

核准日期： 2007年02月08日
修改日期： 2008年02月26日
2010年02月01日
2010年09月14日
2011年02月16日
2013年01月28日
2013年03月19日
2015年10月20日
2016年07月11日
2017年11月22日
2018年05月14日
2018年06月07日
2018年12月18日
2019年01月01日
2019年06月18日

伊曲康唑胶囊说明书

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、心脏影响和药物相互作用：

除治疗危及生命或严重感染的病例，本品禁用于有心室功能障碍证据的患者，例如有充血性心力衰竭（CHF）或有充血性心力衰竭病史的患者。如果在治疗期间出现充血性心力衰竭的体征或症状，则应停止本品的治疗。

药物相互作用：以下药物禁忌与本品合用：美沙酮、丙吡胺、多非利特、决奈达隆、奎尼丁、麦角生物碱类（如双氢麦角胺、麦角新碱、麦角胺、甲基麦角新碱（甲麦角新碱））、伊立替康、鲁拉西酮、口服咪达唑仑、匹莫齐特、三唑仑、非洛地平、尼索地平、雷诺嗪、依普利酮、西沙必利、洛伐他汀、辛伐他汀、替格瑞洛、左醋美沙朵（左美沙醇）、卤泛群、阿司咪唑、咪唑斯汀、特非那定、舍吲哚、苜普地尔、乐卡地平、伊伐布雷定、多潘立酮，以及在有不同程度肾或肝损伤患者中，秋水仙碱、非索罗定、泰利霉素和索利那新禁忌与其合用。与伊曲康唑合用可增加这些药物的血药浓度，并且可以增加或延长其药理作用和/或不良反应。例如，某些这类药物的血药浓度增加可导致QT间期延

长和室性快速性心律失常，包括尖端扭转性室性心动过速（一种可能致命的心律失常）的出现。

【药品名称】

通用名称：伊曲康唑胶囊

商品名称：斯皮仁诺®

英文名称：Itraconazole Capsules

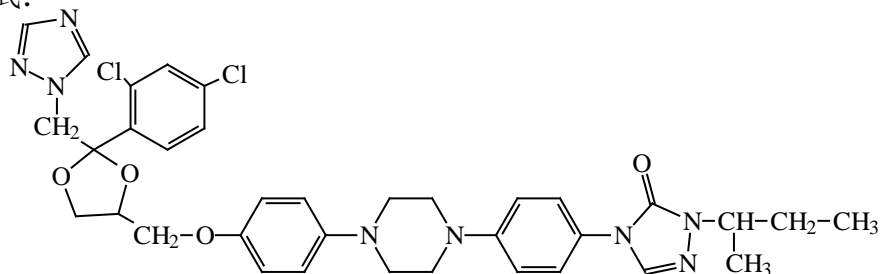
汉语拼音：Yiqukangzuo Jiaonang

【成份】

活性成份：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：C₃₅H₃₈Cl₂N₈O₄

分子量：705.64

辅料：羟丙甲基纤维素、蔗糖丸芯、聚乙二醇 20000、明胶空心胶囊

【性状】

本品为粉、蓝色胶囊，内容物为类白色丸状颗粒。

【适应症】

1. 适用于敏感菌属引起的侵及皮肤、毛发、甲板和粘膜的真菌感染，例如包括：皮肤真菌病（体股癣、手足癣、花斑糠疹、马拉色菌毛囊炎）、甲真菌病、外阴阴道念珠菌病、真菌病角膜炎。
2. 适用于敏感菌属引起的侵及皮肤及皮下组织的真菌感染，包括孢子丝菌病、着色芽生菌病、曲霉菌病。
3. 适用于治疗系统性真菌病，包括系统性曲霉菌病、念珠菌病、双相型真菌病（芽生菌病、组织胞浆菌病、副球孢子菌病）和其他各种少见的系统性真菌病。

特别强调，伊曲康唑胶囊和伊曲康唑口服液不应互换使用。因为给予相同剂量药物时，口服液比胶囊的药物暴露更大。此外，两种制剂之间的粘膜暴露的局部影响可能不同。只证实口服液对于口腔和/或食道念珠菌病有效。

【规格】

0.1g

【用法用量】

用法：口服。为达到最佳吸收，应餐后立即给药。应将胶囊整个吞服。

用量：

皮肤、甲板、毛发、粘膜真菌感染		
适应症	剂量	治疗持续时间
皮肤真菌病	0.2g（2粒）每日1次 或 0.1g（1粒）每日1次	7日 或 15日
高度角质化区，例如足底部癣和手掌部癣	0.2g（2粒）每日2次 或 0.1g（1粒）每日1次	7日 或 30日
花斑糠疹	0.2g（2粒）每日1次	5-7日
马拉色菌毛囊炎	0.2g（2粒）每日1次	7日
在一些免疫功能不全的患者（如中性粒细胞减少症、艾滋病或器官移植患者）中，伊曲康唑口服后的生物利用度可能会降低，因此剂量可能需要加倍。		
外阴阴道念珠菌病	0.2g（2粒）每日2次 或 0.2g（2粒）每日1次	1日 或 3日
真菌性角膜炎	0.2g（2粒）每日1次	21日 治疗持续时间应视临床疗效进行调整。

皮肤癣菌病和/或酵母菌引起的甲真菌病									
甲真菌病冲击疗法		剂量和治疗持续时间							
		一个冲击疗程的持续时间为1周，每次服用2粒胶囊，每日2次（0.2g每天两次）。指甲感染推荐接受2个冲击疗程治疗，趾甲感染推荐3个冲击疗程治疗。2个相邻冲击疗程间隔3周停药期。终止治疗后，待指（趾）甲重新长出后才能证明临床疗效。							
甲真菌病部位	第1周	第2周	第3周	第4周	第5周	第6周	第7周	第8周	第9周
趾甲，累及或未累及指甲	冲击疗程1	无伊曲康唑给药			冲击疗程2	无伊曲康唑给药			冲击疗程3
仅手指甲	冲击疗程1	无伊曲康唑给药			冲击疗程2				

甲真菌病 连续治疗	剂量	治疗持续时间
趾甲，累及或未累及指甲	0.2g（2粒）每日1次	3个月

本品从皮肤和甲组织中清除速率比血浆慢。因此，对皮肤感染来说，停药后 2-4 周达到最理想的临床和真菌学疗效；对甲真菌病来说在停药后 6-9 个月达到最理想的临床和真菌学疗效。

