核准日期：2006年12月31日
修改日期：2009年06月08日；2009年12月28日；2011年09月27日；2012年09月17日；2013年01月30日；2014年05月03日；2014年06月04日；2014年12月09日；2015年01月26日；2015年11月04日；2016年11月04日；2016年11月09日；2017年03月03日；2018年07月30日；2019年08月06日；2020年07月01日；2021年05月06日；2021年09月03日；2022年09月06日；2022年10月27日；2023年04月24日；2023年10月10日；2024年01月31日

伏立康唑片说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

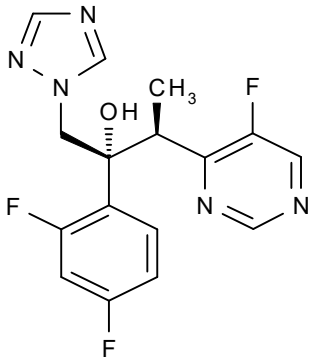
通用名称：　伏立康唑片
商品名称：　威　凡®（Vfend®）
英文名称：　Voriconazole Tablets
汉语拼音：　Fulikangzuo Pian

【成份】

本品主要成份为伏立康唑。

化学名称：（2*R*,3*S*）-2-（2,4-二氟苯基）-3-（5-氟基-4-嘧啶）-1-（1*H*-1,2,4-三唑-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
本品所含辅料为：乳糖、预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素钠、聚维酮、硬脂酸镁，纯化水。

【性状】

白色至类白色薄膜衣片，除去薄膜衣后显白色或类白色。
50mg 片剂：圆形片剂，一面有“Pfizer ”字样刻痕，另一面有“VOR50”字样刻痕。
200mg 片剂：胶囊形片剂，一面有“Pfizer”字样刻痕，另一面有“VOR200”字样刻痕。

【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】

1）50mg　2）200mg

【用法用量】

1、剂量的一般考虑

伏立康唑薄膜衣片应至少在饭前 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。

本品另有规格为 200mg 注射用无菌粉末和 40mg/ml 干混悬剂。

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 6 mg/kg	每 12 小时给药 1 次，每次 400 mg	每 12 小时给药 1 次，每次 200 mg
维持剂量（开始用药 24 小时以后）	每日给药 2 次，每次 4 mg/kg	每日给药 2 次，每次 200 mg	每日给药 2 次，每次 100 mg

*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<50 kg 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 9 mg/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 8 mg/kg	每日给药 2 次，每次 9 mg/kg（最大单次剂量 350 mg，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，8 mg/kg 静脉滴注时伏立康唑暴露量大约是 9 mg/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≥50 kg；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<50 kg]）

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

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 200 mg 增加到每日 2 次，每次 350 mg（体重<40 kg 的患者，剂量从每日 2 次，每次 100 mg 增加到每日 2 次，每次 200 mg）。

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 300 mg 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慢性肝硬化患者（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）、丙氨酸氨基转移酶（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，包括恶性血液疾病患者，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）
感染及侵染类疾病		鼻窦炎	假膜性结肠炎		
良性、恶性和性质未明的肿瘤（包括囊状和息肉状）					鳞状细胞癌（SCC）（包括皮肤原位 SCC 或鲍温病）*
血液及淋巴系统疾病		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	骨髓功能衰竭、淋巴结病、嗜酸性粒细胞增多症	弥散性血管内凝血	
免疫系统疾病			超敏反应	类过敏反应	
内分泌系统疾病			肾上腺功能不全、甲状腺功能减退症	甲状腺功能亢进症	
代谢及营养类疾病	外周水肿	低血糖、低钾血症、低钠血症			
精神病类		抑郁、幻觉、焦虑、失眠、激越、意识模糊状态			

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）
各类神经系统疾病	头痛	惊厥、晕厥、震颤、肌张力亢进[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、味觉倒错	肝性脑病、格林-巴利综合征、眼球震颤	
眼器官疾病	视觉损害[6]	视网膜出血	视神经异常[7]、视神经乳头水肿[8]、动眼神经危象、复视、巩膜炎、睑缘炎	视神经萎缩、角膜浑浊	
耳及迷路类疾病			听觉减退、眩晕、耳鸣		
心脏器官疾病		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 间期延长、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	
血管与淋巴管类疾病		低血压、静脉炎	血栓性静脉炎、淋巴管炎		
呼吸系统、胸廓和纵隔疾病	呼吸窘迫[9]	急性呼吸窘迫综合征、肺水肿			
胃肠系统疾病	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		
肝胆系统疾病	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		
皮肤及皮下组织类疾病	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]）[8]、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[8]、药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身性症状（DRESS）[8]、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*
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		背痛	关节炎		骨膜炎*

