ）；

少见（ $\geq 1/1000$ , 且 $< 1/100$ ）；

罕见（ $\geq 1/10000$ , 且 $< 1/1000$ ）；

非常罕见 $< 1/10000$ ，包括个别病例。

在表 3 中，按照自发报告的频率分类列出不良反应。

**表 3： 按自发报告频率计算的上市后不良反应**

<b>免疫系统疾病</b>	
非常罕见	血清病、血管神经性水肿、速发过敏反应
<b>代谢及营养类疾病</b>	
非常罕见	高甘油三酯血症
<b>眼器官疾病</b>	
非常罕见	视觉障碍（包括复视和视物模糊）
<b>耳及迷路类疾病</b>	
非常罕见	短暂性或永久性失聪
<b>心脏器官疾病</b>	
非常罕见	充血性心力衰竭
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>	
非常罕见	呼吸困难
<b>胃肠系统疾病</b>	

表 3: 按自发报告频率计算的上市后不良反应

非常罕见	胰腺炎
<b>肝胆系统疾病</b>	
非常罕见	严重肝脏毒性（包括一些致死性急性肝衰竭病例）
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>	
非常罕见	中毒性表皮坏死松解症、Stevens-Johnson 综合征、急性全身发疹性脓疱性皮肤病、多形性红斑、剥脱性皮炎、白细胞碎裂性血管炎、脱发、光敏感性
<b>各类检查</b>	
非常罕见	血肌酸磷酸激酶升高

**【禁忌】**

- 禁用于已知对伊曲康唑及本品任一辅料过敏的患者。
- 禁用于不能注射氯化钠注射液的患者。
- 辅料羟丙基- $\beta$ -环糊精是通过肾小球滤过清除。因此重度肾功能损害患者（肌酐清除率 $<30\text{ml/min}$ ）禁用本品。（参见【注意事项】和【药代动力学】）
- 禁忌与多种 CYP3A4 底物合用。与伊曲康唑合用导致的这些药物血药浓度的升高，可能会将疗效和不良作用增加或延长至可能发生潜在严重情况的程度。例如，有些药物血浆浓度升高导致 QT 间期延长及室性快速性心律失常，包括尖端扭转型室性心动过速的出现，是一种潜在的致死性心律失常。实例参见【药物相互作用】项。
- 甲麦角新碱除非危及生命的病例，禁用于孕妇。（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）
- 育龄妇女使用本品时，应采取确保有效的避孕措施，直至停药后的下一个月经周期。

**【注意事项】****1、心脏影响**

在一项健康志愿者的研究中，用伊曲康唑注射液治疗，观察到有一过性无症状的左室射血分数降低，在下次输液前消失。这一发现的临床相关性尚不明确。

伊曲康唑显示有负性肌力作用，与充血性心力衰竭的报告有一定的相关性。日剂量 400mg 自发报告的心力衰竭发生率高于较低剂量者，显示心力衰竭发生的风险可能会随伊曲康唑日剂量的增加而升高。

伊曲康唑不应用于患有充血性心力衰竭或有充血性心力衰竭病史的患者，除非明显获益大于风险。对于存在充血性心力衰竭危险因素的患者，医生应谨慎考虑其危险因素和采用伊曲康唑治疗的益处。这些危险因素包括心脏疾病（如缺血性或瓣膜病）、严重的肺部疾病（如慢性阻塞性肺病）、肾功能衰竭和其它水肿性疾病。医生应告知此类患者有关充血性心力衰竭的体征和症状，并谨慎用药，且在治疗中监测其充血性心力衰竭的体征和症状。如果在治疗中出现这些体征和症状，则应停止伊曲康唑的治疗。

钙通道阻滞剂具有负性肌力作用，从而会加强伊曲康唑的这一作用。此外，伊曲康唑可抑制钙通道阻滞剂的代谢，当合并使用伊曲康唑和钙通道阻滞剂时发生充血性心力衰竭的风险升高，需加注意。

## **2、潜在的药物相互作用**

特定药物与伊曲康唑合用可能导致伊曲康唑和/或合用药物的疗效或安全性发生改变。例如，伊曲康唑与 CYP3A4 诱导剂类药物合用可能导致伊曲康唑的血浆浓度低于治疗浓度，进而导致治疗失败。此外，伊曲康唑与某些 CYP3A4 底物类药物合用可导致这些药物的血浆浓度增加，进而导致发生严重和/或可能危及生命的不良事件，例如 QT 间期延长和室性心动过速，包括发生尖端扭转型室性心动过速（一种可能致命的心律失常）。关于合用药物的血浆浓度增加时可能发生的严重或危及生命不良事件的更多信息，处方医生应参阅合用药物的说明书。禁用、不推荐及慎用药物参见【药物相互作用】。

## **3、交叉过敏**

有关伊曲康唑与其他唑类抗真菌药交叉过敏的资料有限，对其它唑类过敏的患者使用本品时应慎重。

## **4、神经病**

当发生可能由本品导致的神经病时应终止治疗。

## **5、听力丧失**

接受伊曲康唑治疗的患者曾报告有短暂性或永久性听力丧失。一些病例中患者合用了禁忌合用的药物—奎尼丁（参见【禁忌】和【药物相互作用】）。听力丧失通常在治疗停止后消失，但也会在一些患者中持续存在。

## **6、交叉耐药性**

对于系统性念珠菌病，如果怀疑为耐氟康唑的念珠菌菌株感染所致，建议在开始伊曲康唑治疗前检测菌株的药物敏感性，不可直接假设其对伊曲康唑敏感。

## **7、肝脏影响**

在使用本品时，出现严重肝脏毒性（包括一些致命性的急性肝衰竭病例）的病例非常罕见。这些病例中大多数患者既往已存在肝脏疾病、接受系统性适应症治疗、有其他严重的医学状况和/或同时接受其它肝毒性药物治疗。其中也有某些患者没有明显肝脏疾病的危险因素。这些病例有些在治疗的第一个月内观察到，包括在治疗的第一周内。接受本品治疗的患者应考虑进行肝功能监测。医生应指导患者及时向医生报告提示肝炎的症状和体征，如食欲减退、恶心、呕吐、疲劳、腹痛或尿色加深。对于出现这些症状的患者，应立即停药，并进行肝功能检查。



尚未在肝损害患者中对静脉输注伊曲康唑进行研究。肝损害患者口服伊曲康唑的资料有限。该类患者使用伊曲康唑时应谨慎，建议严格监测。当决定开始使用其他 CYP3A4 代谢的药物治疗时，建议考虑到如下因素，即在肝硬化患者单次口服伊曲康唑胶囊的临床试验中，观察到伊曲康唑的消除半衰期延长现象。

对于肝酶升高、肝酶异常、患有活动性肝病或受到过其它药物肝毒性损害的患者，特别提醒不应使用伊曲康唑注射液，除非在严重或危及生命的情况下预期收益超过风险。对既往存在肝功能异常或曾受到其它药物肝毒性损害的患者，建议进行肝功能监测。

参见【用法用量】和【药代动力学】。

## 8、肾损害

羟丙基-β-环糊精静脉给药时通过肾小球滤过清除。因此重度肾损害的患者（肌酐清除率<30ml/min）禁用伊曲康唑注射液。（参见【禁忌】部分）

轻度肾损害（肌酐清除率 50~80ml/min）或中度肾损害（肌酐清除率 30~49ml/min）的患者应慎用伊曲康唑注射液。应密切监测血清肌酐水平，如怀疑有肾毒性，应考虑转为使用伊曲康唑胶囊治疗。

## 9、老年患者

本品用于老年患者的临床资料有限，因此只有在潜在的获益大于风险时，方可用于老年患者。一般来说，老年患者的剂量选择应谨慎，需考虑其肝、肾或心脏功能降低的发生率较高以及伴随疾病或合并其他药物的发生率较高的特点。

**10、伊曲康唑注射液只能用随包装提供的 50ml 0.9%注射用生理盐水稀释。**

## 11、驾驶和使用机器能力的影响

尚未对驾驶和使用机器能力的影响进行研究。当驾驶车辆和操作机器时，必须考虑一定情况下可能发生的不良反应，如头晕、视觉障碍和听力损失（参见【不良反应】）。

**12、请置于儿童不易拿到处。**

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

本品不能用于妊娠期，除非疾病危及生命，且对母亲的潜在收益大于对胎儿的潜在危害（参见【禁忌】）。

动物研究显示伊曲康唑有生殖毒性。（参见【药理毒理】）

妊娠期使用伊曲康唑的资料有限。根据上市后用药经验，有先天畸形的病例报告，包括骨骼、泌尿生殖道、心血管和眼部畸形以及染色体异常和多发性畸形。这些病例与伊曲康唑的因果关系尚未建立。

与未暴露于任何已知致畸剂的对照组相比，在妊娠期头三个月内暴露于伊曲康唑（多为短期治疗外阴阴道念珠菌病）的流行病学数据，未显示致畸性风险增加。在大鼠模型中发现，伊曲康唑能够透过胎盘。

#### 育龄妇女

使用本品的育龄妇女，应采取确保有效的避孕措施，直至本品治疗结束后的下一个月经周期。

#### 哺乳

会有很少量的伊曲康唑分泌到母乳中。因此应权衡本品治疗的预期收益与哺乳的潜在风险。有疑虑时，患者不应哺乳。

#### 生育力

参见【药理毒理】中与伊曲康唑和羟丙基-β-环糊精相关的动物生育力资料。

### 【儿童用药】

本品用于儿童患者的临床资料有限。如在儿童患者中使用，应判定潜在的获益大于风险，否则不予推荐。

### 【老年用药】

本品用于老年患者的临床资料有限，因此只有潜在的获益大于风险时，方可用于老年患者。一般来说，老年患者的剂量选择应谨慎，需考虑其肝、肾或心脏功能降低的发生率较高以及伴随疾病或合并其他药物的发生率较高的特点。

### 【药物相互作用】

伊曲康唑有很高的可能性会出现相互作用。不同类型的相互作用和相关的一般性建议如下所述。此外，下表列出可能与伊曲康唑发生相互作用的药物示例，并按药物类别排列，便于参考。该示例列表并不全面，因此应该参考与伊曲康唑联合给药的每种药物的说明书，以了解与代谢途径、相互作用通路、潜在风险以及在联合给药时应采取的具体措施的相关信息。