皮下组织/系统性真菌感染			
适应症	剂量	中位治疗持续时间 ¹	备注
曲霉菌病	0.2g（2粒） 每日1次	2-5个月	若为侵袭性或播散型曲霉菌病，需将剂量增加至0.2g每日2次。
念珠菌病	0.1-0.2g（1-2粒） 每日1次	3周-7个月	若为侵袭性或播散型念珠菌病，需将剂量增加至0.2g每日2次。
组织胞浆菌病	0.2g（2粒） 每日1次 0.2g（2粒）每 日2次	8个月	
芽生菌病	0.1g（1粒） 每日1次 0.2g（2粒）每 日2次	6个月	
皮肤淋巴管型孢子丝 菌病	0.1g（1粒） 每日1次	3个月	
副球孢子菌病	0.1g（1粒） 每日1次	6个月	尚无该给药方案下伊曲康唑胶 囊治疗艾滋病患者的副球孢子 菌病的疗效数据。
着色芽生菌病	0.1-0.2g（1-2粒） 每日1次	6个月	

¹ 治疗持续时间应视临床疗效进行调整。

特殊人群：

老年患者：

本品用于老年患者的临床资料有限，因此只有在潜在收益大于风险时，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、肾脏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。

肝损伤患者：

肝损伤患者口服伊曲康唑的资料有限。该类患者使用本品时应谨慎。

肾脏损害患者：

肾脏损害患者口服伊曲康唑的资料有限，部分肾功能不全患者的伊曲康唑暴露可能较低。该类患者使用本品时应谨慎，同时考虑调整剂量。

【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。

临床试验

在 107 项开放、双盲临床试验的 8499 位患者中，评价本品安全性。使用本品治疗的 8499 位患者中，有 2104 位患者在双盲试验中使用本品。8499 位患者至少接受一剂本品治疗皮肤真菌病或甲真菌病，并提供了安全性数据。在这些临床试验中， $\geq 1\%$ 使用本品的患者报告的药物不良反应（ADR）如表 1 所示。

表 1： 在 107 项临床试验中， $\geq 1\%$ 使用本品的患者报告的药物不良反应

系统器官分类 药物不良反应	本品 % (N=8499)
神经系统疾病	
头痛	1.6
胃肠系统疾病	
恶心	1.6
腹痛	1.3

在这些临床试验中， $< 1\%$ 使用本品的患者发生的药物不良反应（ADR）在表 2 中列出。

表 2： 在 107 项临床试验中， $< 1\%$ 使用本品的患者报告的药物不良反应

系统器官分类	药物不良反应
感染及侵染类疾病	鼻炎、鼻窦炎、上呼吸道感染
血液及淋巴系统疾病	白细胞减少症
免疫系统疾病	超敏反应
神经系统疾病	味觉障碍、触觉减退、感觉错乱
耳及迷路类疾病	耳鸣
胃肠系统疾病	便秘、腹泻、消化不良、胃肠胀气、呕吐
肝胆系统疾病	肝功能异常、高胆红素血症

皮肤及皮下组织类疾病	瘙痒、皮疹、荨麻疹
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
全身性疾病及给药部位各种反应	水肿

以下为伊曲康唑口服液和/或伊曲康唑注射液临床试验中报告的，与伊曲康唑有关的其他不良反应 ADR 列表，其中不包括专门针对注射给药的不良反应术语“注射部位炎症”。

血液及淋巴系统疾病： 粒细胞减少症、血小板减少症

免疫系统疾病： 类速发过敏反应

代谢及营养类疾病： 高血糖症、高钾血症、低钾血症、低镁血症

精神病类： 意识模糊状态

神经系统疾病： 周围神经病、头晕、嗜睡

心脏器官疾病： 心力衰竭、左心室衰竭、心动过速

血管与淋巴管类疾病： 高血压、低血压

呼吸系统、胸及纵隔疾病： 肺水肿、发声困难、咳嗽

胃肠系统疾病： 胃肠障碍

肝胆系统疾病： 肝衰竭、肝炎、黄疸

皮肤及皮下组织类疾病： 红斑性发疹、多汗

肌肉骨骼及结缔组织疾病： 肌痛、关节痛

肾脏及泌尿系统疾病： 肾脏损害、尿失禁

全身性疾病及给药部位各种反应： 全身水肿、面部水肿、胸痛、发热、疼痛、疲乏、寒战

实验室检查： 丙氨酸氨基转移酶升高、天冬氨酸氨基转移酶升高、血液碱性磷酸酶升高、血乳酸脱氢酶升高、血尿素升高、 γ -谷氨酰转移酶升高、肝酶升高、尿液分析异常

儿童

165 例 1 至 17 岁儿童患者参与的 14 项临床试验评价了本品的安全性（4 项双盲安慰剂对照试验；9 项开放性试验；1 项开放双盲试验）。这些患者至少接受一剂本品治疗真菌感染，并提供了安全性数据。

基于上述临床试验汇总的安全性数据，在儿童患者中经常报告的药物不良反应（ADR）为头痛（3.0%）、呕吐（3.0%）、腹痛（2.4%）、腹泻（2.4%）、肝功能异常（1.2%）、低血压（1.2%）、恶心（1.2%）和荨麻疹（1.2%）。大体上，观察到的儿童患者中不良反应的特征与成人患者相似，但儿童患者中药物不良反应发生率更高。

上市后经验

除了上面列出的临床试验中的药物不良反应，表 3 列出了上市后报告的药物不良反应。不良反应按频率分类：

很常见 (≥1/10)；

常见 (≥1/100, 且<1/10)；

少见 (≥1/1000, 且<1/100)；

罕见 (≥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：上市后不良反应按自发报告率分类

免疫系统疾病	
非常罕见	血清病、血管神经性水肿、速发过敏反应
代谢及营养类疾病	
非常罕见	高甘油三酯血症
神经系统疾病	
非常罕见	震颤
眼器官疾病	
非常罕见	视觉障碍（包括复视和视物模糊）
耳及迷路类疾病	
非常罕见	短暂性或永久性听力损失
心脏器官疾病	
非常罕见	充血性心力衰竭
呼吸系统、胸及纵隔疾病	
非常罕见	呼吸困难
胃肠系统疾病	
非常罕见	胰腺炎
肝胆系统疾病	
非常罕见	严重肝脏毒性（包括一些致死性急性肝衰竭病例）
皮肤及皮下组织类疾病	
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、白细胞破裂性血管炎、脱发、光敏感性
实验室检查	
非常罕见	血肌酸磷酸激酶升高

