

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

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

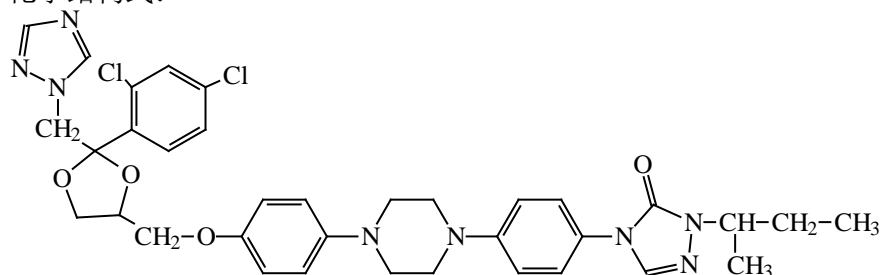
汉语拼音：Yiqukangzuo Zhushuye

【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：C₃₅H₃₈Cl₂N₈O₄

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】

- 1、本品可用于疑为真菌感染的中性粒细胞减少伴发热患者的经验性治疗。
- 2、本品也可用于治疗以下系统性真菌感染疾病：

曲霉病；

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 0.2μm 线内滤器的输液延长管。必须使用包括线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-β-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。

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（ADR）。

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

系统器官分类 药物不良反应	伊曲康唑注射液% (N=192)
血液和淋巴系统异常	
粒细胞减少	1.6
免疫系统异常	
过敏	3.1
类过敏反应	1.6
代谢和营养障碍	
低血镁症	7.3
高血糖	3.1
精神异常	
混乱状态	5.2
神经系统异常	
头痛	6.8

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

头晕	4.2
震颤	4.2
嗜睡	2.6
心功能异常	
心力衰竭	3.7
心动过速	3.1
心血管异常	
低血压	6.8
高血压	2.1
呼吸、胸廓和纵膈疾病	
咳嗽	13.0
肺水肿	5.2
胃肠道异常	
恶心	24.0
腹泻	20.3
呕吐	19.3
腹痛	7.8
便秘	5.2
胃肠道疾病	2.1
消化不良	1.6
肝胆异常	
高胆红素血症	9.9
黄疸	2.6
肝炎	1.0
皮肤和皮下组织异常	
皮疹	13.0
红斑疹	6.8
多汗症	5.7
瘙痒	3.7
荨麻疹	1.6
肌肉骨骼和结缔组织异常	
肌痛	1.0
肾脏和泌尿系统异常	
肾功能受损	4.2
尿失禁	2.6
全身疾病和注射部位异常	
寒战	9.9
胸痛	9.4
全身水肿	8.3
浮肿	6.8
发热	6.3
疼痛	3.1
乏力	1.6
注射部位炎症	1.6
面部水肿	1.0
实验室检查	
血尿素升高	6.3
血碱性磷酸酶升高	4.7
尿分析异常	4.2

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

丙氨酸氨基转移酶升高	2.6
血乳酸脱氢酶升高	2.6
天门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

系统器官分类 药物不良反应
血液和淋巴系统异常 血小板减少症
代谢和营养障碍 高钾血症
神经系统异常 味觉障碍 感觉迟钝
心脏功能异常 左心室衰竭
呼吸、胸廓和纵膈疾病 发音困难
实验室检查 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:

感染和侵袭: 鼻窦炎、上呼吸道感染、鼻炎

血液和淋巴系统异常: 白细胞减少

代谢和营养障碍: 低钾血症

神经系统异常: 周围神经病、感觉异常

耳和迷路异常: 耳鸣

胃肠道异常: 胃肠胀气

肝胆异常: 肝功能衰竭、肝功能异常

肌肉骨骼和结缔组织异常: 关节痛

肾脏和泌尿系统异常: 尿频

生殖系统和乳腺异常: 勃起功能障碍、月经紊乱

儿科

36 例 6 个月到 17 岁儿科患者参与的两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

全球上市后伊曲康唑（所有剂型）自发报告的不良反应列于表 3。不良反应按发生率分类：

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 ADR。

表 3： 上市后不良反应报告

免疫系统异常	
非常罕见	血清病、血管神经性水肿、过敏反应
代谢和营养障碍	
非常罕见	高甘油三酯血症
眼部异常	
非常罕见	视觉障碍（包括复视和视力模糊）
耳和迷路异常	
非常罕见	短暂性或永久性失聪
心脏功能异常	
非常罕见	充血性心力衰竭
呼吸、胸廓和纵膈疾病	
非常罕见	呼吸困难
胃肠道异常	
非常罕见	胰腺炎
肝胆异常	
非常罕见	严重肝毒性（包括一些致死性急性肝衰竭病例）
皮肤和皮下组织异常	
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病、多形性红斑、剥脱性皮炎、白细胞碎裂性血管炎、脱发、光敏性
实验室检查	
非常罕见	血液肌酸磷酸激酶升高