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）
肾脏及泌尿系统疾病		急性肾衰竭、血尿	肾小管坏死、蛋白尿、肾炎		
全身疾病及给药部位各种反应	发热	胸痛、面部水肿[11]、乏力、寒战	注射部位反应、流感样疾病		
各类检查		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] 包括颈强直和手足抽搐。

[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、虹视、夜盲、振动幻觉、闪光幻觉、闪光暗点、视觉灵敏度减退、视觉亮度、视野缺损、玻璃体飞蛾症和黄视症）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（包括皮肤原位 SCC 或鲍温病）的报道。其形成机制仍不清楚。

在上市后报告中观察到与甲氨蝶呤（一种与紫外线（UV）再激活相关的药物）合并使用时皮肤毒性风险增加（参见【注意事项】）。

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，奎尼丁和伊伐布雷定等。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、苯巴比妥和圣约翰草联合使用。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 400 mg（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。伏立康唑也能显著增加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 CYP3A4 底物 Naloxegol 合用，因为伏立康唑可能会增加 Naloxegol 的血药浓度，这可能会引起阿片类药物戒断综合征。

9、本品禁止与托伐普坦合用，因为作为强效 CYP3A4 抑制剂，伏立康唑可能会显著增加托伐普坦的血药浓度，并增加不良反应风险。

10、本品禁止与鲁拉西酮合用，因为可能会显著增加鲁拉西酮暴露量，进而可能引发严重不良反应。

11、本品禁止在开始使用维奈托克时和维奈托克剂量增加阶段与其合用，因为伏立康唑可能会显著增加维奈托克的血药浓度并增加肿瘤溶解综合征的风险。

【注意事项】

1、**超敏反应：**

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：发生临床不良事件（如心律失常）的潜在相关阈值）。

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可逆转。

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、严重皮肤不良反应：

在治疗中有可能发生危及生命的严重皮肤不良反应（SCARs），包括史蒂文斯-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。

10、**光毒性：**

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。已经观察到合用甲氨蝶呤（一种与 UV 再激活相关的药物）时增加皮肤毒性的风险。在与 UV 再激活相关的其他药物中也可能观察到该风险。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。

11、**肾上腺事件：**

在接受唑类药物（包括伏立康唑）治疗的患者中曾报告可逆性肾上腺功能不全病例。在使用唑类药物合用或不合用皮质类固醇的患者中已有肾上腺功能不全的报道。在使用唑类药物而未合用皮质类固醇的患者中，肾上腺功能不全与唑类药物直接抑制类固醇生成有关。在使用皮质类固醇的患者中，伏立康唑可抑制这些药物的 CYP3A4 代谢，这可能导致皮质类固醇过量和肾上腺抑制（见【药物相互作用】）。在同时使用伏立康唑和皮质类固醇的患者中，也已有库欣综合征伴随或不伴随继发肾上腺功能不全的报道。

对于接受伏立康唑和皮质类固醇（包括吸入性皮质类固醇，例如布地奈德和鼻内皮质类固醇）长期治疗的患者，应在治疗期间和停用伏立康唑时密切监测肾上腺皮质功能障碍（见【药物相互作用】）。如果出现库欣综合征或肾上腺功能不全的体征和症状，应指示患者立即就医。

12、**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（见【用法用量】和【药理毒理】）。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）（包括皮肤原位 SCC 或鲍温病）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，应在咨询多科建议后停用伏立康唑。

13、**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【临床药理】-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）。

14、**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。

15、**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。

16、**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 400 mg，而依非韦伦的

剂量应当每 24 小时减少 300 mg。

17、**Glasdegib（CYP3A4 底物）：**

与伏立康唑合用时会使 Glasdegib 的血药浓度升高并增加 QTc 延长的风险（见【药物相互作用】）。如果不能避免合用，建议经常进行 ECG 监测。

18、**酪氨酸激酶抑制剂（CYP3A4 底物）：**

伏立康唑与经 CYP3A4 代谢的酪氨酸激酶抑制剂合用时，会导致酪氨酸激酶抑制剂的血药浓度升高和不良反应风险的增加。如果不能避免合用，建议减少酪氨酸激酶抑制剂的剂量并进行密切的临床监测（见【药物相互作用】）。

19、**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。

20、**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。

21、**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。

22、**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。

23、**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）。

24、**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。

25、**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 AUCτ 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。