【禁忌】

1、禁用于已知对本品任一成份过敏者。关于伊曲康唑和其他唑类抗真菌剂之间的交叉超敏反应信息有限。对其他唑类药物过敏患者开具本品处方时，应谨慎。

2、禁忌与多种CYP3A4底物合用：美沙酮、丙吡胺、多非利特、决奈达隆、奎尼丁、麦角生物碱类（如双氢麦角胺、麦角新碱、麦角胺、甲基麦角新碱（甲麦角新碱））、伊立替康、鲁拉西酮、口服咪达唑仑、匹莫齐特、三唑仑、非洛地平、尼索地平、雷诺嗪、依普利酮、西沙必利、洛伐他汀、辛伐他汀、替格瑞洛、左醋美沙朵（左美沙醇）、卤泛群、阿司咪唑、咪唑斯汀、特非那定、舍吡啶、苾普地尔、乐卡地平、伊伐布雷定、多潘立酮，以及在

有不同程度肾脏或肝损伤患者中，秋水仙碱、非索罗定、泰利霉素和索利那新禁忌与其合用。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，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，一种潜在的致死性心律失常。实例参见【药物相互作用】项。

3、除治疗危及生命或严重感染的病例，禁用于有心室功能障碍证据的患者，例如有充血性心力衰竭（CHF）或有充血性心力衰竭病史的患者。

4、除非危及生命的病例，禁用于孕妇。

5、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、胃酸度降低的影响

伊曲康唑胶囊应正餐后使用。

空腹的条件下，胃酸度降低时伊曲康唑的吸收降低。与抗酸剂或胃酸分泌抑制剂合并用药可降低伊曲康唑的吸收。在有相对或绝对胃酸缺乏的艾滋病患者中进行的研究表明，空腹条件下与 8 盎司非无糖可乐同服，导致伊曲康唑的吸收增加，相对于正餐作用的增加情况尚不清楚。

胃酸度降低时会使人从本品中吸收伊曲康唑受损。因疾病（如胃酸缺乏患者）或合并用药（如服用降低胃酸度药物的患者）导致胃酸度降低者，建议与酸性饮料（如非无糖可乐）同服。应监测抗真菌活性，必要时增加本品剂量。

2、心脏影响

伊曲康唑显示有负性肌力作用。对麻醉的犬静脉给予伊曲康唑时，证明存在剂量相关负性肌力作用。在一项健康受试者的研究中，用伊曲康唑注射液治疗，采用Gated SPECT技术观察到有一过性无症状的左室射血分数降低，在12小时后下一次输液前消退。这一发现与口服制剂的临床相关性尚不明确。

伊曲康唑与充血性心力衰竭报告有一定相关性。根据上市后经验，日剂量400mg患者自发报告心力衰竭的频率高于较低日剂量患者，提示发生心力衰竭的风险可能会随使用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，除非收益明显大于风险。评估个体的收益/风险应考虑病症严重程度、给药方案（例如，日剂量）以及充血性心力衰竭的个体危险因素等。对于存在充血性心力衰竭风险的患者，医生应谨慎考虑采用伊曲康唑治疗的风险和获益。这些危险因素包括心脏疾病（如缺血或瓣膜病）、严重的肺部疾病（如慢性阻塞性肺病）、肾功能衰竭以及其他水肿性疾病。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，且在治疗期间监测其充血性心力衰竭的体征和症状。如果在治疗期间出现这些体征或症状，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。因此，考虑到发生充血性心力衰竭的风险会升高，伊曲康唑和钙通道阻滞剂的合用应谨慎。本品禁忌与茚地那韦、非洛地平、乐卡地平或尼索地平合用。

上市后，正在接受甲真菌病和/或全身性真菌感染治疗患者中有报告充血性心力衰竭、外周水肿和肺水肿。

3、心律不齐：

曾在西沙必利、匹莫齐特、美沙酮或奎尼丁与伊曲康唑和/或其他 CYP3A4 抑制剂联用患者中出现威胁生命的心律不齐和/或猝死。这些药物禁忌与本品合用。

4、潜在的药物相互作用

伊曲康唑可能发生临床显著的药物相互作用。特定药物与伊曲康唑合用可能导致伊曲康唑和/或合用药物的疗效改变、危及生命和/或猝死。禁用、不推荐及慎用药物参见【药物相互作用】项。

5、交叉过敏性

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

6、神经病

当发生可能由本品导致的神经病时应终止治疗。

7、听力丧失

接受伊曲康唑治疗的患者曾报告有出现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。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。

8、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。

9、互换性

本品和伊曲康唑口服液不应互换使用。因为使用相同剂量时，口服液的暴露量大于使用胶囊的暴露量。此外，两种制剂之间的粘膜暴露的局部影响可能不同。只证实口服液对于口腔和/或食管念珠菌病有效。

10、肝脏影响

伊曲康唑与罕见的严重肝脏毒性的病例有关，包括肝衰竭和死亡。在这些出现严重肝脏毒性的病例中，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/或同时接受其他肝毒性药物治疗。其中也有某些患者没有明显的肝脏疾病危险因素，没有既往肝病，也没有严重的基础疾病。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。对所有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，如厌食、恶心、呕吐、疲劳、腹痛或尿色加深。如果出现提示肝功能障碍或肝脏疾病的体征或症状，应立即停止治疗，并进行肝功能检查。特别提示，不宜继续或再次使用本品治疗，除非病情严重或危及生命，且预期获益大于风险。

肝损伤患者口服伊曲康唑的资料有限。该类患者使用本品时应谨慎，建议严格监测。在决定开始使用其他 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剂量的本品临床试验中，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他药物肝毒性损害的患者，特别提醒不应使用伊曲康唑，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他药物肝毒性损害的患者，建议进行肝功能监测。

11、儿童患者

尚未确定伊曲康唑在儿科患者中的疗效和安全性。

伊曲康唑对儿童骨骼生长的长期影响未知。三项大鼠毒理学研究中，低至20mg/kg/天（2.5倍MRHD）的伊曲康唑可引起骨缺损。该缺损包括骨板活性降低、大骨骼致密层变薄、骨骼脆性增加。按剂量水平80mg/kg/天（10倍MRHD）给药超过1年或160mg/kg/天（20倍MRHD）给药6个月，伊曲康唑导致某些大鼠出现小牙髓细胞过少。

12、老年患者

本品用于老年患者的临床资料有限，因此只有在潜在收益大于风险时，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。