伊曲康唑主要通过 CYP3A4 代谢。其他通过 CYP3A4 代谢或改变 CYP3A4 活性的物质可能影响伊曲康唑的药代动力学。伊曲康唑与 CYP3A4 中效或强效酶诱导剂合用可能降低伊曲康唑和羟基伊曲康唑的生物利用度至疗效降低的程度。伊曲康唑与 CYP3A4 中效或强效抑制剂合用可能增加伊曲康唑的生物利用度，可能导致伊曲康唑药理作用增加或延长。

伊曲康唑及其主要代谢产物羟基伊曲康唑是 CYP3A4 强效抑制剂。伊曲康唑是药物转运蛋白 P-糖蛋白和乳腺癌耐药蛋白（BCRP）抑制剂。伊曲康唑可抑制由 CYP3A4 代谢的药物代谢，并且可抑制 P-糖蛋白和/或 BCRP 介导的药物转运，可能导致与伊曲康唑合用时，此类药物和/或其活性代谢产物的血药浓度增加。这些药物和/或其活性代谢产物的血浆浓度增

加可能增加或延长药物的治疗效果和不良作用。部分药物与伊曲康唑合用，可能导致药物或其活性成分的血浆浓度降低，从而可能导致药物疗效降低。

一旦停止治疗，伊曲康唑血药浓度在 7 至 14 天内降低到检出限下，这取决于治疗的剂量和持续时间。在肝硬化患者或接受 CYP3A4 抑制剂治疗的患者中，血药浓度的降低较为缓慢。在伊曲康唑影响代谢的药物开始治疗时，此点尤其重要。

应遵循以下一般性建议，除非表中另有说明。

- “禁用”：任何情况下此类药物都不得与伊曲康唑合用。这适用于：
  - CYP3A4 底物，其血药浓度升高可能会将疗效和/或不良作用增强或延长至可能发生潜在严重情况的程度。（参见【禁忌】）
- “不推荐”：建议避免使用该药物，除非获益超过潜在增加的风险。如果无法避免合用，建议进行临床监测，且必要时调整伊曲康唑和/或合用药物的剂量。适当时建议测量血药浓度。这适用于：
  - CYP3A4 中效或强效诱导剂：在伊曲康唑治疗之前 2 周和治疗期间不推荐使用
  - CYP3A4/ P-糖蛋白/BCRP 底物，其血药浓度升高或降低会导致严重风险：在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内不推荐使用。
- “慎用”：当药物与伊曲康唑合用时，建议进行密切监测。联合用药时，建议对患者进行密切监测，并在必要时对伊曲康唑和/或合用药物的剂量进行调整，适当时建议测量血药浓度。这适用于：
  - CYP3A4 中效或强效抑制剂
  - CYP3A4/ P-糖蛋白/BCRP 底物，其血药浓度升高或降低导致临床相关风险

相互作用药物的示例如下表所示。本表中列出的药物基于药物相互作用研究或病例报告，或基于相互作用机制提示的潜在相互作用。

药物类别及药物名称	对药物暴露水平的预期/ 潜在的影响	临床建议
<b>α 受体阻滞剂</b>		
阿夫唑嗪 赛洛多辛 坦索罗辛	阿夫唑嗪 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup> 赛洛多辛 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup> 坦索罗辛 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和伊曲康唑治疗后 2 周内不推荐使用。阿夫唑嗪/赛洛多辛/坦索罗辛相关的不良反应的风险增加 <sup>c</sup> 。
<b>镇痛剂</b>		
阿芬太尼 丁丙诺啡 (IV 和舌下) 羟考酮 舒芬太尼	阿芬太尼 AUC (↑至 ↑↑↑) <sup>a</sup> 丁丙诺啡 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup>  羟考酮 C <sub>max</sub> ↑、AUC ↑ 舒芬太尼 浓度升高 (程度未知) <sup>a,b</sup>	慎用, 监测与止痛药相关的不良反应 <sup>c</sup> , 可能需要减少阿芬太尼/丁丙诺啡/羟考酮/舒芬太尼的剂量。
芬太尼	芬太尼 IV AUC (↑) <sup>a</sup> 芬太尼的其他剂型浓度升高 (程度未知) <sup>a,b</sup>	在伊曲康唑治疗期间和伊曲康唑治疗后 2 周内不推荐使用。芬太尼相关的不良反应的风险增加 <sup>c</sup> 。
左醋美沙朵 (左美沙地)	左醋美沙朵 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。左醋美沙朵相关的不良反应的风险增加, 如 QT 间期延长和 TdP。
美沙酮	(R)-美沙酮 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。美沙酮相关的不良反应的风险增加, 如潜在的危及生命的呼吸抑制、QT 间期延长和 TdP。
<b>抗心律失常药物</b>		
地高辛	地高辛 C <sub>max</sub> ↑、AUC ↑	慎用, 监测地高辛不良反应, 可能需要减少地高辛的剂量 <sup>c</sup> 。
丙吡胺	丙吡胺浓度升高 (↑) <sup>a,b</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。丙吡胺相关的不良反应的风险增加, 如包括 TdP 在内的严重心律失常。
多非利特	多非利特 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。多非利特相关的不良反应的风险增加, 如包括 TdP 在内的严重室性心律失常。
决奈达隆	决奈达隆 C <sub>max</sub> (↑↑)、 AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。决奈达隆相关的不良反应的风险增加, 如 QT 间期延长和心血管死亡。
奎尼丁	奎尼丁 C <sub>max</sub> ↑、AUC ↑	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。奎尼丁相关的不良反应的风险增加, 如 QT 间期延长、TdP、低血压, 意识模糊和谵妄。
<b>抗菌药</b>		
贝达喹啉	贝达喹啉 q.d. 2 周给药期间, 贝达喹啉 C <sub>max</sub> (↔)、 AUC (↑) <sup>a</sup>	不推荐, 不推荐在贝达喹啉给药期间任何时间联合给药超过 2 周: 贝达喹啉相关的不良反应的风险增加 <sup>c</sup> 。

药物类别及药物名称	对药物暴露水平的预期/ 潜在的影响	临床建议
环丙沙星 红霉素	伊曲康唑 C <sub>max</sub> ↑、 AUC ↑	慎用，监测伊曲康唑的不良反应，可能需要减少伊曲康唑的剂量。
克拉霉素	克拉霉素浓度升高（程度未知） <sup>a,b</sup> 伊曲康唑 C <sub>max</sub> ↑、 AUC ↑；	慎用，监测与伊曲康唑和/或克拉霉素相关的不良反应 <sup>c</sup> ，可能需要减少伊曲康唑和/或克拉霉素的剂量。
迪拉马尼 曲美沙特	迪拉马尼浓度升高（程度未知） <sup>a,b</sup> 曲美沙特浓度升高（程度未知） <sup>a,b</sup>	慎用，监测迪拉马尼/曲美沙特不良反应 <sup>c</sup> ，可能需要减少迪拉马尼/曲美沙特的剂量。
异烟肼 利福平	异烟肼: 伊曲康唑浓度 （↓↓↓） <sup>a,b</sup> 利福平: 伊曲康唑 AUC ↓↓↓	在伊曲康唑治疗前 2 周和治疗期间不推荐使用，伊曲康唑的疗效可能降低。
利福布汀	利福布汀 浓度升高（程度未知） <sup>a,b</sup> 伊曲康唑: C <sub>max</sub> ↓↓、 AUC ↓↓	伊曲康唑治疗前 2 周、治疗期间和治疗后 2 周内不推荐使用。伊曲康唑的疗效可能降低，利福布汀相关的不良反应的风险增加 <sup>c</sup> 。
泰利霉素	健康受试者中: 泰利霉素 C <sub>max</sub> ↑、AUC ↑ 重度肾损害患者中: 泰利霉素 AUC (↑↑) <sup>a</sup> 重度肝损害患者中: 泰利霉素浓度升高（程度未知） <sup>a,b</sup>	重度肾或肝损害患者在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用，与泰利霉素相关的不良反应的风险增加，如肝毒性、QT 间期延长和 TdP <sup>c</sup> 。其他患者慎用：监测泰利霉素的不良反应，可能需要减少泰利霉素的剂量。
<b>抗凝剂和抗血小板药物</b>		
阿哌沙班 利伐沙班 沃拉帕沙	阿哌沙班 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup> 利伐沙班 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑至↑↑) <sup>a</sup> 沃拉帕沙 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内不推荐使用。阿哌沙班/利伐沙班/沃拉帕沙相关的不良反应的风险增加 <sup>c</sup> 。
香豆素类（例如华法林） 西洛他唑	香豆素类（例如华法林）浓度升高（程度未知） <sup>a,b</sup> 西洛他唑 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup>	慎用，监测香豆素类/西洛他唑的不良反应 <sup>c</sup> ，可能需要减少香豆素类/西洛他唑的剂量。
达比加群	达比加群 C <sub>max</sub> (↑↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup>	慎用，监测达比加群的不良反应 <sup>c</sup> ，可能需要减少达比加群的剂量。
替卡格雷	替卡格雷 C <sub>max</sub> (↑↑)、 AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。替卡格雷相关的不良反应的风险增加，如出血。
<b>抗惊厥药物</b>		
卡马西平	卡马西平浓度 (↑) <sup>a,b</sup> 伊曲康唑浓度 (↓↓) <sup>a,b</sup>	伊曲康唑治疗前 2 周、治疗期间和治疗后 2 周内不推荐使用。伊曲康唑的疗效可能降低，并且卡马西平相关的不良反应的风险增加 <sup>c</sup> 。
苯巴比妥	苯巴比妥: 伊曲康唑浓	在伊曲康唑治疗前 2 周和治疗期间不推荐使用。