26、**辅料：**

乳糖

本品含有乳糖成分，罕见的、先天性的半乳糖不能耐受者、全乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收障碍者不宜应用本品。

钠

本品每片含有不足 1 mmol 的钠 (23 mg)。应告知低钠饮食的患者，本品基本上“无钠”。

27、**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。

28、**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。

29、**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）。

30、**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。

【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 AUCτ 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 AUCτ 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药浓度，尤其是通过 CYP3A4 代谢的物质，因为伏立康唑是一种强效 CYP3A4 抑制剂，但 AUC 的增加具有底物依赖性（见下表）。

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、匹莫齐特和伊伐布雷定）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。AUCτ，AUCt 和 $AUC_{0-\infty}$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，特非那定和伊伐布雷定 *[CYP3A4底物]*	尽管未经研究，这些药物的血药浓度增高，会导致QTc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（见【禁忌】）**
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（见【禁忌】）**
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400 mg每日1次与伏立康唑200 mg每日2次合用* * 依非韦伦300 mg每日1次与伏立康唑400 mg每日2次合用*	依非韦伦 C_{max}↑38% 依非韦伦 AUCτ↑44% 伏立康唑 C_{max}↓61% 伏立康唑 AUCτ↓77% 与单用依非韦伦相比（600 mg，每日1次）， 依非韦伦 C_{max}↔ 依非韦伦 AUCτ↑17% 与单用伏立康唑相比（每次200 mg，每日2次）， 伏立康唑 C_{max}↑23% 伏立康唑 AUCτ↓7%	**禁止**本品在标准剂量下与标准剂量（400 mg，每日1次或更高剂量）的依非韦伦同时应用（**见【禁忌】**）。 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400 mg 每日2次，而依非韦伦的剂量减少到每次300 mg 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（**见【用法用量】和【注意事项】**）。
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（见【禁忌】）**
鲁拉西酮 *[CYP3A4 底物]*	尽管未经研究，但伏立康唑可能会显著增加鲁拉西酮的血药浓度。	**禁止合用（见【禁忌】）**

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
Naloxegol *[CYP3A4 底物]*	尽管未经研究，但伏立康唑可能会显著增加 Naloxegol 的血药浓度。	禁止合用（见【禁忌】）
利福布汀 *[强效CYP450诱导剂]* 每次300 mg，每日1次。 每次300 mg，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300 mg，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 AUCτ↓78% 与单用伏立康唑相比（每次200 mg，每日2次）， 伏立康唑 C_{max}↓4% 伏立康唑 AUCτ↓32% 利福布汀 C_{max}↑195% 利福布汀 AUCτ↑331% 与单用伏立康唑相比（每次200 mg，每日2次）， 伏立康唑 C_{max}↑104% 伏立康唑 AUCτ↑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5 mg/kg （静脉滴注给药，每日2次），或从每次口服200 mg，每日2次增加到每次口服350 mg，每日2次（体重＜40 kg的患者则从每次口服100 mg，每日2次增加到每次口服200 mg，每日2次）（见【用法用量】）。 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600 mg，每日1次） *[强效CYP450诱导剂]*	伏立康唑 C_{max}↓93% 伏立康唑 AUCτ↓96%	**禁止合用（见【禁忌】）**
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400 mg ，每日2次） 低剂量（每次100 mg ，每日2次）*	 利托那韦 C_{max} 和 AUCτ↔ 伏立康唑 C_{max}↓66% 伏立康唑 AUCτ↓82% 利托那韦 C_{max}↓25% 利托那韦 AUCτ↓13% 伏立康唑 C_{max}↓24% 伏立康唑 AUCτ↓39%	**禁止**伏立康唑与高剂量利托那韦（每次400 mg或更高剂量 ，每日2次）同时使用（见【禁忌】）。 应避免伏立康唑与低剂量利托那韦（100 mg ，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300 mg，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 $AUC_{0-\infty}$↓59%	**禁止合用（见【禁忌】）**
托伐普坦 *[CYP3A4底物]*	尽管未经研究，但伏立康唑可能会显著增加托伐普坦的血药浓度。	**禁止合用（见【禁忌】）**
维奈托克 *[CYP3A4底物]*	尽管尚未进行研究，但伏立康唑可能会显著增加维奈托克的血药浓度。	**禁止**伏立康唑在开始使用维奈托克时和维奈托克剂量增加阶段与其同时合用（见【禁忌】）。在稳定的每日给药期间，须按照维奈托克处方信息中的指示减少维奈托克剂量；建议密切监测毒性体征。
氟康唑（200 mg，每日1次） *[CYP2C9，CYP2C19和CYP3A4抑制剂]*	伏立康唑 C_{max}↑57% 伏立康唑 AUCτ↑79% 氟康唑 C_{max} ND 氟康唑 AUCτ 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。