【禁忌】

- 1、禁用于已知对伊曲康唑及本品任一辅料过敏的患者。
- 2、禁用于不能注射氯化钠注射液的患者。
- 3、辅料羟丙基-β-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<30ml/min）禁用本品。（参见【注意事项】和【药代动力学】）

4、禁与下列药物合用：

1)可引起 QT 间期延长的 CYP3A4 代谢底物，例如特非那丁、阿司咪唑、咪唑斯汀、苯普地尔、西沙必利、多非利特、左醋美沙朵（左美沙酮）、奎尼丁、匹莫齐特、舍吲啶。上述药物与本品合用时，可能会使这些底物的血药浓度升高，导致罕见的 QT 间期延长及尖端扭转型室速的发生。

2)经 CYP3A4 代谢的 HMG-CoA 还原酶抑制剂，如辛伐他汀、洛伐他汀和阿托伐他汀。

3)三唑仑和口服咪达唑仑。

4)麦角生物碱，如双氢麦角胺、麦角托辛（麦角新碱）、麦角胺、甲麦角新碱（甲基麦角新碱）。

5)依来曲普坦。

6)尼索地平。

5、除非危及生命的病例，禁用于孕妇。

6、育龄妇女使用本品时，应采取适当的避孕措施，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，医生应慎重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，如缺血性或瓣膜性心脏病；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、药物相互作用

本品可能发生有临床意义的药物相互作用（见【药物相互作用】）。

在停止 CYP3A4 诱导剂（利福平、利福布丁、苯巴比妥、苯妥英、卡马西平、金丝桃素）治疗的 2 周内，不应该使用伊曲康唑。与这些药物合用，可能导致伊曲康唑血药浓度不足而治疗失败。

CYP3A4 强效抑制剂可能增加伊曲康唑生物利用度，如利托那韦、茚地那韦、克拉霉素和红霉素。

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、危及生命的效应和/或猝死。禁用、不推荐及谨慎使用药物参见【药物相互作用】项。

3、肝脏影响

在使用伊曲康唑时，报告非常罕见包括可致命性的急性肝脏衰竭在内的严重肝脏毒性病例。这些病例中大多数患者既往存在肝脏疾病，因系统性适应症接受治疗，有显著的其它医疗状况，和/或同时接受其它肝毒性药物治疗。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出现，包括在治疗的第一周内出现。接受伊曲康唑治疗的患者可酌情考虑进行肝功能监测。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。当开始使用其他 CYP3A4 代谢的药物治疗时，建议参考肝硬化患者单次口服伊曲康唑胶囊的临床试验中，观察到伊曲康唑消除半衰期延长。

对于肝酶升高或肝功能损害或患有活动性肝病或受到过其它药物肝毒性损伤的患者，特别提醒不应使用伊曲康唑注射液，除非获益超过对肝脏损害的风险。对既往存在肝功能异常或曾受到其它药物肝毒性损伤的病例建议进行肝功能监测。

参见【用法用量】和【药代动力学】。

4、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。（详见【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。应密切监测血清肌肝水平，如怀疑有肾毒性，应考虑转为使用伊曲康唑胶囊治疗。

5、神经病变

当发生可能由伊曲康唑注射液导致的神经系统症状时应终止治疗。

6、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。一些报告中伊曲康唑注射液与禁忌合用的药物—奎尼丁合用（参见【禁忌】和【药物相互作用】-伊曲康唑可能引起血药浓度增加的药物）。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。