药物类别及药物名称	对药物暴露水平的预期/ 潜在的影响	临床建议
苯妥英	度 (↓↓↓) <sup>a,b</sup> 苯妥英: 伊曲康唑 AUC ↓↓↓	伊曲康唑的疗效可能降低。
<b>抗糖尿病药物</b>		
瑞格列奈 沙格列汀	瑞格列奈 C <sub>max</sub> ↑、 AUC ↑ 沙格列汀 C <sub>max</sub> (↑↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup>	慎用, 监测瑞格列奈/沙格列汀的不良反应 <sup>c</sup> , 可能需要减少瑞格列奈/沙格列汀的剂量。
<b>驱虫药、抗真菌药物和抗原虫药</b>		
蒿甲醚-本茛醇 奎宁	蒿甲醚 C <sub>max</sub> (↑↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup> 本茛醇 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup> 奎宁 C <sub>max</sub> ↔、AUC ↑	慎用, 监测蒿甲醚-本茛醇/奎宁的不良反应 <sup>c</sup> 。具体措施请参考说明书。
卤泛群	卤泛群浓度升高 (程度未知) <sup>a,b</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。卤泛群相关的不良反应的风险增加, 例如 QT 间期延长和致死性心律失常。
艾沙康唑	艾沙康唑 C <sub>max</sub> (↔)、 AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。艾沙康唑相关的不良反应的风险增加, 例如肝脏不良反应、超敏反应和胚胎-胎儿毒性。
吡喹酮	吡喹酮 C <sub>max</sub> (↑↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup>	慎用, 监测吡喹酮的不良反应 <sup>c</sup> , 可能需要减少吡喹酮的剂量。
<b>抗组胺类药物</b>		
阿司咪唑	阿司咪唑 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。阿司咪唑相关的不良反应的风险增加, 例如 QT 间期延长、TdP 和其他室性心律失常。
比拉斯汀 依巴斯汀 卢帕他定	比拉斯汀 C <sub>max</sub> (↑↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup> 依巴斯汀 C <sub>max</sub> ↑↑、 AUC ↑↑↑ 卢帕他定浓度升高 (↑↑↑) <sup>a,b</sup>	慎用, 监测比拉斯汀/依巴斯汀/卢帕他定的不良反应 <sup>c</sup> , 可能需要减少比拉斯汀/依巴斯汀/卢帕他定的剂量。
咪唑斯汀	咪唑斯汀 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。咪唑斯汀相关的不良反应的风险增加, 例如 QT 间期延长。
特非那定	特非那定 浓度升高 (程度未知) <sup>b</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。特非那定相关的不良反应的风险增加, 例如 QT 间期延长、TdP 和其他室性心律失常。
<b>抗偏头痛药物</b>		
依来曲普坦	依来曲普坦 C <sub>max</sub> (↑↑)、 AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	慎用, 监测依来曲普坦的不良反应 <sup>c</sup> , 可能需要减少依来曲普坦的剂量。
麦角生物碱类 (例如双氢麦角胺、麦角新碱、麦角胺、甲麦角新碱)	麦角生物碱类浓度升高 (程度未知) <sup>a,b</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。麦角生物碱相关的不良反应的风险增加, 如麦角中毒。
<b>抗肿瘤药物</b>		
硼替佐米	硼替佐米 AUC (↑) <sup>a</sup>	慎用, 监测与抗肿瘤药物相关的不良反应 <sup>c</sup> , 可能

药物类别及药物名称	对药物暴露水平的预期/ 潜在的影响	临床建议
<b>Brentuximab vedotin</b> 白消安 厄洛替尼 吉非替尼 伊马替尼 伊沙匹隆 尼达尼布 帕比司他 普纳替尼 卢索替尼 索尼吉布 凡德他尼	Brentuximab vedotin AUC (↑) <sup>a</sup> 白消安 C <sub>max</sub> ↑、AUC ↑ 厄洛替尼 C <sub>max</sub> (↑↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup> 吉非替尼 C <sub>max</sub> ↑、AUC ↑ 伊马替尼 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup> 伊沙匹隆 C <sub>max</sub> (↔)、 AUC (↑) <sup>a</sup> 尼达尼布 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup> 帕比司他 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup> 普纳替尼 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup> 卢索替尼 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup> 索尼吉布 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup> 凡德他尼 C <sub>max</sub> ↔、 AUC ↑	需要减少抗肿瘤药物的剂量。
艾代拉里斯	艾代拉里斯 C <sub>max</sub> (↑) 、AUC (↑) <sup>a</sup> 伊曲康唑血清浓度升高 (程度未知) <sup>a,b</sup>	慎用，监测与伊曲康唑和/或艾代拉里斯相关的不良反 <sup>c</sup> ，可能需要减少伊曲康唑和/或艾代拉里斯的剂量。
阿西替尼 博舒替尼 卡巴他赛 卡博替尼 色瑞替尼 考比替尼 克唑替尼 达拉菲尼 达沙替尼 多西他赛 伊布替尼 拉帕替尼 尼罗替尼 奥拉帕尼 帕唑帕尼 舒尼替尼 曲贝替定 Trastuzumab emtansine 长春花生物碱类	阿西替尼 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup> 博舒替尼 C <sub>max</sub> (↑↑↑) 、AUC (↑↑↑) <sup>a</sup> 卡巴他赛 C <sub>max</sub> (↔)、 AUC (↔) <sup>a</sup> 卡博替尼 C <sub>max</sub> (↔)、 AUC (↑) <sup>a</sup> 色瑞替尼 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup> 考比替尼 C <sub>max</sub> ↑↑、 AUC ↑↑↑ 克唑替尼 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup> 达拉菲尼 AUC (↑) <sup>a</sup> 达沙替尼 C <sub>max</sub> (↑↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup> 多西他赛 AUC (↔ 至 ↑↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内不推荐使用。与抗肿瘤药物相关的不良反应的风险增加 <sup>c</sup> 。此外： 尽管小剂量卡巴他赛与酮康唑药物相互作用研究中，药代动力学参数的变化没有达到统计学显著性，但观察到结果具有高变异性。 对于伊布替尼，具体措施请参阅说明书。

药物类别及药物名称	对药物暴露水平的预期/ 潜在的影响	临床建议
	伊布替尼 C <sub>max</sub> (↑↑↑)、 AUC (↑↑↑) <sup>a</sup> 拉帕替尼 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup> 尼罗替尼 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup> 奥拉帕尼 C <sub>max</sub> ↑、AUC ↑↑ 帕唑帕尼 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup> 舒尼替尼 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup> 曲贝替定 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup> 曲妥珠单抗 emtasine 浓 度升高 (程度未知) <sup>a,b</sup> 长春花生物碱浓度升高 (程度未知) <sup>a,b</sup>	
瑞格非尼	瑞格非尼 AUC (↓↓ 根 据活性成分估算) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内不推荐使用。瑞格非尼的疗效可能会降低。
伊立替康	伊立替康及其活性代谢 产物浓度升高 (程度未 知) <sup>a,b</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。伊立替康相关的不良反应的风险增加，如潜在危及生命的骨髓抑制和腹泻。
<b>抗精神病药物、抗焦虑剂和安眠药</b>		
阿普唑仑 阿立哌唑 溴替唑仑 丁螺环酮 卡利拉嗪 氟哌啶醇 咪达唑仑 (iv) 哌罗匹隆 喹硫平 雷美替胺 利培酮 苏沃雷生 佐匹克隆	阿普唑仑 C <sub>max</sub> ↔、 AUC ↑↑ 阿立哌唑 C <sub>max</sub> ↑、AUC ↑ 溴替唑仑 C <sub>max</sub> ↔、 AUC ↑↑ 丁螺环酮 C <sub>max</sub> ↑↑↑、 AUC ↑↑↑ 卡利拉嗪 (↑) <sup>a,b</sup> 氟哌 啶醇 C <sub>max</sub> ↑、AUC ↑ 咪达唑仑 (iv) 浓度升 高 ↑↑ <sup>b</sup> 哌罗匹隆 C <sub>max</sub> ↑↑↑、 AUC ↑↑↑ 喹硫平 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup> 雷美替胺 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup> 利培酮浓度升高 ↑ <sup>b</sup> 苏沃雷生 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup> 佐匹克隆 C <sub>max</sub> ↑、AUC	慎用，监测与抗精神病药、抗焦虑药或安眠药相 关的不良反应 <sup>c</sup> ，可能需要减少这些药物的剂量。



药物类别及药物名称	对药物暴露水平的预期/ 潜在的影响	临床建议
	↑	
鲁拉西酮	鲁拉西酮 C <sub>max</sub> (↑↑↑)、AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。鲁拉西酮相关的不良反应的风险增加，例如低血压、循环性虚脱、重度锥体外系症状、惊厥发作。
咪达唑仑（口服）	咪达唑仑（口服）C <sub>max</sub> ↑至↑↑、AUC ↑↑至↑↑↑	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。咪达唑仑相关的不良反应的风险增加，如呼吸抑制、心脏停搏、长期镇静和昏迷。
匹莫齐特	匹莫齐特 C <sub>max</sub> (↑)、AUC (↑↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。匹莫齐特相关的不良反应的风险增加，如心律不齐，可能与 QT 间期延长和 TdP 有关。
舍吡啶	舍吡啶浓度升高（程度未知） <sup>a,b</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。舍吡啶相关的不良反应的风险增加，如 QT 间期延长和 TdP。
三唑仑	三唑仑 C <sub>max</sub> ↑至↑↑、AUC ↑↑至↑↑↑	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。三唑仑相关的不良反应的风险增加，如惊厥发作、呼吸抑制、血管性水肿、呼吸暂停和昏迷。
<b>抗病毒药物</b>		
阿那匹韦（增强） 富马酸替诺福韦酯（TDF）	阿那匹韦 C <sub>max</sub> (↑↑↑)、AUC (↑↑↑) <sup>a</sup> 替诺福韦浓度升高（程度未知） <sup>a,b</sup>	慎用，具体措施请参阅说明书。
波普瑞韦	波普瑞韦 C <sub>max</sub> (↑)、AUC (↑↑) <sup>a</sup> 伊曲康唑浓度升高（程度未知） <sup>a,b</sup>	慎用，监测与伊曲康唑和/或波普瑞韦相关的不良反应 <sup>c</sup> ，可能需要减少伊曲康唑的剂量。具体措施请参阅波普瑞韦的说明书。
Cobicistat	可比司他浓度升高（程度未知） <sup>a,b</sup> 伊曲康唑浓度升高（程度未知） <sup>a,b</sup>	慎用，监测与伊曲康唑相关的不良反应，可能需要减少伊曲康唑的剂量。
达卡他韦 Vaniprevir	达卡他韦 C <sub>max</sub> (↑)、AUC (↑↑) <sup>a</sup> Vaniprevir C <sub>max</sub> (↑↑↑)、AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	慎用，监测达卡他韦/vaniprevir 的不良反应 <sup>c</sup> ，可能需要减少达卡他韦/vaniprevir 的剂量。
达芦那韦（增强） 福沙那韦（使用利托那韦增强） 特拉匹韦	使用利托那韦增强的达芦那韦：伊曲康唑 C <sub>max</sub> (↑↑)、AUC (↑↑) <sup>a</sup> 使用利托那韦增强的福沙那韦：伊曲康唑 C <sub>max</sub> (↑)、AUC (↑↑) <sup>a</sup> 特拉匹韦：伊曲康唑 C <sub>max</sub> (↑)、AUC (↑↑) <sup>a</sup>	慎用，监测伊曲康唑的不良反应，可能需要减少伊曲康唑的剂量。
埃替格韦（增强）	埃替格韦 C <sub>max</sub> (↑)、AUC (↑) <sup>a</sup> 伊曲康唑浓度升高（程	慎用，监测与伊曲康唑和/或埃替格韦（使用利托那韦增强）相关的不良反应 <sup>c</sup> 。可能需要减少伊曲康唑的剂量；具体措施请参阅埃替格韦的说明