13、肾脏损害患者

肾脏损害患者口服伊曲康唑的资料有限，部分肾功能不全患者的伊曲康唑暴露可能较低。该类患者使用本品时应谨慎，同时考虑调整剂量。

14、免疫功能受损患者

对于一些免疫功能受损的患者（如中性粒细胞减少症、艾滋病或器官移植患者），本品的口服生物利用度可能降低。因此，应依据临床反应对这些患者进行剂量调整。

15、患有立即危及生命的系统性真菌感染的患者

根据本品药代动力学特性，不建议使用本品作为患有立即危及生命的系统性真菌感染患者的初始治疗。

16、艾滋病患者

对于已接受本品用于治疗系统性真菌感染的艾滋病患者和被认为有感染复发风险的患者，医生应评价其是否需要维持治疗。

17、HIV感染患者

由于在 HIV 感染者中已有胃酸过少的报告，在这些患者中伊曲康唑的吸收可能下降。

18、囊性纤维化

在囊性纤维化患者中，观察到服用稳态剂量的伊曲康唑口服液 2.5mg/kg，每日 2 次，治疗效果存在差异。在 16 岁以上患者中，约有 50% 的患者稳态血药浓度达到 250ng/mL 以上，16 岁以下患者未达到此血药浓度。如患者对本品无反应，应考虑改用其它方法治疗。

19、驾驶和使用机器能力的影响

尚未对本品对于驾驶和使用机器能力影响进行研究。必须考虑一定情况下在驾驶车辆或操作机器过程中可能发生的不良反应，如头晕、视觉障碍和听力丧失。

20、患者须知

伊曲康唑胶囊和伊曲康唑口服液两者粘膜暴露的局部影响可能不同。只证实口服液对于口腔和/或食管念珠菌病有效。伊曲康唑胶囊和伊曲康唑口服液不应互换使用。

告知患者正餐后用药。胶囊须整个吞服。

告知患者充血性心力衰竭的体征和症状，及如果本品给药期间出现这些症状或体征，应停用本品，并立即联系其医务人员。

告知患者，如果任何症状和体征提示发生肝功能障碍，立即停止本品治疗，并联系其医务人员。这样的体征和症状可能包括异常疲乏、厌食、恶心和/或呕吐、黄疸、尿色深或灰白粪便。

告知患者，使用与伊曲康唑合用药物前联系其医师，以确保不存在潜在的药物相互作用。

告知患者，使用伊曲康唑可能发生听力丧失。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。患者如果出现任何听力损失的症状，建议停止治疗，并通知其医师。

告知患者，使用伊曲康唑有时会发生头晕或视物模糊/复视。如果出现这些事件，建议患者不应开车或操纵机器。

请置于儿童不易拿到处。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

1、致畸作用。妊娠 C 类。

2、大鼠在接受约 40-160mg/kg/天（5-20 倍最大推荐的人用剂量（MRHD））伊曲康唑、小鼠接受约 80mg/kg/天（10 倍 MRHD）伊曲康唑时发现：伊曲康唑可导致剂量相关的母体毒性、胚胎毒性和致畸的增加。在大鼠模型中发现，伊曲康唑能够透过胎盘。大鼠试验中致畸结果包括主要骨骼缺陷，在小鼠试验中包括脑膨出和/或巨舌。

3、妊娠期妇女

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。

动物研究显示伊曲康唑有生殖毒性。

妊娠期使用伊曲康唑的资料有限。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。

4、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，直至伊曲康唑治疗结束后的下一个月经周期。

5、哺乳期妇女

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。如有疑问，患者不应哺乳。

6、生育力

参见【药理毒理】中与伊曲康唑相关的动物生育力资料。

【儿童用药】

尚未确定伊曲康唑在儿科患者中的疗效和安全性。

伊曲康唑对儿童骨骼生长的长期影响未知。三项大鼠毒理学研究中，低至20mg/kg/天（2.5倍MRHD）的伊曲康唑可引起骨缺损。该缺损包括骨板活性降低、大骨骼致密层变薄、骨骼脆性增加。按剂量水平80mg/kg/天（10倍MRHD）给药超过1年或160mg/kg/天（20倍MRHD）给药6个月，伊曲康唑导致某些大鼠出现小牙髓细胞过少。

【老年用药】

本品用于老年患者的临床资料有限。本品临床研究没有纳入足够数量的≥65 岁受试者，以确定该类受试者是否与年轻受试者有不同的反应。只有在潜在收益大于风险时，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、肾脏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。

接受伊曲康唑治疗的老年患者有报告暂时或永久性听力丧失。其中一些报告包括使用禁忌合用的奎尼丁。

【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。

胃酸度降低患者服用本品时，从胶囊中吸收伊曲康唑会减少。降低胃酸度的药物会使伊曲康唑的吸收受损。为减缓此效应，与降低胃酸度药物合用时，建议本品与酸性饮料（如非无糖可乐）同服。

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：
 - 降低胃酸度的药物（仅限伊曲康唑胶囊）
 - 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
α受体阻滞剂		
阿夫唑嗪 赛洛多辛 坦索罗辛	阿夫唑嗪 C_{max} (↑↑)、AUC (↑↑) ^a 赛洛多辛 C_{max} (↑↑)、AUC (↑↑) ^a 坦索罗辛 C_{max} (↑↑)、AUC (↑↑) ^a	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 ^c 。
镇痛剂		
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↑↑↑) ^a 丁丙诺啡 C_{max} (↑↑)、AUC (↑↑) ^a 羟考酮 C_{max} ↑、AUC ↑↑ 舒芬太尼 浓度升高 (程度未知) ^{a,b}	慎用，监测与止痛药相关的不良反应 ^c ，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 (↑↑) ^a 芬太尼的其他剂型浓度升高 (程度未知) ^{a,b}	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 ^c 。
左醋美沙朵 (左美沙地)	左醋美沙朵 C_{max} (↑↑)、AUC (↑↑↑) ^a	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_{max} (↑)、AUC (↑) ^a	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。
抗心律失常药物		
地高辛	地高辛 C_{max} ↑、AUC ↑	慎用，监测地高辛不良反应，可能需要减少地高辛的剂量 ^c 。
丙吡胺	丙吡胺浓度升高 (↑↑) ^{a,b}	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_{max} (↑)、AUC (↑) ^a	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。