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**
苯妥英 *[CYP2C9底物和强效CYP450诱导剂]* 每次300 mg，每日1次。 每次300 mg，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 AUCτ↓69% 苯妥英 C_{max}↑67% 苯妥英 AUCτ↑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 AUCτ↑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5 mg/kg （静脉滴注，每日2次），或从每次口服200 mg，每日2次增加到每次口服400 mg，每日2次（体重＜40 kg的患者则从每次口服100 mg，每日2次增加到每次口服200 mg，每日2次）（**见【用法用量】**）。
来特莫韦 *[CYP2C9和CYP2C19诱导剂]*	伏立康唑 C_{max}↓39% 伏立康唑 AUC_{0-12}↓44% 伏立康唑 C_{12}↓51%	如无法避免伏立康唑与来特莫韦同时合用，应密切监测伏立康唑疗效降低情形。
氟氯西林 *[CYP450诱导剂]*	已有显著减少伏立康唑血药浓度的报道。	如无法避免伏立康唑与氟氯西林合用，应密切监测伏立康唑可能出现疗效降低情形（例如，通过治疗药物监测）；可能需要增加伏立康唑的剂量。
Lemborexant *[CYP3A4抑制剂]*	尚未进行*体内*或*体外*研究，但药物血浆暴露量可能会增加。	应避免将伏立康唑与Lemborexant 合用。
Glasdegib *[CYP3A4底物]*	尽管未经研究，但伏立康唑可能会增加Glasdegib的血药浓度并增加QTc延长的风险。	如果不能避免合用，建议经常进行ECG监测（**见【注意事项】**）。
酪氨酸激酶抑制剂（如阿昔替尼、博舒替尼、卡博替尼、塞瑞替尼、考比替尼、达拉非尼、达沙替尼、尼洛替尼、舒尼替尼、伊布替尼、瑞博西利） *[CYP3A4底物]*	尽管未经研究，但伏立康唑可能会增加经CYP3A4代谢的酪氨酸激酶抑制剂的血药浓度。	如果不能避免合用，建议减少酪氨酸激酶抑制剂的剂量（**见【注意事项】**）。
抗凝血药 华法林（单剂30 mg，与伏立康唑合用，伏立康唑的用量为每次300 mg，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。
Ivacaftor *[CYP3A4 底物]*	尽管尚未进行研究，但伏立康唑可能会增加Ivacaftor的血浆浓度，并伴有不良反应增加的风险。	建议减少Ivacaftor剂量。
右佐匹克隆 *[CYP3A4抑制剂]*	尚未进行*体内*或*体外*研究，但药物血浆暴露量可能会增加，继而可能加强右佐匹克隆的镇静作用。	建议减少右佐匹克隆的剂量。请参阅右佐匹克隆的处方信息。

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
苯二氮卓类药物 *[CYP3A4底物]* 咪达唑仑（0.05 mg/kg IV，单剂量） 咪达唑仑（7.5 mg 口服，单剂量） 其他苯二氮卓类药物（如三唑仑、阿普唑仑）	在已发表的独立研究中， 咪达唑仑 $AUC_{0-\infty}$↑3.7 倍 在已发表的独立研究中， 咪达唑仑 C_{max}↑3.8倍 咪达唑仑 $AUC_{0-\infty}$↑10.3 倍 尽管未经研究，但伏立康唑可能会使经CYP3A4代谢的其他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） 依维莫司 *[也为 P-gP 底物]* 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 $AUC_{0-\infty}$↑11倍 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。 环孢素 C_{max}↑13% 环孢素 AUCτ↑70% 他克莫司 C_{max}↑117% 他克莫司 AUC_t↑221%	禁止伏立康唑与西罗莫司合用（**见【禁忌】**）。 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（**见【注意事项】**）。 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 $AUC_{0-\infty}$↑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) AUCτ↑47% S-美沙酮 C_{max}↑65% S-美沙酮 AUCτ↑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。