药物类别及药物名称	对药物暴露水平的预期/ 潜在的影响	临床建议
	度未知) <sup>a,b</sup>	书。
依法韦仑 奈韦拉平	依法韦仑: 伊曲康唑 $C_{max}$ ↓、AUC ↓ 奈韦拉平: 伊曲康唑 $C_{max}$ ↓、AUC ↓↓	在伊曲康唑治疗前 2 周和治疗期间不推荐使用。 伊曲康唑的疗效可能会降低。
艾尔巴韦/格佐普韦	艾尔巴韦 $C_{max}$ (↔)、 AUC (↑) <sup>a</sup> 格佐普韦 $C_{max}$ (↔)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup>	慎用, 监测与联合给药相关的不良反应 <sup>c</sup> 。具体措施请参阅艾尔巴韦/格佐普韦的说明书。
格卡瑞韦/派仑他韦	格卡瑞韦 $C_{max}$ (↑)、 AUC (↑↑至↑↑↑) <sup>a</sup> 派仑他韦 $C_{max}$ (↔至↑)、 AUC (↔至↑↑) <sup>a</sup>	慎用, 监测与联合给药相关的不良反应 <sup>c</sup> 。具体措施请参阅格卡瑞韦/派仑他韦的说明书。
茚地那韦	伊曲康唑浓度 ↑ <sup>b</sup> 茚地那韦 $C_{max}$ ↔、 AUC ↑	慎用, 监测与伊曲康唑和/或茚地那韦相关的不良反应 <sup>c</sup> , 可能需要减少伊曲康唑和/或茚地那韦的剂量。
马拉维若	马拉维若 $C_{max}$ (↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup>	慎用, 监测不良反应 <sup>c</sup> 。可能需要减少马拉维若的剂量。
奥比他韦/帕利普韦/利托那韦 (联用或不联用达沙布韦)	伊曲康唑 $C_{max}$ (↑)、AUC (↑↑) <sup>a</sup> 奥比他韦 $C_{max}$ (↔)、AUC (↑) <sup>a</sup> 帕利普韦 $C_{max}$ (↑)、AUC (↑↑) <sup>a</sup> 利托那韦 $C_{max}$ (↑)、AUC (↑) <sup>a</sup> 达沙布韦 $C_{max}$ (↑)、AUC (↑) <sup>a</sup>	慎用, 监测与伊曲康唑和/或抗病毒药物相关的不良反应 <sup>c</sup> , 可能需要减少伊曲康唑的剂量。具体措施请参阅联合用药说明书。
利托那韦	伊曲康唑 $C_{max}$ (↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup> 利托那韦 $C_{max}$ (↔)、 AUC (↑) <sup>a</sup>	慎用, 监测与伊曲康唑和/或利托那韦相关的不良反应 <sup>c</sup> , 可能需要减少伊曲康唑的剂量; 具体措施请参阅利托那韦的说明书。
沙奎那韦	沙奎那韦 (非增强) $C_{max}$ ↑↑、AUC ↑↑↑ 伊曲康唑 (加经增强的沙奎那韦) $C_{max}$ (↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup>	慎用, 监测与伊曲康唑和/或沙奎那韦相关的不良反应 <sup>c</sup> , 可能需要减少伊曲康唑的剂量; 具体措施请参阅沙奎那韦的说明书。
西咪匹韦	西咪匹韦 $C_{max}$ (↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内不推荐使用。
<b>β 阻滞剂</b>		
纳多洛尔	纳多洛尔 $C_{max}$ ↑↑、AUC ↑↑	慎用, 监测纳多洛尔的不良反应 <sup>c</sup> 。可能需要减少纳多洛尔的剂量。
<b>钙通道阻滞剂</b>		
茚地那韦	茚地那韦浓度升高 (程	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。茚地那韦

药物类别及药物名称	对药物暴露水平的预期/ 潜在的影响	临床建议
	度未知) <sup>a,b</sup>	地尔相关的不良反应的风险增加, 如新发心律不齐和 TdP 型室性心动过速。
地尔硫卓	地尔硫卓 & 伊曲康唑 浓度升高 (程度未知) <sup>a,b</sup>	慎用, 监测与伊曲康唑和/或地尔硫卓相关的不良反应 <sup>c</sup> , 可能需要减少伊曲康唑和/或地尔硫卓的剂量。
非洛地平 乐卡地平 尼索地平	非洛地平 C <sub>max</sub> ↑↑↑、 AUC ↑↑↑ 乐卡地平 AUC (↑↑↑) <sup>a</sup> 尼索地平 C <sub>max</sub> (↑↑↑)、 AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。二氢吡啶相关的不良反应的风险增加, 如低血压和外周水肿。
其他二氢吡啶类 维拉帕米	二氢吡啶浓度升高 (程度未知) <sup>a,b</sup> 维拉帕米浓度升高 (程度未知) <sup>a,b</sup>	慎用, 监测二氢吡啶/维拉帕米的不良反应 <sup>c</sup> , 可能需要减少二氢吡啶/维拉帕米的剂量。
<b>心血管药物、其他药物</b>		
阿利吉仑 利奥西呱 西地那非 (肺高压) 他达那非 (肺高压)	阿利吉仑 C <sub>max</sub> ↑↑↑、 AUC ↑↑↑ 利奥西呱 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup> 西地那非/他达那非 浓度升高 (程度未知, 但影响可能大于泌尿系统药物报告的结果) <sup>a,b</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内不推荐使用 <sup>c</sup> 。与心血管药物相关的不良反应风险增加。
波生坦 胍法辛	波生坦 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup> 胍法辛 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup>	慎用, 监测波生坦/胍法辛的不良反应 <sup>c</sup> , 可能需要减少波生坦/胍法辛的剂量。
伊伐布雷定	伊伐布雷定 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。伊伐布雷定相关的不良反应的风险增加, 如房颤、心动过缓、窦性停搏和心传导阻滞。
雷诺嗪	雷诺嗪 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。雷诺嗪相关的不良反应的风险增加, 如 QT 间期延长和肾衰。
<b>避孕药*</b>		
地诺孕素 乌利司他	地诺孕素 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup> 乌利司他 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup>	慎用, 监测避孕药的不良反应 <sup>c</sup> , 具体措施请参阅地诺孕素/乌利司他说明书。
<b>利尿剂</b>		
依普利酮	依普利酮 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。依普利酮相关的不良反应的风险增加, 如高钾血症和低血压。
<b>胃肠道药物</b>		
阿瑞吡坦 洛哌丁胺 奈妥吡坦	阿瑞吡坦 AUC (↑↑↑) <sup>a</sup> 洛哌丁胺 C <sub>max</sub> ↑↑、 AUC ↑↑	慎用, 监测阿瑞吡坦/洛哌丁胺/奈妥吡坦的不良反应 <sup>c</sup> 。可能需要减少阿瑞吡坦/洛哌丁胺的剂量。具体措施请参阅奈妥吡坦说明书。

药物类别及药物名称	对药物暴露水平的预期/ 潜在的影响	临床建议
	奈妥吡坦 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup>	
西沙必利	西沙必利 浓度升高 (程 度未知) <sup>a,b</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。西沙必利相关的不良反应的风险增加, 如严重心血管事件, 包括 QT 间期延长、严重室性心律失常和 TdP。
多潘立酮	多潘立酮 C <sub>max</sub> ↑↑、 AUC ↑↑	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。多潘立酮相关的不良反应的风险增加, 如严重室性心律失常和心源性猝死。
纳洛昔醇	纳洛昔醇 C <sub>max</sub> (↑↑↑) 、AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。纳洛昔醇相关的不良反应的风险增加, 如阿片类药物戒断症状。
布拉迪酵母	布拉迪酵母定植减少 (程度未知)	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内不推荐使用。布拉迪酵母的疗效可能会降低。
<b>免疫抑制剂</b>		
布地奈德 环索奈德 环孢霉素 地塞米松 氟替卡松 甲基强的松龙 他克莫司 替西罗莫司	布地奈德 (吸入) C <sub>max</sub> ↑、AUC ↑↑; 布地奈德 (其他剂型) 浓度升高 (程度未知) <sup>a,b</sup> 环索奈德 (吸入) C <sub>max</sub> (↑↑)、AUC (↑↑) <sup>a</sup> 环孢霉素 (iv) 浓度升 高 ↔ 至 ↑ <sup>b</sup> 环孢霉素 (其他剂型) 浓度升高 (程度未知) <sup>a,b</sup> 地塞米松 C <sub>max</sub> ↔ (iv) ↑ (口服)、AUC ↑↑ (iv、口服) 氟替卡松 (吸入) 浓度 升高 ↑↑ <sup>b</sup> 氟替卡松 (鼻饲) 浓度 升高 (↑) <sup>a,b</sup> 甲基强的松龙 (口服) C <sub>max</sub> ↑ 至 ↑↑、AUC ↑↑ 甲基强的松龙 (iv) AUC ↑↑ 他克莫司 (iv) 浓度升 高 ↑ <sup>b</sup> 他克莫司 (口服) C <sub>max</sub> (↑↑)、AUC (↑↑) <sup>a</sup> 替西罗莫司 (iv) C <sub>max</sub> (↑↑)、AUC (↑↑) <sup>a</sup>	慎用, 监测免疫抑制剂的不良反应 <sup>c</sup> , 可能需要减少免疫抑制剂的剂量。
依维莫司 西罗莫司 (雷帕霉素)	依维莫司 C <sub>max</sub> (↑↑)、 AUC (↑↑↑) <sup>a</sup> 西罗莫司 C <sub>max</sub> (↑↑)、 AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内不推荐使用。依维莫司/西罗莫司相关的不良反应风险增加 <sup>c</sup> 。