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
决奈达隆	决奈达隆 C_{max} (↑↑↑)、AUC (↑↑↑↑) ^a	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_{max} ↑、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。
抗菌药		
贝达喹啉	贝达喹啉q.d. 2周给药期间，贝达喹啉 C_{max} (↔)、AUC (↑) ^a	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 ^c 。
环丙沙星 红霉素	伊曲康唑 C_{max} ↑、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） ^{a,b} 伊曲康唑 C_{max} ↑、AUC ↑；	慎用，监测与伊曲康唑和/或克拉霉素相关的不良反应 ^c ，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） ^{a,b} 曲美沙特浓度升高（程度未知） ^{a,b}	慎用，监测迪拉马尼/曲美沙特不良反应 ^c ，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 (↓↓↓) ^{a,b} 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） ^{a,b} 伊曲康唑: C_{max} ↓↓、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 ^c 。
泰利霉素	健康受试者中: 泰利霉素 C_{max} ↑、AUC ↑ 重度肾损害患者中: 泰利霉素AUC (↑↑) ^a 重度肝损害患者中: 泰利霉素浓度升高（程度未知） ^{a,b}	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 ^c ，如肝毒性、QT间期延长和TdP。 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。
抗凝剂和抗血小板药物		

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
阿哌沙班 利伐沙班 沃拉帕沙	阿哌沙班 C_{max} (↑)、AUC (↑) ^a 利伐沙班 C_{max} (↑)、AUC (↑至↑↑) ^a 沃拉帕沙 C_{max} (↑)、AUC (↑) ^a	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 ^c 。
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） ^{a,b} 西洛他唑 C_{max} (↑)、AUC (↑↑) ^a	慎用，监测香豆素类/西洛他唑的不良反应 ^c ，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_{max} (↑↑)、AUC (↑↑) ^a	慎用，监测达比加群的不良反应 ^c ，可能需要减少达比加群的剂量。
替卡格雷	替卡格雷 C_{max} (↑↑)、AUC (↑↑↑) ^a	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。
抗惊厥药物		
卡马西平	卡马西平浓度 (↑) ^{a,b} 伊曲康唑浓度 (↓↓) ^{a,b}	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 ^c 。
苯巴比妥 苯妥英	苯巴比妥:伊曲康唑浓度 (↓↓↓) ^{a,b} 苯妥英: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。
抗糖尿病药物		
瑞格列奈 沙格列汀	瑞格列奈 C_{max} ↑、AUC ↑ 沙格列汀 C_{max} (↑↑)、AUC (↑↑) ^a	慎用，监测瑞格列奈/沙格列汀的不良反应 ^c ，可能需要减少瑞格列奈/沙格列汀的剂量。
驱虫药、抗真菌药物和抗原虫药		
蒿甲醚-本芴醇 奎宁	蒿甲醚 C_{max} (↑↑)、AUC (↑↑) ^a 本芴醇 C_{max} (↑)、AUC (↑) ^a	慎用，监测蒿甲醚-本芴醇/奎宁的不良反应 ^c 。具体措施请参考说明书。

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
	奎宁 C _{max} ↔、 AUC ↑	
卤泛群	卤泛群浓度升高 (程度未知) ^{a,b}	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 _{max} (↔)、AUC (↑↑) ^a	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 _{max} (↑↑)、AUC (↑) ^a	慎用, 监测吡喹酮的不良反应 ^c , 可能需要减少吡喹酮的剂量。
抗组胺类药物		
阿司咪唑	阿司咪唑 C _{max} (↑)、AUC (↑↑) ^a	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 _{max} (↑↑)、AUC (↑) ^a 依巴斯汀 C _{max} ↑↑、AUC ↑↑↑ 卢帕他定浓度升高 (↑↑↑) ^{a,b}	慎用, 监测比拉斯汀/依巴斯汀/卢帕他定的不良反应 ^c , 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 _{max} (↑)、AUC (↑) ^a	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) ^b	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。
抗偏头痛药物		
依来曲普坦	依来曲普坦 C _{max} (↑↑)、AUC (↑↑↑) ^a	慎用, 监测依来曲普坦的不良反应 ^c , 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) ^{a,b}	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。
抗肿瘤药物		
硼替佐米 Brentuximab vedotin 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	硼替佐米 AUC (↑) ^a Brentuximab vedotin AUC (↑) ^a 白消安 C _{max} ↑、 AUC ↑	慎用, 监测与抗肿瘤药物相关的不良反应 ^c , 可能需要减少抗肿瘤药物的剂量。

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
普纳替尼 卢索替尼 索尼吉布 凡德他尼	厄洛替尼 C _{max} (↑)、AUC (↑) ^a 吉非替尼 C _{max} ↑、AUC ↑ 伊马替尼 C _{max} (↑)、AUC (↑) ^a 伊沙匹隆 C _{max} (↔)、AUC (↑) ^a 尼达尼布 C _{max} (↑)、AUC (↑) ^a 帕比司他 C _{max} (↑)、AUC (↑) ^a 普纳替尼 C _{max} (↑)、AUC (↑) ^a 卢索替尼 C _{max} (↑)、AUC (↑) ^a 索尼吉布 C _{max} (↑)、AUC (↑↑) ^a 凡德他尼 C _{max} ↔、AUC ↑	
艾代拉里斯	艾代拉里斯 C _{max} (↑)、AUC (↑) ^a 伊曲康唑血清浓度升高(程度未知) ^{a,b}	慎用，监测与伊曲康唑和/或艾代拉里斯相关的不良反应 ^c ，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	阿西替尼 C _{max} (↑)、AUC (↑↑) ^a 博舒替尼 C _{max} (↑↑↑)、AUC (↑↑↑) ^a 卡巴他赛 C _{max} (↔)、AUC (↔) ^a	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 ^c 。 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
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	卡博替尼 C _{max} (↔)、AUC (↑) ^a 色瑞替尼 C _{max} (↑)、AUC (↑↑) ^a 考比替尼 C _{max} ↑↑、AUC ↑↑↑ 克唑替尼 C _{max} (↑)、AUC (↑↑) ^a 达拉菲尼 AUC (↑) ^a 达沙替尼 C _{max} (↑↑)、AUC (↑↑) ^a 多西他赛 AUC (↔ 至 ↑↑) ^a 伊布替尼 C _{max} (↑↑↑)、AUC (↑↑↑) ^a 拉帕替尼 C _{max} (↑↑)、AUC (↑↑) ^a 尼罗替尼 C _{max} (↑)、AUC (↑↑) ^a 奥拉帕尼 C _{max} ↑、AUC ↑↑ 帕唑帕尼 C _{max} (↑)、AUC (↑) ^a 舒尼替尼 C _{max} (↑)、AUC (↑) ^a 曲贝替定 C _{max} (↑)、AUC (↑) ^a 曲妥珠单抗 emtansine 浓度升 高 (程度未知) a,b 长春花生物碱浓 度升高 (程度未 知) a,b	