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
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 $AUC_{0-\infty}$↑100% 双氯芬酸 C_{max}↑114% 双氯芬酸 $AUC_{0-\infty}$↑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 AUCτ↑280% 伏立康唑 C_{max}↑15% 伏立康唑 AUCτ↑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 1 mg/0.035 mg，每日1次）	炔雌醇 C_{max}↑36% 炔雌醇 AUCτ↑61% 炔诺酮 C_{max}↑15% 炔诺酮 AUCτ↑53% 伏立康唑 C_{max}↑14% 伏立康唑 AUCτ↑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20 μg/kg，每日1次，同时使用纳洛酮） 芬太尼（每次5 μg/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 $AUC_{0-\infty}$↑6倍 一项已发表的独立研究结果表明，两者合用后： 芬太尼 $AUC_{0-\infty}$↑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。	如果无法避免将伏立康唑与他汀类药物（由 CYP3A4 代谢）合用，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。
维A酸 *[CYP3A4底物]*	尽管未经研究，但伏立康唑可能会增加维A酸的浓度并增加不良反应的风险（假性脑肿瘤、高钙血症）。	建议在使用伏立康唑治疗期间和停药后调整维A酸的剂量。

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
西米替丁（每次400 mg，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 AUCτ↑23%	无需进行剂量调整
地高辛（每次0.25 mg，每日1次） *[P-gp底物]*	地高辛 C_{max}↔ 地高辛 AUCτ↔	无需进行剂量调整
茚地那韦（每次800 mg，每日3次） *[CYP3A4抑制剂和底物]*	茚地那韦 C_{max}↔ 茚地那韦 AUCτ↔ 伏立康唑 C_{max}↔ 伏立康唑 AUCτ↔	无需进行剂量调整
大环内酯类抗生素 红霉素（每次1 g，每日2次） *[CYP3A4抑制剂]* 阿奇霉素（每次500 mg，每日1次）	 伏立康唑 C_{max} 和 AUCτ↔ 伏立康唑 C_{max} 和 AUCτ↔ 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1 g） *[尿苷二磷酸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
皮质类固醇 强的松（单剂60 mg） *[CYP3A4底物]*	强的松 C_{max}↑11% 强的松 $AUC_{0-\infty}$↑34%	无需进行剂量调整 对于接受伏立康唑和皮质类固醇（包括吸入性皮质类固醇，例如布地奈德和鼻内皮质类固醇）长期治疗的患者，应在治疗期间和停用伏立康唑时密切监测肾上腺皮质功能障碍（**见【注意事项】**）。
雷尼替丁（每次150mg，每日2次) *[增高胃酸pH值]*	伏立康唑 C_{max} 和 AUCτ↔	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。

【临床药理】

1、药效学

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。

2、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 200 mg 的维持剂量（对于体重小于 40kg 的患者则为 100 mg）能够达到近似于 3 mg/kg 静脉给药的伏立康唑暴露量。而口服 300 mg 的维持剂量(对于体重小于 40kg 的患者则为 150 mg)则能达到近似于 4 mg/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 4.6 L/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)、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（AUCτ）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 4 mg/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 3 mg/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 200 mg 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 50 kg 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】。

【临床试验】

在本节中，临床疗效评定为治愈和好转者均统计为有效。

1、曲霉菌感染——伏立康唑在预后差的曲霉菌病患者中的疗效

体外伏立康唑对曲霉菌属具有杀菌作用。在一项开放、随机、多中心的研究中，比较了伏立康唑和两性霉素 B 在 277 例免疫功能减退的急性侵袭性曲霉病患者中的疗效和生存受益，疗程为 12 周。在第 1 个 24 小时内，每 12 个小时静脉滴注 6 mg/kg 负荷剂量的伏立康唑。之后，每 12 个小时使用 4 mg/kg 的维持剂量，持续至少 7 天。然后，转为口服剂型治疗，每 12 小时服用 200 mg。 静脉滴注伏立康唑的治疗时间中位数为 10 天（范围 2～85 天）。在静脉滴注伏立康唑治疗后，口服伏立康唑治疗时间的中位数是 76 天（范围 2～232 天）。

治疗组和对照组的总有效率分别为 53%和 31%（基线时异常的症状体征以及影像学/支气管镜检查完全或部分恢复正常）。治疗组第 84 天生存率显著高于对照组。此外，伏立康唑在死亡时间和因毒性停药的时间方面均有显著优势，并具有显著的临床意义和统计学意义。

这项研究证实了早期一项前瞻性研究的结果。后者的研究对象为伴有预后不良危险因素的患者，包括移植物抗宿主病，特别是颅内感染（通常死亡率为 100%）患者，经本品治疗后获得了良好效果。