药物类别及药物名称	对药物暴露水平的预期/ 潜在的影响	临床建议
<b>调脂药物</b>		
阿托伐他汀	阿托伐他汀 $C_{max}$ ↔ 至 ↑↑、AUC ↑ 至 ↑↑	慎用，监测阿托伐他汀不良反应 <sup>c</sup> 。可能需要减少阿托伐他汀的剂量。
洛美他派	洛美他派 $C_{max}$ (↑↑↑↑)、AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。洛美他派相关的不良反应的风险增加，如肝毒性和重度胃肠道反应。
洛伐他汀 辛伐他汀	洛伐他汀 $C_{max}$ ↑↑↑↑、AUC ↑↑↑↑ 辛伐他汀 $C_{max}$ ↑↑↑↑、AUC ↑↑↑↑	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。洛伐他汀/辛伐他汀相关的不良反应的风险增加，如肌病、横纹肌溶解和肝酶异常。
<b>非甾体类抗炎药</b>		
美洛昔康	美洛昔康 $C_{max}$ ↓↓、AUC ↓	慎用，监测美洛昔康的疗效降低，可能需要调整美洛昔康的剂量。
<b>呼吸系统药物</b>		
沙美特罗	沙美特罗 $C_{max}$ (↑)、AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内不推荐使用。沙美特罗相关的不良反应的风险增加 <sup>c</sup> 。
<b>SSRI、三环类和相关的抗抑郁药</b>		
瑞波西汀 文拉法辛	瑞波西汀 $C_{max}$ (↔)、AUC (↑) <sup>a</sup> 文拉法辛 $C_{max}$ (↑)、AUC (↑) <sup>a</sup>	慎用，监测瑞波西汀/文拉法辛的不良反应 <sup>c</sup> ，可能需要减少瑞波西汀/文拉法辛的剂量。
<b>泌尿系统药物</b>		
阿伐那非	阿伐那非 $C_{max}$ (↑↑)、AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。阿伐那非相关的不良反应风险增加，如阴茎异常勃起、视觉问题和突发性听力损失。
达泊西汀	达泊西汀 $C_{max}$ (↑)、AUC (↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。达泊西汀相关的不良反应的风险增加，如直立性低血压和眼部不良反应。
达非那新 伐地那非	达非那新 $C_{max}$ (↑↑↑)、AUC (↑↑↑至↑↑↑↑) <sup>a</sup> 伐地那非 $C_{max}$ (↑↑)、AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内不推荐使用。达非那新/伐地那非相关的不良反应的风险增加 <sup>c</sup> 。
度他雄胺 咪达那新 奥昔布宁 西地那非（勃起功能障碍） 他达那非（勃起功能障碍和良性前列腺增生） 托特罗定 乌地那非	度他雄胺浓度升高（程度未知） <sup>a,b</sup> 咪达那新 $C_{max}$ ↑、AUC ↑ 奥昔布宁浓度升高 <sup>b</sup> 西地那非 $C_{max}$ (↑↑)、AUC (↑↑至↑↑↑↑) <sup>a</sup>  他达那非 $C_{max}$ (↑)、AUC (↑↑) <sup>a</sup>  CYP2D6 代谢者中，托特罗定 $C_{max}$ (↑至↑↑)	慎用，监测泌尿系统药物的不良反应 <sup>c</sup> ，可能需要减少泌尿系统药物的剂量；具体措施请参阅度他雄胺说明书。  (对于西地那非和他达那非，也可参见心血管药物、其他药物和其他物质。)

药物类别及药物名称	对药物暴露水平的预期/ 潜在的影响	临床建议
	)、AUC (↑↑) <sup>a</sup> 乌地那非 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup>	
非索罗定	非索罗定 C <sub>max</sub> (↑↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup>	伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内，禁用于中度至重度肾或肝损害的患者。非索罗定相关的不良反应的风险增加，如重度抗胆碱能效应。 其他患者慎用：监测非索罗定的不良反应 <sup>c</sup> ，可能需要减少非索罗定的剂量。
索非那新	索非那新 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内，禁用于重度肾损害或中度至重度肝损害患者。索非那新相关的不良反应的风险增加，如抗胆碱能效应和 QT 间期延长。 其他患者慎用，监测索非那新的药物不良反应 <sup>c</sup> ，可能需要减少索非那新的剂量。
<b>其他药物和其他物质</b>		
阿利维 A 酸 (口服) 卡麦角林 大麻素类 西那卡塞	阿利维 A 酸 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup> 卡麦角林 C <sub>max</sub> (↑↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup> 大麻素类浓度升高，程度未知，但很可能是 (↑↑) <sup>a</sup> 西那卡塞 C <sub>max</sub> (↑↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup>	慎用，监测阿利维 A 酸/卡麦角林/大麻素类/西那卡塞的药物不良反应 <sup>c</sup> ，可能需要减少阿利维 A 酸/卡麦角林/大麻素类/西那卡塞的剂量。
秋水仙碱	秋水仙碱 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内，禁用于患有肾或肝损害的患者。秋水仙碱相关的不良反应的风险增加，如心搏出量降低、心律不齐、呼吸窘迫和骨髓抑制。 其他患者在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内不推荐使用。秋水仙碱相关的不良反应风险增加 <sup>c</sup> 。
依利格鲁司特	CYP2D6 EM: 依利格鲁司特 C <sub>max</sub> (↑↑)、AUC (↑↑) <sup>a</sup> 在 CYP2D6 IM/PM 患者中以及与 CYP2D6 抑制剂联合给药时，预计增幅较大。	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内，禁用于接受 CYP2D6 强效或中效抑制剂的 CYP2D6 EM/CYP2D6 IM 和 PM 患者。依利格鲁司特相关的不良反应的风险增加，例如 PR、QTc 和/或 QRS 心脏间期延长以及心律不齐。 CYP2D6 EM 患者慎用，监测依利格鲁司特的不良反应 <sup>c</sup> ，可能需要减少依利格鲁司特的剂量。
麦角生物碱类	麦角生物碱类浓度升高 (程度未知) <sup>a, b</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内禁用。麦角生物碱相关的不良反应的风险增加，如麦角中毒。 (也可参见抗偏头痛药物)
加兰他敏	加兰他敏 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑) <sup>a</sup>	慎用，监测加兰他敏不良反应 <sup>c</sup> 。可能需要减少加兰他敏的剂量。
依伐卡托	依伐卡托 C <sub>max</sub> (↑↑)、 AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	慎用，监测依伐卡托的不良反应 <sup>c</sup> ，可能需要减少依伐卡托的剂量。
鲁马卡托/依伐卡托	依伐卡托 C <sub>max</sub> (↑↑)、	伊曲康唑治疗前 2 周、治疗期间和治疗后 2 周内

药物类别及药物名称	对药物暴露水平的预期/ 潜在的影响	临床建议
	AUC (↑) <sup>a</sup> 鲁马卡托 C <sub>max</sub> (↔)、 AUC (↔) <sup>a</sup> 伊曲康唑浓度降低，程度未知，但可能是↓↓↓	不推荐使用。伊曲康唑的疗效可能降低，并增加依伐卡托相关的不良反应的风险 <sup>c</sup> 。
<b>加压素受体拮抗剂</b>		
考尼伐坦 托伐普坦	考尼伐坦 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑↑↑) <sup>a</sup> 托伐普坦 C <sub>max</sub> (↑)、 AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	在伊曲康唑治疗期间和治疗后 2 周内不推荐使用。考尼伐坦/托伐普坦相关的不良反应的风险增加 <sup>c</sup> 。
莫扎伐普坦	莫扎伐普坦 C <sub>max</sub> ↑、 AUC ↑↑	慎用，监测莫扎伐普坦不良反应 <sup>c</sup> ，可能需要减少莫扎伐普坦的剂量。

\*CYP3A4 抑制剂（包括伊曲康唑）可能会增加全身避孕激素浓度。

EM: 快代谢型；IM: 中间代谢型，PM: 慢代谢型；TdP: 尖端扭转型室速

注：

平均增加幅度：

- ↑: < 100% (即 <2 倍)；
- ↑↑: 100-400% (即 ≥2 倍至<5 倍)；
- ↑↑↑: 400-900% (即 ≥ 5 倍和<10 倍)；
- ↑↑↑↑: ≥ 10 倍；

平均降低幅度：

- ↓: < 40%；
- ↓↓: 40-80%；
- ↓↓↓: >80%；

无变化: ↔；

对于影响（中间列），即使该影响与前药的活性成分或活性代谢物相关，也列举了母体药物的名称。

<sup>a</sup> 对于括号内带有箭头的药物，根据与酮康唑或其他 CYP3A4 强效抑制剂和/或 P-糖蛋白或 BCRP 抑制剂的相互作用机制和临床药物相互作用信息、建模技术、病例报告和/或体外数据进行评估。对于列出的其他药物，根据与伊曲康唑的临床药物相互作用信息进行评估。