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
瑞格非尼	瑞格非尼 AUC (↓↓ 根据活性成分估算) ^a	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) ^{a,b}	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。
抗精神病药物、抗焦虑剂和安眠药		
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 _{max} ↔、AUC ↑↑ 阿立哌唑 C _{max} ↑、AUC ↑ 溴替唑仑 C _{max} ↔、AUC ↑↑ 丁螺环酮 C _{max} ↑↑↑、AUC ↑↑↑↑ 卡利拉嗪(↑) ^{a,b} 氟哌啶醇 C _{max} ↑、AUC ↑ 咪达唑仑 (iv) 浓度升高 ↑ ^b 哌罗匹隆 C _{max} ↑↑↑、AUC ↑↑↑ 喹硫平 C _{max} (↑↑)、AUC (↑↑↑) ^a 雷美替胺 C _{max} (↑)、AUC (↑) ^a 利培酮浓度升高 ↑ ^b 苏沃雷生 C _{max} (↑)、AUC (↑↑) ^a 佐匹克隆 C _{max} ↑、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; 可能需要减少这些药物的剂量。
鲁拉西酮	鲁拉西酮 C _{max} (↑↑↑)、AUC (↑↑↑) ^a	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 _{max} ↑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。

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
匹莫齐特	匹莫齐特 C_{max} (↑)、AUC (↑↑) ^a	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） ^{a,b}	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_{max} ↑ 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。
抗病毒药物		
阿那匹韦（增强） 富马酸替诺福韦酯（TDF）	阿那匹韦 C_{max} (↑↑↑)、AUC (↑↑↑) ^a 替诺福韦浓度升高（程度未知） ^{a,b}	慎用，具体措施请参阅说明书。
波普瑞韦	波普瑞韦 C_{max} (↑)、AUC (↑↑) ^a 伊曲康唑浓度升高（程度未知） ^{a,b}	慎用，监测与伊曲康唑和/或波普瑞韦相关的不良反应 ^c ，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。
可比司他	可比司他浓度升高（程度未知） ^{a,b} 伊曲康唑浓度升高（程度未知） ^{a,b}	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_{max} (↑)、AUC (↑↑) ^a Vaniprevir C_{max} (↑↑↑)、AUC (↑↑↑) ^a	慎用，监测达卡他韦/Vaniprevir的不良反应 ^c ，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_{max} (↑↑)、AUC (↑↑) ^a 使用利托那韦增强的福沙那韦： 伊曲康唑 C_{max} (↑)、AUC (↑↑) ^a	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。

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
	特拉匹韦: 伊曲康唑 C_{max} (↑)、AUC (↑↑) ^a	
埃替格韦 (增强)	埃替格韦 C_{max} (↑)、AUC (↑) ^a 伊曲康唑浓度升高 (程度未知) a,b	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 ^c 。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/格拉瑞韦	艾尔巴韦 C_{max} (↔), AUC (↑) ^a 格拉瑞韦 C_{max} (↔), AUC (↑↑) ^a	慎用, 监测与联合给药相关的不良反应 ^c 。具体措施请参阅艾尔巴韦/格拉瑞韦说明书。
格卡瑞韦/派仑他韦	格卡瑞韦 C_{max} (↑↑), AUC (↑↑ 至 ↑↑↑) ^a 派仑他韦 C_{max} (↔ 至 ↑), AUC (↔ 至 ↑↑) ^a	慎用, 监测与联合给药相关的不良反应 ^c 。具体措施请参阅格卡瑞韦/派仑他韦说明书。
茚地那韦	伊曲康唑浓度 ↑ ^b 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 ^c , 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 (↑↑↑) ^a	慎用, 监测不良反应 ^c 。可能需要减少马拉维若的剂量。
奥比他韦/帕利瑞韦/利托那韦联合或不联合达塞布韦	伊曲康唑 C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a 奥比他韦 C_{max} (↔), AUC (↑) ^a 帕利瑞韦 C_{max} (↑), AUC (↑↑) ^a 利托那韦 C_{max} (↑), AUC (↑) ^a 达塞布韦 C_{max} (↑), AUC (↑) ^a	慎用, 监测与伊曲康唑和/或抗病毒药相关的不良反应 ^c , 可能需要减少伊曲康唑的剂量。具体措施请参考联合用药的说明书。
利托那韦	伊曲康唑 C_{max} (↑)、AUC (↑↑) ^a	慎用, 监测与伊曲康唑和/或利托那韦相关的不良反应 ^c , 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。

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
	利托那韦 C _{max} (↔)、AUC (↑) ^a	
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 (↑↑) ^a	慎用，监测与伊曲康唑和/或沙奎那韦相关的不良反应 ^c ，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 (↑↑↑) ^a	在伊曲康唑治疗期间和治疗后2周内不推荐使用。
β阻滞剂		
纳多洛尔	纳多洛尔 C _{max} ↑↑、AUC ↑↑	慎用，监测纳多洛尔的不良反应 ^c 。可能需要减少纳多洛尔的剂量。
钙通道阻滞剂		
苄普地尔	苄普地尔浓度升高 (程度未知) ^{a,b}	在伊曲康唑治疗期间和治疗后2周内禁用。苄普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) ^{a,b}	慎用，监测与伊曲康唑和/或地尔硫卓相关的不良反应 ^c ，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 _{max} ↑↑↑、AUC ↑↑↑ 乐卡地平 AUC (↑↑↑) ^a 尼索地平 C _{max} (↑↑↑)、AUC (↑↑↑) ^a	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) ^{a,b} 维拉帕米浓度升高 (程度未知) ^{a,b}	慎用，监测二氢吡啶/维拉帕米的不良反应 ^c ，可能需要减少二氢吡啶/维拉帕米的剂量。
心血管药物、其他药物		
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 _{max} ↑↑↑、AUC ↑↑↑ 利奥西呱 C _{max} (↑)、AUC (↑↑) ^a 西地那非/他达那非 浓度升高 (程度未知，但影响	在伊曲康唑治疗期间和治疗后2周内不推荐使用 ^c 。与心血管药物相关的不良反应风险增加。