本项研究包括了伴有骨髓移植、实体器官移植、血液系统恶性肿瘤、癌症或者艾滋病等基础疾病患者的脑部、窦、肺部曲霉病和播散性曲霉病。

2、非中性粒细胞减少患者的念珠菌血症

一项以两性霉素 B 继予氟康唑的序贯疗法为对照的开放、对照研究证实了伏立康唑作为念珠菌血症初始治疗的有效性。该研究纳入 370 例证实为念珠菌血症的非中性粒细胞减少患者（年龄 12 岁以上），其中 248 例接受伏立康唑治疗。9 例伏立康唑组和 5 例两性霉素 B 继予氟康唑序贯组的患者，同时还存在经真菌学证实的深部组织感染。该研究排除了肾功能衰竭的患者。两组中位治疗时间均为 15 天。主要分析中，“治疗有效”由对给药方案处于盲态的数据审核委员会（DRC）进行评价，“治疗有效”定义为：治疗结束后（EOT）12 周时，所有感染症状和体征缓解/改善，同时念珠菌从血液里和感染的深部组织清除。EOT 后 12 周没有接受评价的患者视为治疗失败。该分析表明两治疗组均有 41％的患者治疗有效。

次要分析采用最近一个可评价时间点(即：EOT, 或 EOT 后 2, 6, 或 12 周)的 DRC 评价结果，伏立康唑与两性霉素 B 继予氟康唑序贯治疗的成功率分别为 65%和 71%。对于不同时间点的研究者评价的有效率结果列于下表：

评价时间点	伏立康唑 *(N=248)*	两性霉素B序贯氟康唑 *(N=122)*
EOT *(治疗结束）*	***178 (72%)***	***88 (72%)***

EOT后2周	***125 (50%)***	***62 (51%)***
EOT后6周	***104 (42%)***	***55 (45%)***
EOT后12周	***104 (42%)***	***51 (42%)***

3、严重的难治性念珠菌感染

本项研究包括有 55 例严重的难治性念珠菌感染患者（包括念珠菌血症、播散性和其它侵袭性念珠菌病），这些患者已接受过抗真菌治疗，特别是氟康唑，但均无效。经伏立康唑治疗后有效者 24 例（15 例治愈，9 例好转）。对氟康唑耐药的非白念珠菌菌株感染者中， 3/3 的克柔念珠菌（治愈）和 6/8 的光滑念珠菌（5 例治愈和 1 例好转）感染治疗有效。有限的药敏资料也支持了临床疗效。

4、足放线病菌属和镰刀菌属感染

伏立康唑对以下罕见的真菌感染有效：

足放线病菌属：伏立康唑治疗组中，28 例尖端赛多孢感染患者中治疗有效者 16 例（6 例治愈，10 例好转）；7 例多育赛多孢染患者中 2 例治疗有效（均为好转）。此外，3 例混合（1 种以上病原菌，其中包括足放线病菌属）感染者中 1 例治疗有效。

镰刀菌属：伏立康唑治疗组 17 例患者，7 例有效（3 例治愈，4 例好转）。这 7 例患者中，3 例为眼感染，1 例为窦感染，3 例为播散性感染。另有 4 例镰刀菌病患者存在混合感染，其中 2 例治疗有效。

上述罕见病原菌感染中，大多数患者对原有的抗真菌治疗无效或不能耐受。

5、侵袭性真菌感染的初级预防－在接受 HSCT 且先前未发生确诊或临床诊断 IFI 的患者中的疗效

一项针对接受异基因HSCT且先前未发生确诊或临床诊断IFI的成人或青少年患者所进行的开放性、对照、多中心研究比较了使用伏立康唑与伊曲康唑进行初级预防的疗效。“治疗有效”定义为：接受HSCT后能够持续使用研究药物预防达100天（中断治疗不大于14天），以及接受HSCT后存活180天且未发生确定或可能的IFI。修正的意向性治疗(MITT)研究组包括465例接受异体HSCT的患者，其中45%的患者患有AML。所有患者中有58%采用清髓性预处理方案。患者在接受HSCT后立即开始使用研究药物进行预防：224例接受伏立康唑，241例接受伊曲康唑。在MITT研究组中，使用研究药物进行预防的中位持续时间分别为伏立康唑组96天，伊曲康唑组68天。