7、交叉耐药性

如果怀疑耐氟康唑的念珠菌菌株感染，建议在开始伊曲康唑治疗前检测菌株的药物敏感性，不可直接假设对伊曲康唑敏感。

8、交叉过敏

尚无有关伊曲康唑和其他唑类抗真菌药之间交叉过敏的资料。对其它唑类过敏的患者在使用伊曲康唑注射液时应慎重。

9、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。

10、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、视觉障碍和失聪（见【不良反应】）。

11、请置于儿童不易拿到处。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

伊曲康唑注射液不能用于妊娠期，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（详见【禁忌】）。

动物研究显示伊曲康唑有生殖毒性。（详见【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。

据在妊娠期头三个月内使用伊曲康唑（多为短期治疗外阴阴道念珠菌病）的流行病学资料，与未使用任何已知致畸剂的对照组相比，未显示会增加致畸性。

育龄妇女

使用伊曲康唑注射液的育龄妇女，应采取适当的避孕措施，直至伊曲康唑注射液治疗结束后的下一个月经周期。

哺乳

仅有很少量的伊曲康唑分泌到母乳中。因此应权衡伊曲康唑注射液治疗的预期收益与哺乳的潜在风险。有疑虑时，患者应停止哺乳。

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，应判定潜在的益处大于风险，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，因此只有潜在的益处大于风险时，方可用于老年患者。

【药物相互作用】

伊曲康唑主要通过 CYP3A4 代谢。其他通过 CYP3A4 代谢或改变 CYP3A4 活性的物质会影响伊曲康唑的药代动力学。同样，伊曲康唑会改变其他通过 CYP3A4 代谢的物质的药代动力学。伊曲康唑是一种强效 CYP3A4 抑制剂和 P-糖蛋白抑制剂。当使用合并用药时，建议参阅其说明书中代谢途径和剂量调整的相关信息。

可能降低伊曲康唑血药浓度的药物

伊曲康唑与 CYP3A4 强效酶诱导剂合用会降低伊曲康唑和羟基伊曲康唑的生物利用度，导致疗效显著降低。例如：

抗菌药：异烟肼、利福布丁（另见：伊曲康唑引起血药浓度增加的药物）、利福平。

抗惊厥药：卡马西平、（另见：伊曲康唑引起血药浓度增加的药物）、苯巴比妥、苯妥英。

抗病毒药：依非韦伦、奈韦拉平。

因此，不建议 CYP3A4 强效酶诱导剂与伊曲康唑合用。建议避免在伊曲康唑治疗前 2 周及治疗过程中使用此类药物，除非收益胜过可能降低伊曲康唑疗效的风险。合并用药时，建议监测抗真菌活性，必要时增加伊曲康唑剂量。

可能增加伊曲康唑血药浓度的药物

CYP3A4 强效抑制剂可能增加伊曲康唑的生物利用度。例如：

抗菌药：环丙沙星、克拉霉素、红霉素。

抗病毒药：达卢那韦-利托那韦、呋山那韦-利托那韦、茚地那韦（另见伊曲康唑引起血药浓度增加的药物）、利托那韦（另见伊曲康唑引起血药浓度增加的药物）。

建议与伊曲康唑注射液合用时谨慎使用此类药物。对必须合用伊曲康唑和 CYP3A4 强效抑制剂的患者，建议密切监测伊曲康唑药理作用增加或延长导致的症状或体征，必要时减少伊曲康唑剂量。适当时，建议检测伊曲康唑血浆浓度。

伊曲康唑引起血药浓度增加的药物

伊曲康唑及其主要代谢产物-羟基伊曲康唑可抑制经 CYP3A4 代谢的药物代谢，并可抑制药物通过 P-糖蛋白转运，从而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。这些药物的血药浓度增强可能增加或延长药物的治疗反应和不良反应。已知可引起 QT 间期延长的 CYP3A4 代谢药物应禁忌与伊曲康唑合用，因为合用可能导致室性心动过速，包括潜在的致死性心律失常、尖端扭转型室速。一旦停止治疗，伊曲康唑血药浓度在 7 至 14 天内降低至几乎检测不到，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。

相互作用的药物分类如下：

“禁用”：任何情况下此类药物都不得与伊曲康唑合用，直至伊曲康唑停药后两周。

“不推荐”：建议在伊曲康唑治疗期间和停药后两周内避免使用这类药物，除非收益胜过副作用可能增加的风险。如果合用不可避免，建议临床监测相互作用的药物增强或延长治疗反应或副反应引起的体征或症状，必要时降低剂量或停药。适当时，建议检测血药浓度。