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
	可能大于泌尿系统药物报告的结果) a,b	
波生坦 胍法辛	波生坦 C _{max} (↑↑)、AUC (↑↑) a 胍法辛 C _{max} (↑)、AUC (↑↑) a	慎用，监测波生坦/胍法辛的不良反 ^c ，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 _{max} (↑↑)、AUC (↑↑↑) a	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 _{max} (↑↑)、AUC (↑↑) a	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。
避孕药*		
地诺孕素 乌利司他	地诺孕素 C _{max} (↑)、AUC (↑↑) a 乌利司他 C _{max} (↑↑)、AUC (↑↑↑) a	慎用，监测避孕药的不良反应 ^c ，具体措施请参阅地诺孕素/乌利司他说明书。
利尿剂		
依普利酮	依普利酮 C _{max} (↑)、AUC (↑↑↑) a	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。
胃肠道药物		
阿瑞吡坦 洛哌丁胺 奈妥吡坦	阿瑞吡坦 AUC (↑↑↑) a 洛哌丁胺 C _{max} ↑↑、AUC ↑↑ 奈妥吡坦 C _{max} (↑)、AUC (↑↑) a	慎用，监测阿瑞吡坦/洛哌丁胺/奈妥吡坦的不良反应 ^c ，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。
西沙必利	西沙必利 浓度升高（程度未知） a,b	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 _{max} ↑↑、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。
导致胃酸度降低的药物	伊曲康唑: C _{max} ↓↓, AUC ↓↓	慎用，能够导致胃酸度降低的药物，例如酸中和药物如氢氧化铝或酸分泌抑制剂如H ₂ -受体拮抗剂、质子泵抑制剂。当合用酸中和药物（如氢氧化铝）时，这些药物应至少在服

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
		用本品之前2小时或之后2小时使用（参见【注意事项】）。
纳洛昔醇	纳洛昔醇 C_{max} （↑↑↑）、AUC（↑↑↑↑） ^a	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。
免疫抑制剂		
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_{max} ↑、AUC ↑↑；布地奈德（其他剂型）浓度升高（程度未知） ^{a,b} 环索奈德（吸入） C_{max} （↑↑）、AUC（↑↑） ^a 环孢霉素（iv）浓度升高 ↔ 至 ↑ ^b 环孢霉素（其他剂型）浓度升高（程度未知） ^{a,b} 地塞米松 C_{max} ↔（iv）↑（口服）、AUC ↑↑（iv、口服） 氟替卡松（吸入）浓度升高 ↑↑ ^b 氟替卡松（鼻饲）浓度升高（↑） ^{a,b} 甲基强的松龙（口服） C_{max} ↑至 ↑↑、AUC ↑↑ 甲基强的松龙（iv）AUC ↑↑ 他克莫司（iv）浓度升高 ↑ ^b 他克莫司（口服） C_{max} （↑↑）、AUC（↑↑） ^a 替西罗莫司（iv） C_{max}	慎用，监测免疫抑制剂的不良反应 ^c ，可能需要减少免疫抑制剂的剂量。

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
	(↑↑)、AUC (↑↑) ^a	
依维莫司 西罗莫司（雷帕霉素）	依维莫司 C _{max} (↑↑)、AUC (↑↑↑) ^a 西罗莫司 C _{max} (↑↑)、AUC (↑↑↑) ^a	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 ^c 。
调脂药物		
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 ^c ，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 (↑↑↑) ^a	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。
非甾体类抗炎药		
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。
呼吸系统药物		
沙美特罗	沙美特罗 C _{max} (↑)、AUC (↑↑↑) ^a	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 ^c 。
SSRI、三环类和相关的抗抑郁药		
瑞波西汀 文拉法辛	瑞波西汀 C _{max} (↔)、AUC (↑) ^a 文拉法辛 C _{max} (↑)、AUC (↑) ^a	慎用，监测瑞波西汀/文拉法辛的不良反应 ^c ，可能需要减少瑞波西汀/文拉法辛的剂量。
泌尿系统药物		
阿伐那非	阿伐那非 C _{max} (↑↑)、AUC (↑↑↑) ^a	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 (↑) ^a	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↑↑↑) ^a 伐地那非 C _{max} (↑)、AUC	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 ^c 。

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
	(↑↑↑) ^a	
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） ^{a,b} 咪达那新 C _{max} ↑、AUC ↑ 奥昔布宁浓度升高 ↑ ^b 西地那非 C _{max} (↑)、AUC (↑至↑↑↑) ^a 他达那非 C _{max} (↑)、AUC (↑) ^a CYP2D6乏代谢者中，托特罗定 C _{max} (↑至↑↑)、AUC (↑) ^a 乌地那非 C _{max} (↑)、AUC (↑) ^a	慎用，监测泌尿系统药物的不良反应 ^c ，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。)
非索罗定	非索罗定 C _{max} (↑)、AUC (↑) ^a	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 ^c ，可能需要减少非索罗定的剂量。
索非那新	索非那新 C _{max} (↑)、AUC (↑) ^a	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 ^c ，可能需要减少索非那新的剂量。
其他药物和其他物质		
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 _{max} (↑)、AUC (↑) ^a 卡麦角林 C _{max} (↑)、AUC (↑) ^a 大麻素类浓度升高，程度未知，但很可能是 (↑↑) ^a	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 ^c ，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。

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
	西那卡塞 C _{max} (↑↑)、AUC (↑↑) ^a	
秋水仙碱	秋水仙碱 C _{max} (↑)、AUC (↑↑) ^a	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 ^c 。
依利格鲁司特	CYP2D6 EM: 依利格鲁司特 C _{max} (↑↑)、AUC (↑↑) ^a 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事件的风险增加，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 ^c ，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） ^{a、b}	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 _{max} (↑), AUC (↑) ^a	慎用，监测加兰他敏不良反应 ^c 。可能需要减少加兰他敏的剂量。
依伐卡托	依伐卡托 C _{max} (↑↑)、AUC (↑↑↑) ^a	慎用，监测依伐卡托的不良反应 ^c ，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 _{max} (↑↑)、AUC (↑↑) ^a 鲁马卡托 C _{max} (↔)、AUC (↔) ^a 伊曲康唑浓度降低，程度未知，但可能是↓↓↓	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，并增加依伐卡托相关的不良反应的风险 ^c 。
加压素受体拮抗剂		
考尼伐坦 托伐普坦	考尼伐坦 C _{max} (↑↑)、AUC (↑↑↑) ^a 托伐普坦 C _{max} (↑↑)、AUC (↑↑↑) ^a	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 ^c 。