<sup>b</sup> 未获得药代动力学参数。

<sup>c</sup> 有关药物相关不良反应的信息，请参阅相应说明书。

### 儿童人群

只在成人中进行了药物相互作用的研究。

## 【药物过量】

### 1、症状和体征

一般而言，因药物过量报告的不良事件与使用伊曲康唑报告的不良事件一致。

### 2、治疗

当发生药物过量时，应采取支持疗法。

建议联系毒性控制中心确定处理药物过量的最新建议。

伊曲康唑不能通过血液透析清除。

无特效解毒药。

### 【临床试验】

#### 中性粒细胞减少伴发热患者的经验治疗：

一项开放、随机的试验比较了伊曲康唑（静脉后口服给药）和两性霉素B在经验性治疗384例疑似真菌感染的发热伴中性粒细胞减少的恶性血液病患者中的效果。患者接受伊曲康唑（注射液200mg，每天两次，连续两天；继而200mg，每天一次，共14天。后续使用口服溶液200mg，每天两次）和两性霉素B（全天剂量在0.7~1.0mg/kg体重）中的任何一种进行治疗。最长的治疗持续时间为28天。治疗结果判定为“成功”需符合下列条件（a）在28天治疗时间内，患者在中性粒细胞减少和发热解除的情况下存活，（b）没有意外的真菌感染，（c）没有因毒性或无效而中途停止治疗，（d）治疗3天或3天以上。在意向性治疗分析中，伊曲康唑组成功率为47%，而两性霉素B组为38%。

#### 有效性概述

##### （意向性治疗人群）

有效性参数	本品 N=179 (%)	两性霉素B N=181 (%)
成功	84 (47%)	68 (38%)
未评估*	24 (13%)	44 (24%)
失败	71 (40%)	69 (38%)
失败原因		
给予抗真菌药物3天以上，不能耐受	12	37
持续性发热	20	7
由于发热而更改抗真菌药物	13	1
意外真菌感染	10	9
确诊为细菌或病毒感染	7	8
应答不足	6	5
症状或体征恶化	2	0
3天以上抗真菌治疗，死亡	1	2
发热消退	131 (73%)	127 (70%)
存活	161 (90%)	156 (86%)
*治疗时间≤3天（包括在3天内死亡的患者，由于不良反应停药或由于在治疗前确诊感染而认为不合格）		



在对照试验中，伊曲康唑组的总体有效率高于两性霉素 B 组。相对于两性霉素 B 组，伊曲康唑组出现较多因持续发热而停药或换药的病例；然而，两性霉素 B 组因药物不耐受而停药的病例较多。

## 【药理毒理】

### 药理作用

#### 作用机制

体外试验研究结果表明伊曲康唑可以破坏真菌细胞膜中麦角甾醇的合成。麦角甾醇是真菌细胞膜的重要组成部分，干扰它的合成将最终产生抗真菌作用。

### 微生物学

伊曲康唑是三唑类衍生物，具有广谱抗真菌活性。

对伊曲康唑来说，目前仅依据 CLSI 建立了浅表真菌感染来源的念珠菌属的药敏折点 (CLSI M27-A2)。CLSI 药敏折点为：敏感 $\leq 0.125$ ；剂量依赖型敏感 0.25-0.5；耐药 $\geq 1\mu\text{g/mL}$ 。尚未根据 CLSI 建立丝状真菌的药敏折点。

已建立伊曲康唑对黄曲霉、烟曲霉、构巢曲霉和土曲霉的 EUCAST 药敏折点，敏感 $\leq 1\text{mg/L}$ ，耐药 $> 2\text{mg/L}$ 。伊曲康唑对念珠菌属的 EUCAST 药敏折点尚未建立。

体外试验显示伊曲康唑在剂量 $\leq 1\mu\text{g/mL}$ 时可抑制多种人体致病真菌的生长。这些真菌包括：

念珠菌属（包括白念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌和都柏林念珠菌）、曲霉属、皮炎芽生菌、枝孢霉属、粗球孢子菌、新生隐球菌、地霉属、组织胞浆菌属（包括荚膜组织胞浆菌）、巴西副球孢子菌、马内菲青霉、申克孢子丝菌、毛孢子菌属。在体外试验中，伊曲康唑还可作用于絮状表皮癣菌、着色霉属、马拉色菌属、小孢子菌属、波氏假性阿利什菌、毛癣菌属以及其它其他多种酵母菌和真菌。

克柔念珠菌、光滑念珠菌和季也蒙念珠菌通常为敏感性最低的念珠菌菌种。在体外试验中，个别菌株显示其对伊曲康唑产生明显耐药性。

不被伊曲康唑抑制的主要真菌有接合菌纲（根霉属、根毛霉属、毛霉菌属和犁头霉属）、镰刀菌属、赛多孢子菌属和帚霉属。

唑类药物耐药性的发展较为缓慢，且常由几个基因突变所导致。已明确的机制为 ERG11 的过度表达，该基因编码 14 $\alpha$ -去甲基化酶，ERG11 的点突变可导致药物与靶酶的亲和力下降和/或使药物外排增加的转运体过度表达。虽然对一种唑类药物耐药并不一定会产生对其它唑类药物的耐药性，但已在念珠菌属中观察到了唑类药物间的交叉耐药现象。已出现伊曲康唑曲霉耐药菌株的报道。

### 药代动力学和药效学的关系

与常用的三唑类药物一样，伊曲康唑的药代动力学和药效学关系尚不十分清楚。

## 毒理研究

### 伊曲康唑

#### 遗传毒性

伊曲康唑未见致突变作用。

#### 生殖毒性

尚无证据表明接受伊曲康唑的治疗对生殖能力有原发影响。大鼠和小鼠给予伊曲康唑 40、80 和 160 mg/kg（以体表面积换算，约为最大推荐剂量 MRHD 的 1、2 和 8 倍），可观察到与剂量相关的母体毒性、胚胎毒性、致畸性。大鼠的致畸性包括主要骨骼缺陷，小鼠的致畸性包括脑膨出和巨舌症。在大鼠中观察到的骨骼畸形可能是由母体毒性所致。在最高达 80 mg/kg 剂量（以体表面积换算，约为 MRHD 的 9 倍）下，未在兔中观察到致畸作用。

#### 致癌性

小鼠给予 80 mg/kg 伊曲康唑 23 个月未见致癌性。大鼠给予 20 mg/kg 伊曲康唑 24 个月未见致癌性，但 80 mg/kg 剂量（以体表面积换算，约为 MRHD 的 4 倍）下，观察到较高的软组织肉瘤发生率，其原因在于结缔组织发生非肿瘤性的慢性炎症反应，而导致结缔组织胆固醇水平升高和胆固醇蓄积。

#### 其它

大鼠和犬经口给药的重复给药毒性研究发现了一些靶器官或靶组织（肾上腺皮质、肝脏和单核吞噬细胞系统），以及脂肪代谢紊乱，表现为在多个器官中出现了黄瘤细胞。

大鼠给予伊曲康唑 40 和 80 mg/kg/天（以体表面积换算，约为 MRHD 的 2 和 4 倍），对肾上腺皮质的组织学研究显示了网状区和束状区出现伴有细胞肥大的可逆性肿大，有时伴随血管球区变薄。在 40 mg/kg/天和 160 mg/kg/天的剂量下还可观察到可逆性的肝脏变化：窦状细胞和肝细胞发生空泡样变化，后者的变化表明细胞功能发生障碍，但并未出现肝炎或肝细胞坏死。单核吞噬细胞系统的组织学改变主要为巨噬细胞的蛋白样物质在间质性组织内增加。

在长期给药的幼犬中，观察到全身性骨密度降低。在最高达 20 mg/kg 剂量（以体表面积换算，约为 MRHD 的 4 倍）下，未观察到毒性反应。

在对大鼠进行的 3 项毒理研究中，伊曲康唑可引起骨骼缺陷，包括骨板活动度降低、大骨骼密质区变薄和骨骼脆性增加。

### 羟丙基-β-环糊精（HP-β-CD）

#### 遗传毒性

羟丙基-β-环糊精未见致突变作用。其化学结构不会增加遗传毒性风险。DNA 损伤研究、体外和体内的基因突变和染色体畸变研究均未见遗传毒性。

### 生殖毒性

羟丙基-β-环糊精未见对生育力影响。

羟丙基-β-环糊精未见直接的胚胎毒性和致畸作用。

### 致癌性

在小鼠致癌性试验中，未见原发致癌活性的证据。在大鼠致癌性试验中，大肠肿瘤（剂量为 5000mg/kg/天时）和胰腺外分泌部肿瘤（从 500mg/kg/天的剂量起）的发生率升高。根据体表面积标准化的人体等效剂量计算，伊曲康唑口服液临床推荐剂量下羟丙基-β-环糊精含量相当于 500mg/kg/天剂量大鼠试验中羟丙基-β-环糊精含量的 1.7 倍。

羟丙基-β-环糊精诱导渗透力升高导致的结肠粘膜肥大/增生和炎性改变，与大肠腺癌发生率略高相关，但是认为临床相关性较低。大鼠胰腺肿瘤的发生与缩胆囊素酶的促有丝分裂作用有关，但尚未在小鼠致癌性试验、犬 12 个月毒性试验或雌性食蟹猴 2 年毒性试验中观察到。无证据表明缩胆囊素酶在人体内有促有丝分裂作用。但该研究结果的临床相关性尚不明确。

### 其它

大多数影响（泌尿道组织学改变、与大肠内渗透性水滞留有关的软便、单核巨嗜细胞系统激活）均可被适应并且恢复良好。在大约 30 倍于人体使用剂量时，羟丙基-β-环糊精可产生轻微的肝脏变化。

幼年 Beagle 犬连续 13 周经口给予羟丙基-β-环糊精 1200mg/kg（4 周恢复期），与对照组动物相比，实验室检查和病理组织学检查均具有良好的临床耐受性。

### 【药代动力学】

#### 伊曲康唑

##### 1、一般药代动力学特性

伊曲康唑血药浓度在静滴给药末期达到峰值，随后下降。1 小时静脉滴注伊曲康唑时，羟基伊曲康唑血药浓度（见代谢）在给药开始后 3 小时内达到峰值，随后下降。

伊曲康唑的药代动力学特性呈非线性，因此重复给药后可出现血浆中药物蓄积。

在 4 倍剂量药代动力学研究中，在患者治疗的第 1、2 天，每次 1 小时滴注伊曲康唑注射液 200mg，每日 2 次；在治疗的第 3~7 天，每次 1 小时滴注伊曲康唑注射液 200mg，每日 1 次。伊曲康唑和羟基伊曲康唑通常分别在 48 小时和 96 小时内达到稳态血药浓度。大多数患者伊曲康唑血药浓度大于 250ng/ml。

静脉给药后，伊曲康唑的平均血浆清除率为 278ml/min。因为肝代谢饱和，高剂量伊曲康唑清除率减少。单剂量使用伊曲康唑后终末半衰期范围通常在 16~28 小时，重复使用后增加到 34~42 小时。