“谨慎使用”：与伊曲康唑合用时，建议密切监测。合并用药后，建议密切监测相互作用的药物增强或延长治疗反应或副反应的体征或症状，必要时降低剂量。适当时，建议检测血药浓度。

按照药物分类，可能被伊曲康唑增加血药浓度的药物实例，及与伊曲康唑合用的建议如下：

药物分类	禁用	不推荐	谨慎使用
α受体阻滞剂		坦索罗辛	
镇痛药	左醋美沙朵、 美沙酮	芬太尼	阿芬太尼、 丁丙诺啡注射液和舌下 含服片、 羟考酮
抗心律失常药	丙吡胺、 多非利特、 决奈达隆、 奎尼丁		地高辛
抗菌药		利福布汀 ^a	
抗凝药和抗血小板药物		利伐沙班	香豆素、 西洛他唑、 达比加群
抗惊厥药		卡马西平 ^a	
降糖药			瑞格列奈、

药物分类	禁用	不推荐	谨慎使用
			沙格列汀
抗寄生虫药和抗原虫药	卤泛群		吡喹酮
抗组胺药	阿司咪唑、 咪唑斯汀、 特非那定		依巴斯汀
抗偏头痛药物	麦角生物碱，如 双氢麦角胺、 麦角新碱、 麦角胺、 甲麦角新碱		曲普坦
抗肿瘤药	伊立替康	达沙替尼、 尼罗替尼、 曲贝替定	硼替佐米、 白消安、 多西他赛、 厄洛替尼、 伊沙匹隆、 拉帕替尼、 曲美沙特、 长春新碱
抗精神病药、抗焦虑药和 安眠药	鲁拉西酮、 咪达唑仑口服药、 匹莫齐特、 舍吲哚、 三唑仑		阿普唑仑、 阿立哌唑、 溴替唑仑、 丁螺环酮、 氟哌啶醇、 咪达唑仑注射液、 哌罗匹隆、 喹硫平、 雷美替胺、 利培酮
抗病毒药			马拉维若、 茚地那韦 ^b 、 利托那韦 ^b 、 沙奎那韦
β-受体阻滞剂			纳多洛尔
钙通道阻滞剂	苜普地尔、		其他二氢吡啶类，包括

药物分类	禁用	不推荐	谨慎使用
	非洛地平、 乐卡地平、 尼索地平		维拉帕米
其他心血管用药	伊伐布雷定、 雷诺嗪	阿利吉仑	
利尿剂	依普利酮		
胃肠道用药	西沙必利		阿瑞吡坦， 多潘立酮
免疫抑制剂		依维莫司	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、 雷帕霉素（也称西罗莫司）、 他克莫司、 替西罗莫司
调脂药	洛伐他汀、 辛伐他汀		阿托伐他汀
呼吸系统用药		沙美特罗	
SSRIs，三环及相关抗抑郁药			瑞波西汀
泌尿系统用药		伐地那非	弗斯特罗、 咪达那新、 西地那非、 索非那新、 他达拉非、 托特罗定、
其他	秋水仙素，用于肾或肝损伤的受试者	秋水仙素	阿利维A酸（口服制剂）、 西那卡塞、 莫扎伐普坦、 托伐普坦