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
莫扎伐普坦	莫扎伐普坦 C _{max} ↑、AUC ↑↑	慎用，监测莫扎伐普坦不良反应 ^c ，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。

EMs：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倍至<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。

- ^a 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。
- ^b 未获得药代动力学参数。
- ^c 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】

症状和体征

一般情况下，药物过量时报告的不良事件与使用伊曲康唑报告的不良事件一致。

治疗

当发生药物过量时，应采取支持疗法。

建议联系中毒控制中心，以决定最新的关于药物过量的治疗建议。

伊曲康唑不能经过血液透析清除。

无特效解毒药。

【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 ≥ 0.125 ；剂量依赖型敏感 0.25-0.5；耐药 $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ 。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 $\geq 1 \text{ mg/L}$ ，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 $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ 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 14α -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

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，其原因因为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。

【药代动力学】

a) 一般药代动力学特性

口服伊曲康唑 2-5 小时内可达血药浓度峰值。伊曲康唑的药代动力学呈非线性，因此多次给药后可出现血浆中药物蓄积。口服给药后 15 日内可达稳态，血药峰浓度分别为 0.5 μ g/mL（一日 1 次、一次 100mg）、1.1 μ g/mL（一日 1 次、一次 200mg）和 2.0 μ g/mL（一日 2 次、一次 200mg）。单次给药后，伊曲康唑的终末半衰期一般在 16-28 小时范围内，多次给药时，

增加至 34-42 小时。治疗停止后，根据给药剂量和持续时间不同，伊曲康唑的血药浓度在 7-14 日内下降至几乎无法检出的水平。静注后伊曲康唑的总血浆清除率平均值为 278ml/min。在较高剂量时，由于肝脏代谢饱和，伊曲康唑清除率下降。

b) 吸收

口服伊曲康唑后吸收迅速。单剂量口服伊曲康唑胶囊后，2-5 小时内原型药物可达血药浓度峰值。观察到的伊曲康唑绝对口服生物利用度约为 55%。餐后立即服药，口服生物利用度最高。

本品在胃酸降低患者中吸收减少，如服用胃酸分泌抑制剂（如 H₂-受体拮抗剂，质子泵抑制剂）患者，或因疾病引发胃酸缺乏的患者。对此类患者，空腹状态下与酸性饮料（如非无糖可乐）同服，伊曲康唑吸收增加。预服用 H₂-受体拮抗剂雷尼替丁后，与非无糖可乐共同空腹单剂量服用 200mg 本品，伊曲康唑吸收与单独服用本品时相同。

当给予相同剂量时，使用伊曲康唑口服液的暴露量大于胶囊。

c) 分布

大部分伊曲康唑在血浆中与蛋白结合（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（>700L），提示在组织中分布广泛。在肺、肾脏、肝脏、骨骼、胃、脾和肌肉中的药物浓度比相应的血浆药物浓度高 2-3 倍，而角质层和皮肤中的药物浓度比相应的血浆药物浓度高 4 倍。脑中的药物浓度比血浆药物浓度低，但是已经证实在脑脊液中有抗感染疗效。

d) 代谢

伊曲康唑主要经肝脏代谢成多种代谢产物。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。

e) 排泄

口服给药一周内，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。甲角质中的药物浓度早在用药开始后 1 周内即可测得，在 3 个月疗程结束后可持续至少 6 个月。

特殊人群

肾脏损害患者

肾脏损害患者口服伊曲康唑的资料有限。一项药代动力学研究中，给予3组肾功能损害患者（尿毒症：n=7；血液透析：n=7；持续性非卧床腹膜透析：n=5）单次使用200mg伊曲康唑（4粒50mg胶囊）。根据AUC分析，尿毒症患者的平均肌酐清除率为 $13\text{ml}/\text{min}\times 1.73\text{m}^2$ ，其暴露量较正常人群稍低。此研究并未证实血液透析或连续性非卧床腹膜透析对伊曲康唑的药代动力学（ T_{max} 、 C_{max} 和 $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ ）有任何显著影响。在3组患者中，药时曲线均表现出较大个体间差异。

单剂量静脉给药后，伊曲康唑在轻度（ $\text{CrCl } 50\text{-}79\text{ml}/\text{min}$ ）、中度（ $\text{CrCl } 20\text{-}49\text{ml}/\text{min}$ ）、重度（ $\text{CrCl } <20\text{ml}/\text{min}$ ）肾脏损害患者体内的平均半衰期与健康受试者相似（肾脏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值分析，中度和重度肾脏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%。

尚无肾脏损害患者长期使用伊曲康唑的数据。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。

肝损伤患者

伊曲康唑主要在肝脏代谢。一项药代动力学研究中，给予12例肝硬化患者和6例健康受试者单剂量口服伊曲康唑胶囊100mg。与健康受试者相比，观察到肝硬化患者的平均 C_{max} 出现统计学显著下降（47%），平均消除半衰期出现2倍的延长（分别为 37 ± 17 和 16 ± 5 小时）。但根据AUC值分析，肝硬化患者和健康受试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。

心肌收缩降低患者

对麻醉的犬静脉给予伊曲康唑时，证明存在剂量相关负性肌力作用。在一项健康受试者的研究中，用伊曲康唑注射液治疗，采用Gated SPECT技术观察到有一过性无症状的左室射血分数降低，在12小时后下一次输液前消退。如使用本品时出现充血性心力衰竭的体征或症状，应停药。

儿童

儿童人群中使用伊曲康唑的数据有限。伊曲康唑胶囊、口服液和注射液在年龄为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。胶囊和口服液的个体剂量介于1.5至12.5mg/kg/天之间，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2.5mg/kg每日一次或每日两次输注。对于相同日剂量，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近。未观察到伊曲康唑AUC和总体清除率与年龄相关，但观察到年龄和伊曲康唑分布容积、 C_{max} 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。

【贮藏】

密封，在 25°C 以下干燥处保存。

【包装】

铝塑板包装，4 粒/板/盒

2×7 粒/板/盒

【有效期】

24 个月

【执行标准】

《中国药典》2015 年版第一增补本

【批准文号】

国药准字 H20020367

【生产企业】

企业名称：西安杨森制药有限公司

生产地址：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：4008889988

传真号码：（029）82576616

网址：<http://www.xian-janssen.com.cn>