每 200mg 伊曲康唑注射剂含 8g 羟丙基-β-环糊精，以增加伊曲康唑溶解度。羟丙基-β-环糊精药代动力学特性在下面描述。

## 2、分布

伊曲康唑的血浆蛋白结合率较高（99.8%），主要是与白蛋白结合，羟基代谢产物的蛋白结合率为 99.6%。伊曲康唑与脂质具有很高的亲和力，血浆中仅有 0.2% 的伊曲康唑以游离形式存在。伊曲康唑的表观分布容积较高（>700 L），表明其组织分布广泛，在肺、肾脏、肝脏、骨骼、胃、脾和肌肉中的药物浓度比相应的血药浓度高 2~3 倍，而角质层和皮肤中的药物浓度比相应的血药浓度高 4 倍，脑脊液中的药物浓度比血药浓度低，但是已经证实在脑脊液中有抗感染疗效。

## 3、代谢

伊曲康唑主要在肝脏代谢成多种代谢产物。经体外试验显示，CYP3A4 是参与伊曲康唑代谢的主要酶。主要代谢产物为羟基伊曲康唑，该产物在体外试验中显示了与伊曲康唑相当的抗真菌活性，其血药浓度谷值为伊曲康唑的 2 倍。

## 4、排泄

口服液给药一周内，伊曲康唑主要以无活性的代谢产物经尿（35%）和粪便（54%）排泄。肾脏排泄的伊曲康唑和活性代谢产物羟基伊曲康唑少于 1% 静注剂量。单剂量口服放射性标记药物，经粪便排泄的原型药物约为剂量的 3~18%。

伊曲康唑从角质化组织的再分布可忽略不计，因此伊曲康唑从这些组织的消除与表皮再生相关。在连续 4 周用药的治疗结束后，与血药浓度不同，皮肤中药物浓度可以持续 2~4 周。早在用药开始后 1 周内即可测得的甲角质中的药物浓度，在 3 个月疗程结束后可以持续 6 个月。

## 特殊人群

### 1、肝功能损害患者

尚未进行肝功能损害患者使用伊曲康唑的研究。伊曲康唑绝大部分在肝脏代谢。12 例肝硬化患者和 6 例健康志愿者单剂量口服 100mg 伊曲康唑胶囊，对以上两组患者的最大血药浓度（ $C_{max}$ ）、药时曲线下面积（AUC）和伊曲康唑的半衰期进行对比。肝硬化患者的平均  $C_{max}$  显著下降（47%），平均消除半衰期长于肝功能正常者 2 倍（分别为  $37 \pm 17$  小时和  $16 \pm 5$  小时）。根据 AUC 值，肝硬化患者和健康志愿者伊曲康唑的总暴露量相似。尚无肝硬化患者长期使用伊曲康唑的数据。

## 2、肾功能损害患者

经静脉给药的伊曲康唑少部分 (<1%) 以原形药物经尿排泄。

单剂量静脉给药后，伊曲康唑在轻度 (CrCl 50~79ml/min)、中度 (CrCl 20~49ml/min)、重度 (CrCl <20ml/min) 肾功能损害患者体内的平均半衰期与健康受试者相似 (肾功能损害患者平均值的范围为 42~49 小时；健康受试者为 48 小时)。根据 AUC 值，中度和重度肾功能损害患者伊曲康唑的总暴露量与肾功能正常者相比约下降 30% 和 40%。

尚无肾功能损害患者长期使用伊曲康唑的数据。血液透析对伊曲康唑和羟基伊曲康唑的半衰期和清除率无影响。

## 3、儿科人群

儿童人群中使用伊曲康唑的数据有限。伊曲康唑胶囊、口服液和静注制剂在年龄为 5 个月至 17 岁的儿童和青少年中进行了临床药代动力学研究。胶囊和口服液制剂的个体剂量介于 1.5 至 12.5mg/kg/day 之间，按每日一次或每日两次给药。静注制剂以 2.5mg/kg 单次输注，或者每日一次或每日两次输注 2.5mg/kg。对于相同每日剂量，每日两次给药较每日单次给药产生的峰浓度和谷浓度与成人每日单次给药相同。未观察到伊曲康唑 AUC 和总体清除率呈显著剂量依赖性，然而观察到年龄和伊曲康唑分布容积、C<sub>max</sub> 和终末消除率有微弱关联。伊曲康唑表观清除率和分布容积似乎与体重相关。

### 羟丙基-β-环糊精

本品辅料羟丙基-β-环糊精在肾功能正常患者体内的半衰期较短，为 1~2 小时，且持续每日给药后无蓄积。在健康受试者和中重度肾功能不全的患者体内，8g 剂量的羟丙基-β-环糊精中的大部分 (>85%) 经尿排泄。单剂量静脉给予伊曲康唑 200mg 后，肾功能损害患者羟丙基-β-环糊精的清除率下降，导致其暴露量升高。轻度、中度和重度肾功能损害患者的半衰期延长，分别为正常值的 2、4、6 倍。此类患者接受连续给药达稳态时，会导致羟丙基-β-环糊精的蓄积。羟丙基-β-环糊精可通过透析清除。

### 【贮藏】

**伊曲康唑注射液：**于 25°C 以下贮藏。不得拆除原包装。

**氯化钠注射液：**于 25°C 以下贮藏。不得冷冻。

### 混合后的溶液：

避免直接光照，不得冷冻。

从微生物学的角度考虑，混合后的溶液应当立即使用。如果不能立即使用，使用者必须注意使用前的贮藏时间和条件，一般在 2~8°C 保存下不超过 24 个小时，除非混合是在控制和保证无菌的条件下进行的。

### 【包装】

每个包装由以下三部分构成：

A –玻璃安瓿包装， 25ml 伊曲康唑注射液 1 瓶；

B –塑料袋包装, 50ml 氯化钠注射液 1 袋；

C –塑料包装, 输液延长管。

**【有效期】**

伊曲康唑注射液： 24 个月

氯化钠注射液： 36 个月

混合后的溶液： 24 小时

**【执行标准】**

JX20160032

**【进口药品注册证号】**

H20160558

**【生产企业】**

企业名称： GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

地址： STRADA PROVINCIALE ASOLANA 90,SAN POLO DI TORRILE,PARMA,I-43056,ITALY， 意大利

**国内联系方式**

名称： 西安杨森制药有限公司

地址： 陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号

邮政编码： 710304

电话号码： 400 888 9988

传真号码： （029） 82576616

网址： <http://www.xian-janssen.com.cn>

**使用介绍**

应使用本品包装中附带的 50ml 0.9%氯化钠注射液稀释 25ml 伊曲康唑注射液，否则，伊曲康唑可能会产生沉淀。必须将安瓿中的 25ml 伊曲康唑注射液全部一次性注入到氯化钠静脉输液袋中，后者专用于伊曲康唑注射液稀释用。为了保证正确给药，操作中必须使用产品销售包装内的氯化钠注射液及带两通阀和 0.2 $\mu$ m 管内过滤器的延长管。本品不得与其它药物或液体同时使用。

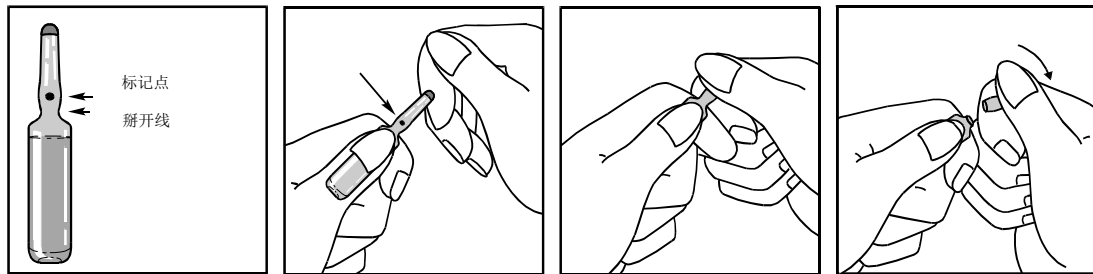
在混合操作前，应目测伊曲康唑注射液和氯化钠注射液。只有在溶液澄清、不含异物颗粒时，方可用于混合操作。

应将伊曲康唑注射液缓慢、连续、一次性全部注入氯化钠注射液输液袋（至 60 秒）。在注入过程中可能出现不透明现象，注入完成后轻轻混合，液体可变为澄清。混合后及给药前目测检查时，可能会观察到产品本身固有的聚合物。该聚合物属产品正常现象，不影响产品属性。使用带 0.2 $\mu$ m 管内过滤器的延长管可避免这种聚合物进入患者体内。

**本品必须按下图所示使用：** 只有按照说明书正确配制的混合液才能用于注射。

打开安瓿：

一如下图所示掰开安瓿：



打开氯化钠注射液输液袋：

- 在切口处将外包装袋撕开，取出输液袋。

**混合伊曲康唑注射液和 0.9%氯化钠注射液：**

- 包装盒内各物品都应达到室温。
- 仅可用包装内附带的输液袋混合。
- 在无菌操作条件下，用适当的注射器（包装中未附）将伊曲康唑注射液从安瓿中抽出，并穿透输液袋上可重新密封的接口，然后注入输液袋内。缓慢地将伊曲康唑注射液一次性全部注入输液袋（至 60 秒）。在混合过程中可能会出现一定程度的不透明现象。这是产品混合过程中的正常现象，全量 25ml 的伊曲康唑注射液在氯化钠注射液输液袋中稀释，并轻轻混合后，该现象会消失。将伊曲康唑注射液注入氯化钠输液袋后，弃去注射器。
- 在伊曲康唑注射液全部转移至袋中后，轻轻将液体混匀。混合液变为澄清，但是仍可见产品本身固有的聚合物（一般为纤维状至薄片状、半透明至白色微粒）。该聚合物属产品正常现象，不影响产品属性。
- 混合后的溶液应立即使用，并避免直接光照，可以在正常的室内灯光下给药。

**静滴前的冲洗程序：**

- 在静滴之前，需要冲洗管路以避免伊曲康唑和管内残留的其他药物的不相容。

- 用 0.9% 无菌氯化钠溶液充满含 0.2 $\mu$ m 过滤器的延长管并直接连接留置静脉导管。
- 用 0.9% 的无菌氯化钠溶液冲洗包装中提供的延长管和留置静脉导管。