药物分类	禁用	不推荐	谨慎使用
^a 另见可能降低伊曲康唑血药浓度的药物			
^b 另见可能增加伊曲康唑血药浓度的药物			

伊曲康唑引起血药浓度降低的药物

伊曲康唑与 NSAID 美洛昔康合用会降低美洛昔康血药浓度。建议美洛昔康与伊曲康唑合用时，应小心谨慎并监测其疗效和不良反应，必要时调整美洛昔康的剂量。

尚未观察到伊曲康唑与齐多夫定和氟伐他汀的相互作用。

尚未观察到伊曲康唑对炔雌醇和炔诺酮代谢的诱导效应。

对蛋白结合的影响

体外研究表明，在血浆蛋白结合方面伊曲康唑与丙咪嗪、普萘洛尔、安定、西咪替丁、引哌美辛、甲苯磺丁脲和磺胺二甲基嘧啶之间无相互作用。

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。

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

伊曲康唑是三唑类衍生物，具有广谱抗真菌活性。

体外试验显示伊曲康唑在常规剂量范围（≤0.025μg/ml 至 0.8μg/ml）内可抑制多种人体致病真菌的生长，这些真菌包括：

- 皮肤癣菌（毛癣菌属、小孢子菌属、絮状表皮癣菌）、酵母菌（念珠菌属包括白念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌和克柔念珠菌；新生隐球菌；马拉色菌属；毛孢子菌属；地霉属）、曲霉属、组织胞浆菌属，包括荚膜组织胞浆菌、巴西副球孢子菌、申克孢子丝菌、着色霉属、枝孢霉属、皮炎芽生菌、波氏假性阿利什菌、马内菲青霉以及其它多种酵母菌和真菌；

- 克柔念珠菌、光滑念珠菌和热带念珠菌通常为敏感性最低的念珠菌株。在体外试验中，个别试验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。

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。

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。在对大鼠和小鼠进行的大剂量研究中，可观察到与剂量相关的母体毒性、胚胎毒性、致畸性。大鼠的畸形包括主要骨骼缺陷，小鼠的畸形包括脑膨出和巨舌症。

致癌性：

在对大鼠和小鼠的研究中显示，伊曲康唑不是原发致癌物。但对雄性大鼠，观察到较高的软组织肿瘤发生率，其原因为结缔组织发生非肿瘤性慢性炎症反应，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显示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）的存在，在另一些器官中出现了表现为黄色瘤的脂肪代谢性疾病。

在高剂量下，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。在高剂量下，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基因毒性风险。DNA 损伤、基因突变和染色体畸变的体外和体内研究未见基因毒性。

生殖毒性:

羟丙基-β-环糊精未见对生育力的影响, 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。以体表面积计, 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短尾猴 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:

小鼠、大鼠和犬的单次给药和重复给药毒性试验显示, 羟丙基-β-环糊精(HP-β-CD)静脉和经口给药后的安全范围广。大多数影响(泌尿道组织学改变、与大肠内渗透性水潴留有关的软便、单核巨嗜细胞系统激活)均可被个体承受并恢复。在 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 ± 17 小时和 16 ± 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_{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。

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 43056 San Polo di Torille, 意大利

国内联系方式

名称: 西安杨森制药有限公司

地址: 陕西省西安市新城区万寿北路 34 号

邮政编码: 710043

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 μ 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。

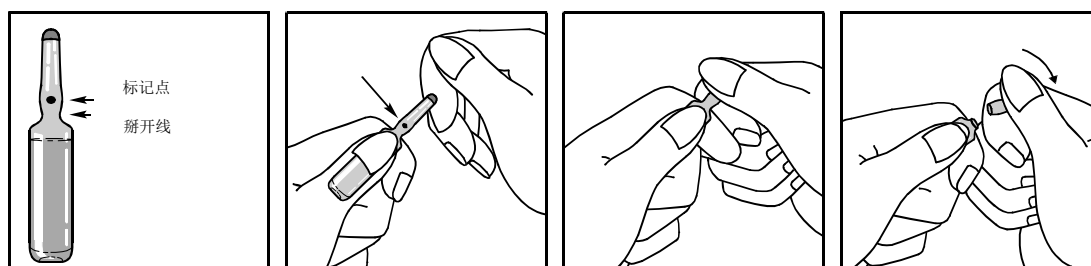
在混合操作前, 应目测伊曲康唑注射液和氯化钠注射液。只有在溶液澄清、不含异物颗粒时, 方可用于混合操作。

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 μ 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：

—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 μ 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：