下表列出了治疗有效率和其他次要终点：

研究终点	伏立康唑 N=224	伊曲康唑 N=241	比例差和95%置信区间(CI)	P值
第180天时治疗有效*	109 (48.7%)	80 (33.2%)	16.4% (7.7%, 25.1%)**	0.0002**
第100天时治疗有效	121 (54.0%)	96 (39.8%)	15.4% (6.6%, 24.2%)**	0.0006**
至少完成100天研究药物预防	120 (53.6%)	94 (39.0%)	14.6% (5.6%, 23.5%)	0.0015
存活到第180天	184 (82.1%)	197 (81.7%)	0.4% (-6.6%, 7.4%)	0.9107
到第180天时发生了确定或临床诊断IFI	3 (1.3%)	5 (2.1%)	-0.7% (-3.1%, 1.6%)	0.5390
到第100天时发生了确定或临	2 (0.9%)	4 (1.7%)	-0.8% (-2.8%, 1.3%)	0.4589

床诊断IFI				
使用研究药物时发生了确定或临床诊断IFI	0	3 (1.2%)	-1.2% (-2.6%, 0.2%)	0.0813

* 主要研究终点

** 调整随机分组后得到的比例差、95% CI和p值

下表分别列出患有AML和采用清髓性预处理方案的患者到第180天时的突破性IFI发生率和主要研究终点（第180天时治疗有效）：

AML

研究终点	伏立康唑 (N=98)	伊曲康唑 (N=109)	比例差和95%置信区间(CI)
突破性IFI－第180天	1 (1.0%)	2 (1.8%)	-0.8% (-4.0%, 2.4%)**
第180天时治疗有效*	55 (56.1%)	45 (41.3%)	14.7% (1.7%, 27.7%)***

* 主要研究终点

** 采用5%的边际误差，非劣效性得到证实

*** 调整随机分组后得到的比例差和95% CI

清髓性预处理方案

研究终点	伏立康唑 (N=125)	伊曲康唑 (N=143)	比例差和95%置信区间(CI)
突破性IFI－第180天	2 (1.6%)	3 (2.1%)	-0.5% (-3.7%, 2.7%)**
第180天时治疗有效*	70 (56.0%)	53 (37.1%)	20.1% (8.5%, 31.7%)***

* 主要研究终点

** 采用5%的边际误差，非劣效性得到证实

*** 调整随机分组后得到的比例差和95% CI

IFI的次级预防－在接受HSCT且先前发生确诊或临床诊断IFI的患者中的疗效

一项针对接受异基因HSCT且先前发生确诊或临床诊断IFI的成人患者所进行的开放性、非对照、多中心研究评估了使用伏立康唑进行次级预防的疗效。主要终点为接受HSCT后第一年期间确诊或临床诊断IFI的发生率。MITT研究组包括40例先前发生IFI的患者，其中31例为曲霉病，5例为念珠菌病，4例为其他IFI。在MITT研究组中，使用研究药物进行预防的中位持续时间为95.5天。

在接受 HSCT 后的第一年期间，有 7.5%(3/40)的患者发生确诊或临床诊断的 IFI，包括一例念珠菌血症病例、一例赛多孢子菌病病例（两例皆为先前 IFI 的复发）、以及一例接合菌病病例。第 180 天时的生存率为 80.0%(32/40)，而 1 年时的生存率为 70.0%(28/40)。

6、疗程

临床研究中，705 例患者伏立康唑的疗程超过 12 周，164 例超过 6 个月。

7、儿童用药经验

在两项前瞻性、开放性、非对照、多中心临床试验中，53 例 2 岁到<18 岁的儿童患者接受了伏立康唑治疗。一项研究入组了 31 例拟诊、确诊或临床诊断患有侵袭性曲霉病（IA）的患者，其中 14 例为确诊或临床诊断患有 IA 的患者，被纳入到 MITT 疗效分析中。第二项研究入组了 22 例需要进行初始或挽救治疗的侵袭性念珠菌病（包括念珠菌血症［ICC］和食道念珠菌病［EC］）患者，其中 17 例被纳入到 MITT 疗效分析中。对于 IA 患者，第 6 周时的整体总有效率为 64.3% (9/14)，2 岁到<12 岁和 12 岁到<18 岁的患者的总有效率分别为 40% (2/5)和 77.8% (7/9)。对于 ICC 患者，EOT 时的总有效率为 85.7% (6/7)，对于 EC 患者，EOT 时的总有效率为 70% (7/10)。2 岁到<12 岁和 12 岁到<18 岁的患者的整体有效率（ICC 和 EC 合并）分别为 88.9% (8/9)和 62.5% (5/8)。

8、对于 QTc 间期的临床研究

一项单剂随机、安慰剂对照、交叉研究评价了伏立康唑和酮康唑对 QTc 间期的影响。健康受试者分别口服伏立康唑 800mg、1200mg、1600mg 和酮康唑 800mg，安慰剂校正后的平均最大 QTc 间期延长时间分别为 5.1 毫秒、4.8 毫秒、8.2 毫秒和 7.0 毫秒。任何一组受试者 QTc 间期的延长时间与基线相比均不超过 60 毫秒。未发现有受试者 QTc 间期超过 500 毫秒这一潜在临床相关阈值。