**静滴：**

- 混合后的溶液仅供单剂量使用。如果溶液为乳白色且轻轻混合后仍不消失，或含有异物，或输液袋破损，则不应给药。
- 此时的输液袋中应包含 25ml 伊曲康唑注射液和 50ml 0.9% 氯化钠注射液。
- 注意：包装中未附有带滴壶的输液管。关闭输液管上的流速控制装置（如转轮夹）。取下输出接口的可折断部分。在无菌操作条件下，将输液管与输液袋连接。
- 缓慢松开流速控制装置，将滴壶充入半壶液体。
- 打开流速控制装置，直至输液管和延长管中的气体全部排出。
- 将输液管连接到延长管的两通阀上。
- 混合后的伊曲康唑注射液已制备好，可供静滴使用。
- 利用流速控制装置将滴速调节到 1ml/min（大约 25 滴/分钟）。
- 用大约一小时以上的时间将 60ml 溶液滴入患者体内。
- 滴入 60ml 后停止静滴。
- 此时已经滴入 200mg 伊曲康唑。
- 按照以下操作对导管进行冲洗。

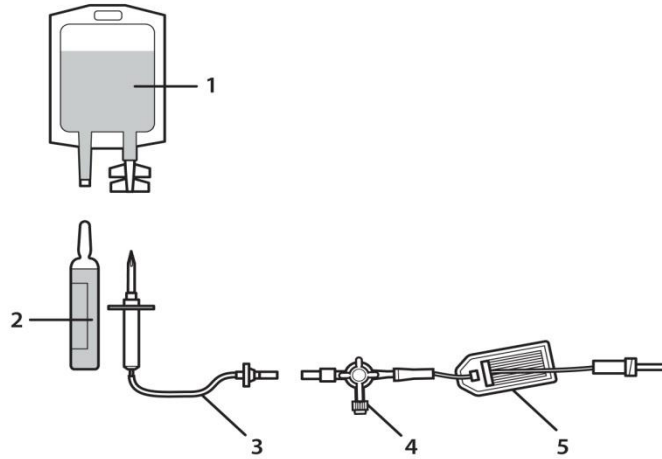
**静滴后冲洗：**

静滴后应对留置静脉导管进行一次完全的冲洗，以避免残留的伊曲康唑和以后可能用这根导管来输注的其它药物之间发生反应。

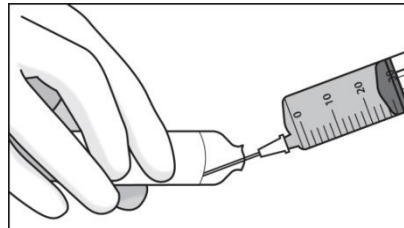
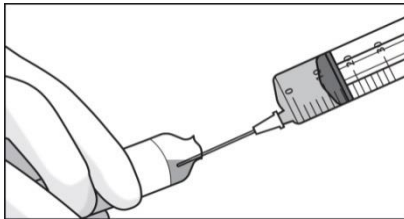
- 用 15~20 ml 无菌的 0.9% 氯化钠注射液通过两通阀冲洗 0.2 $\mu$ m 管内过滤器前的延长管。
- 冲洗过程应持续 30 秒到 15 分钟。
- 静滴结束后，拆下并弃去输液袋、延长管和输液管。
- 对整套输液装置不得进行再消毒或再利用。

<p>— 为避免产生沉淀，只有在冲洗后，才能通过留置导管输注其它药物。</p> <p>— 如果使用多通道导管，只有在本品输注结束并冲洗导管后，方可输注其它药品。</p>
--

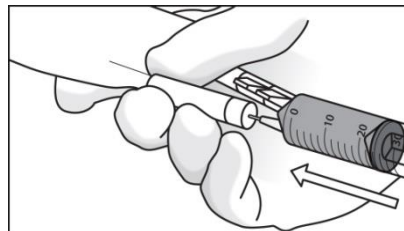
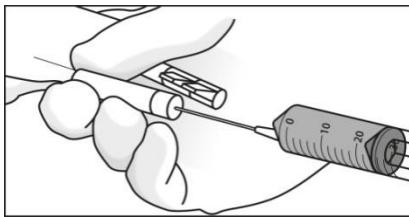




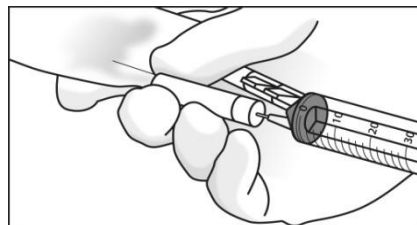
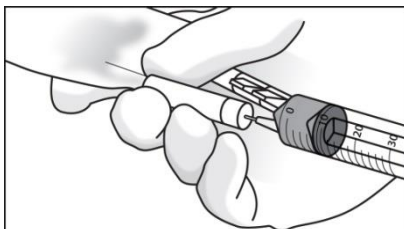
1. 0.9%氯化钠注射液输液袋
2. 伊曲康唑注射液安瓿
3. 带滴壶的输液管
4. 和 5. 带两通阀和管内过滤器的延长管



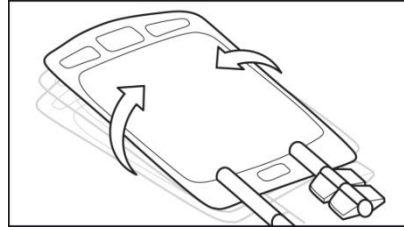
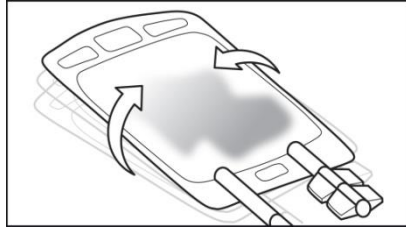
用一个注射器和一个针头吸取伊曲康唑注射液安瓿中的全部溶液。



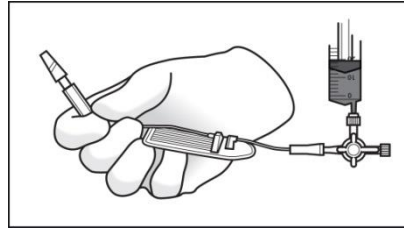
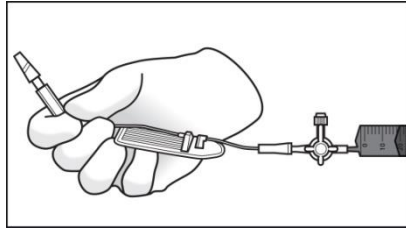
将针头穿透氯化钠输液袋上可重新密封的接口以避免针头接触接口的内壁。



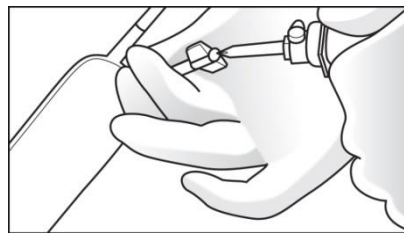
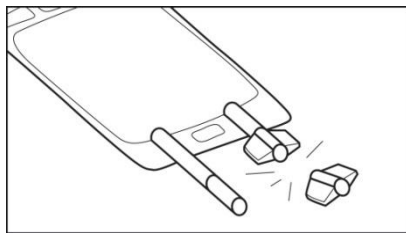
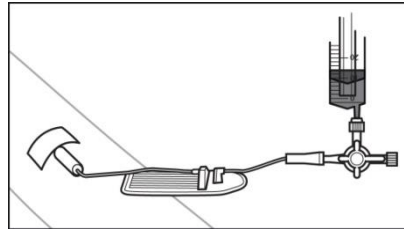
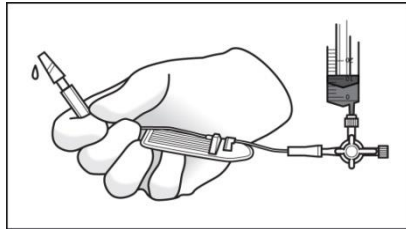
缓慢地将注射器内溶液一次性全部注入氯化钠输液袋（至 60 秒）。



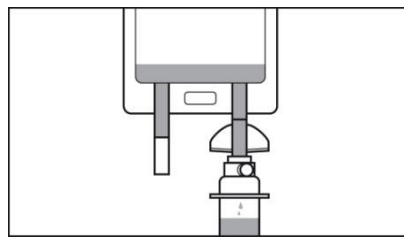
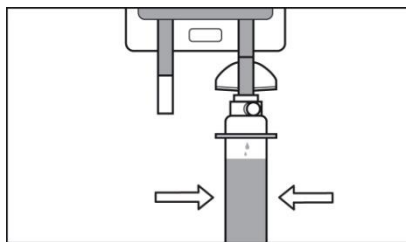
将注射器内液体全部注入后，轻轻混合输液袋内液体直到溶液澄清。



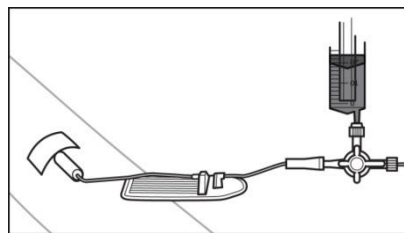
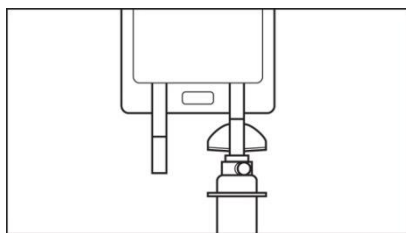
静滴前用 0.9% 无菌氯化钠溶液冲洗延长管及其所带的管内过滤器和留置静脉导管。



取下氯化钠输液袋接口的可折断部分，并将输液管与输液袋连接。



用混合后的伊曲康唑溶液充满输液管并将其与延长管相连，调节滴速到 1ml/min（大约 25 滴/分钟）。



约 1 个小时后已滴入了 60ml，停止滴注。静滴后用 15~20ml 无菌的 0.9% 氯化钠溶液冲洗延长管、留置静脉导管。拆下并弃去输液袋、

延长管和输液管。

**\*\*\*END OF DOCUMENT\*\*\***