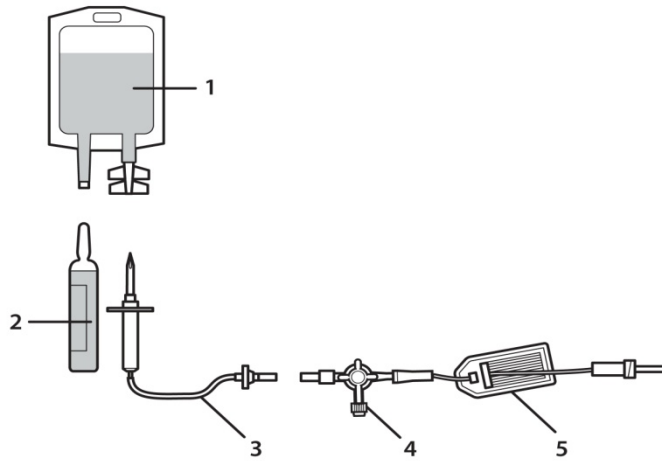
- 混合后的溶液仅供单剂量使用。如果溶液为乳白色且轻轻混合后仍不消失，或含有异物，或输液袋破损，则不应给药。
- 此时的输液袋中应包含 25ml 伊曲康唑注射液和 50ml 0.9% 氯化钠注射液。
- 注意：包装中未附有带滴壶的输液管。关闭输液管上的流速控制装置（如转轮夹）。取下输出接口的可折断部分。在无菌操作条件下，将输液管与输液袋连接。
- 缓慢松开流速控制装置，将滴壶充入半壶液体。
- 打开流速控制装置，直至输液管和延长管中的气体全部排出。
- 将输液管连接到延长管的两通阀上。
- 混合后的伊曲康唑注射液已准备好，可供静滴使用。
- 利用流速控制装置将滴速调节到 1ml/min（大约 25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

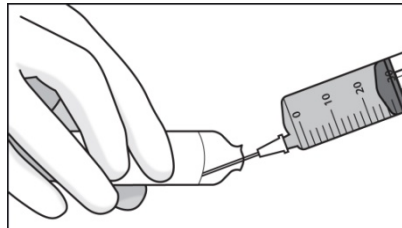
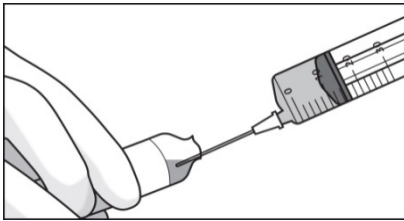
静滴后应对留置静脉导管进行一次完全的冲洗，以避免残留的伊曲康唑和以后可能用这根导管来输注的其它药物之间发生反应。

- 用 15~20 ml 无菌的 0.9%氯化钠注射液通过两通阀冲洗 0.2 μ 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。

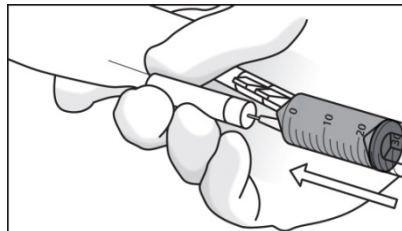
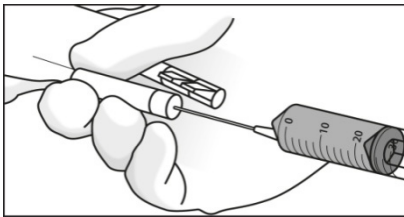
—为避免产生沉淀，只有在冲洗后，才能通过留置导管输注其它药物。
—如果使用多通道导管，只有在本品输注结束并冲洗导管后，方可输注其它药品。



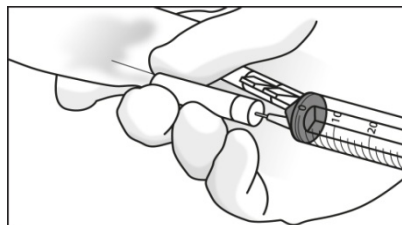
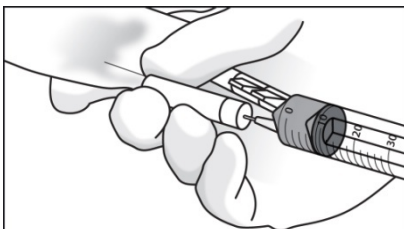
1. 0.9%氯化钠注射液输液袋
2. 伊曲康唑注射液安瓿
3. 带滴壶的输液管
4. 和 5. 带两通阀和管内过滤器的延长管



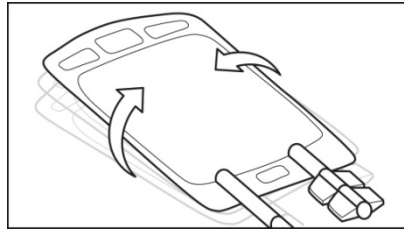
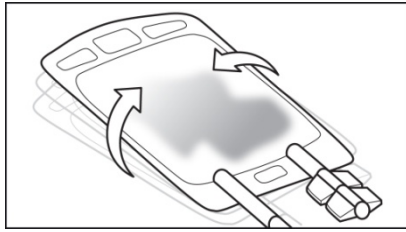
用一个注射器和一个针头吸取伊曲康唑注射液安瓿中的全部溶液。