9、确诊或临床诊断严重侵袭性真菌感染的中国患者的疗效

在一项开放的、前瞻性、非对照、多中心的研究中，证实了伏立康唑在确诊或临床诊断严重侵袭性真菌感染的中国患者中的疗效。共计77名确诊或临床诊断严重侵袭性真菌感染的中国患者入选研究，并接受伏立康唑治疗。主要终点为，第6周总体疗效评价时改良的意向治疗人群（MITT）的治疗成功率（定义为“痊愈”或“改善”的受试者比例）， 其结果高达74.3%(95% CI: 62.4%, 84.0%)，且与在符合方案人群（PP）中的结果相当，具体见下表。本研究的次要疗效终点包括：第6周时的临床改善率77.1% (95% CI: 65.6%, 86.3%)、内镜检查/影像学改善率52.9% (95% CI: 40.6%, 64.9%)、真菌学清除率（定义为“清除”或“假定清除”）58.6% (95% CI: 46.2%, 70.2%)，以及第6周时改良的意向治疗人群的再次感染率1.4% (95% CI: 0.0%, 7.7%)。

确诊或临床诊断严重侵袭性真菌感染的中国患者的疗效在第6周时的总体疗效评价（MITT和PP人群）

	伏立康唑			
	改良的意向治疗人群 N=70		符合方案人群 N=49	
	n（%）	95% CI	n（%）	95% CI
IV 治疗结束 [a]	53		37	
痊愈	5（9.4）		2（5.4）	
改善	42（79.2）		31（83.8）	
稳定	5（9.4）		3（8.1）	
复发	0（0.0）		0（0.0）	
无效	0（0.0）		0（0.0）	
未评价	1（1.9）		1（2.7）	
成功：痊愈或改善	47（88.7）	77.0%, 95.7%	33（89.2）	74.6%, 97.0%
第 6 周/LOCF 结束	70		49	

痊愈	9（12.9）		6（12.2）	
改善	43（61.4）		33（67.3）	
稳定	10（14.3）		6（12.2）	
复发	0（0.0）		0（0.0）	
无效	4（5.7）		4（8.2）	
未评价	4（5.7）		0（0.0）	
成功：痊愈或改善	52（74.3）[b]	62.4%, 84,0%	39（79.6）	65.7%, 89.8%
随访结束 [c]	70		35	
痊愈	12（17 1）		8（22.9）	
改善	40（57.1）		26（74.3）	
稳定	10（14.3）		1（2.9）	
复发	0（0.0）		0（0.0）	
无效	4（5.7）		0（0.0）	
未评价	4（5.7）		0（0.0）	
成功：痊愈或改善	52（74.3）	62.4%, 84.0%	34（97.1）	85.1%, 99.9%

MITT，改良的意向治疗。PP, 符合方案。CI，置信区间（基于 Exact 法）。IV，静脉内，LOCF，末次观察值结转。

[a] 仅包括序贯口服剂型治疗或采用静脉剂型治疗完成研究的受试者。

[b] 主要终点。

[c] 针对改良的意向治疗分析的末次观察值结转。仅纳入符合方案分析中的完成随访的受试者。

【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、裴氏着色霉、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 1 μg 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

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)
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)或念珠菌属 [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（按体表面积计算，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（按体表面积计算，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。

【贮藏】

密闭，在室温下保存。

请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

铝箔包装；10 片/盒，30 片/盒。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20160393

【批准文号】

（1）50mg 规格：国药准字 HJ20150051

（2）200mg 规格：国药准字 HJ20150052

【上市许可持有人】

名　　称：Pfizer Europe MA EEIG

注册地址：Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium

【生产企业】

企业名称：Pfizer Italia S.r.l.

生产地址：Localita Marino del Tronto, 63100 Ascoli Piceno, Italy

【包装厂】

包装厂名称：R-Pharm Germany GmbH; Pfizer Italia S.r.l.

包装厂地址：Heinrich-Mack-Str. 35, D-89257 Illertissen, Germany; Localita Marino del Tronto, 63100 Ascoli Piceno, Italy

【境内联系人】

名　　称：辉瑞投资有限公司

注册地址：上海市南京西路 1168 号中信泰富广场 36 层

邮政编码：200041

电话号码：400 910 0055

网　　址：www.pfizer.com.cn