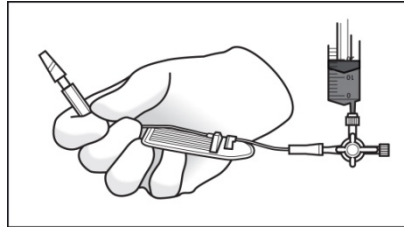
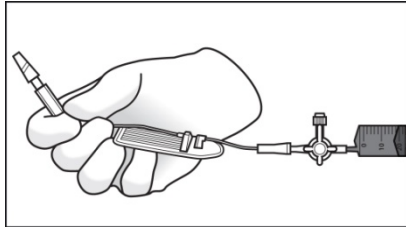
将针头穿透氯化钠输液袋上可重新密封的接口以避免针头接触接口的内壁。



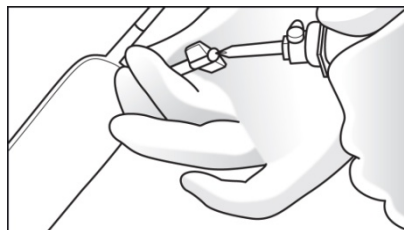
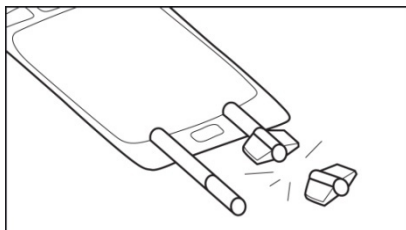
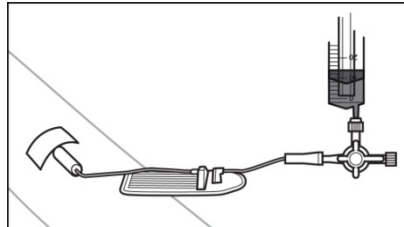
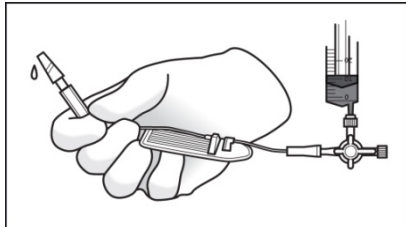
缓慢地将注射器内溶液一次性全部注入氯化钠输液袋（至 60 秒）。



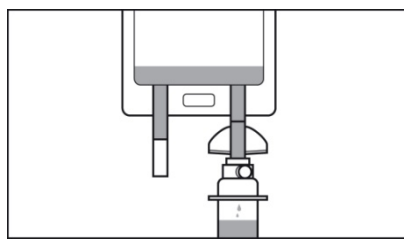
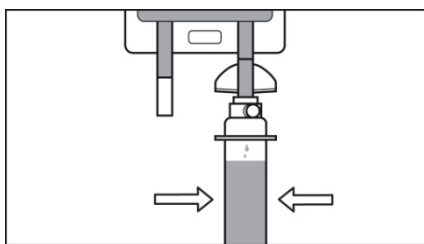
将注射器内液体全部注入后，轻轻混合输液袋内液体直到溶液澄清。



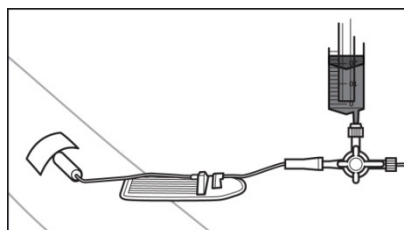
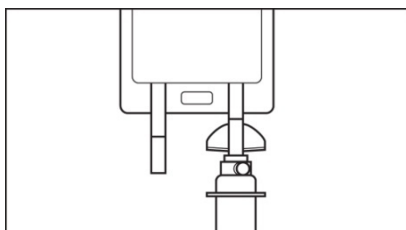
静滴前用 0.9% 无菌氯化钠溶液冲洗延长管及其所带的管内过滤器和留置静脉导管。



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。