核准日期：2013年06月03日　　MK-5592-RQN00002167-CN
修改日期：2013年07月18日；2014年10月18日；2015年02月03日；2017年06月09日；
2018年01月14日；2018年02月26日；2019年10月24日；2020年08月31日；
2021年07月22日；2021年09月08日；2022年10月21日；2022年11月18日；
2023年08月01日

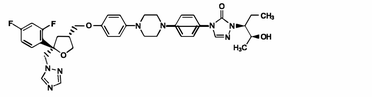
泊沙康唑口服混悬液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】
通用名称：泊沙康唑口服混悬液
商品名称：诺利飞®（Noxafil®）
英文名称：Posaconazole Oral Suspension
汉语拼音：Boshakangzuo Koufuhunxuanye

【成分】
本品主要成份：泊沙康唑。本品化学名称：4-[4-[4-[4-[[(3R,5R)-5-(2,4-二氟苯基)四氟化-5-(1H-1,2,4-三唑-1-甲基)-3-呋喃]甲氧基]苯基]-1-哌嗪基]苯基]-2-[(1S,2S)-1-乙基-2-羟丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

化学结构式：



分子式：$C_{37}H_{42}F_2N_8O_4$
分子量：700.8
辅料：人造橙桔味纯净水、枸橼酸一水物、丙三醇、液体葡萄糖、聚山梨醇酯80、西甲硅油、苯甲酸钠（E211）、枸橼酸钠二水物、二氧化铁（E171）、黄原胶

【性状】白色混悬液，可观察到透明至不透明白色半固体颗粒。

【适应症】
1、预防侵袭性曲霉菌和念珠菌感染
本品适用于13岁和13岁以上因重度免疫缺陷而导致这些感染风险增加的患者，例如接受造血干细胞移植（HSCT）后发生移植物抗宿主病（GVHD）的患者或化疗导致长时间中性粒细胞减少症的血液系统恶性肿瘤患者。
2、治疗口咽念珠病，包括伊曲康唑和/或氟康唑难治性口咽念珠菌病
本品适用于治疗口咽念珠菌病，包括伊曲康唑和/或氟康唑难治性口咽念珠菌病。

【禁忌】40mg/ml

【用法用量】
1、泊沙康唑口服混悬液的剂量和用法
本品的剂量和用法见表1。

表1：本品的剂量和用法

适应症	剂量和治疗持续时间
预防侵袭性曲霉菌和念珠菌感染	200 mg（5 ml），每日3次。疗程根据中性粒细胞减少症或免疫抑制的恢复程度而定。
口咽念珠菌病	负荷剂量：第1天100 mg（2.5 ml），每日2次。维持剂量：100 mg（2.5 ml），每日1次，为期13天。
伊曲康唑和/或氟康唑难治性口咽念珠菌病	400 mg（10 ml），每日2次。疗程根据患者基础疾病的严重程度和临床应答而定。

2、泊沙康唑口服混悬液的重要用法须知
本品置于4盎司（123 ml）琥珀色玻璃瓶内，带防儿童开启封盖（NDC 0085-1328-01），内含105 ml混悬液（每ml含40 mg泊沙康唑）。
- 由于泊沙康唑肠溶片和口服混悬液的用药剂量不同，两个剂型不可互换使用。应遵循泊沙康唑肠溶片和泊沙康唑口服混悬液的特定用法用量说明进行处方。
- 使用前请充分摇瓶本品，用提供的量匙（图1）给药。

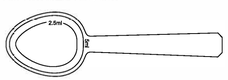


图1：提供了量匙，标有2.5 ml和5 ml刻度。

- 每次给药后和储存前用水清洗量匙。
- 必须在进餐期间或进餐后立即（20分钟内）服用本品，以增加泊沙康唑口服混悬液的吸收，优化血药浓度。
- 对于无法正常进餐的患者，应采用泊沙康唑肠溶片代替泊沙康唑口服混悬液。泊沙康唑肠溶片应读仅用于预防性用药适应症。在禁食条件下，泊沙康唑肠溶片能够比泊沙康唑口服混悬液提供更高的血浆药物暴露剂量。对于无法正常进餐以及无法选用泊沙康唑肠溶片的患者，可以伴随营养液或碳酸饮料（如：姜汁汽水）服用泊沙康唑口服混悬液。
- 对于无法正常进餐或不能耐受口服营养液或碳酸饮料以及无法选用泊沙康唑肠溶片的患者，考虑采用其他抗真菌治疗或对患者出现的突破性真菌感染进行密切监测。
- 在出现重度腹泻或呕吐的患者中，必须对突破性真菌感染进行密切监测。
- 通常应避免可导致泊沙康唑血浆浓度降低的联合用药，除非获益超过风险。如果需要使用这类药物，必须对患者出现的突破性真菌感染进行密切监测。

3、肾功能不全患者的剂量调整
肾功能不全对于泊沙康唑口服混悬液的药代动力学不存在显著的影响。因此，在轻度至重度肾功能受损患者中，不需要进行剂量调整。

单次服用400 mg口服混悬液后，轻度（CLcr：50 ～ 80 ml/min/1.73m^2，n = 6）和中度（CLcr：20 ～ 49 ml/min/1.73m^2，n = 6）肾功能不全对于泊沙康唑的药代动力学不存在显著的影响。因此，在轻度至中度肾功能不全患者中，不需要进行剂量调整。在重度肾功能不全患者（CLcr：< 20 ml/min/1.73m^2）中，平均血浆暴露水平（AUC）与肾功能正常的患者（CLcr：> 80 ml/min/1.73m^2）相似；然而与其它肾功能不全组（变异系数< 40%）相比，重度肾功能不全患者中，AUC估计值范围存在较高的变异性（变异系数= 96%）。由于暴露水平存在变异性，必须对重度肾功能不全患者出现的突破性真菌感染进行密切监测。

4、肝功能不全
在轻度（Child-Pugh A级，N = 6）、中度（Child-Pugh B级，N = 6）和重度（Child-Pugh C级，N = 6）肝功能不全患者中，单次口服泊沙康唑400 mg后，平均AUC与肝功能正常的受试者（N = 18）相比分别升高43%、27%和21%。与肝功能正常的受试者相比，在轻度、中度和重度肝功能不全患者中，平均Cmax分别升高1%、升高40%和降低34%。与肝功能正常的受试者相比，在轻度、中度和重度肝功能不全患者中，平均表观口服清除率（CL/F）分别下降18%、36%和28%。在肝功能正常的受试者以及轻度、中度和重度肝功能不全患者中，消除半衰期（t½）分别为27小时、39小时、27小时和43小时。

轻轻度至重度肝功能不全（Child-Pugh A、B和C级）患者中，不建议对本品进行剂量调整见【注意事项】。

5、性别
在男性和女性中，泊沙康唑的药代动力学相似。不管要根据性别对本品进行剂量调整。

6、人种
泊沙康唑的药代动力学性质不受人种的显著影响。不需要根据人种对本品进行剂量调整。

【不良反应】
1、严重不良反应和其他重要不良反应
下列严重不良反应和其他重要不良反应在本说明书的其他章节进行详细讨论：
1）过敏反应。
2）心律失常和QT间期延长。
3）肝毒性。

2、临床试验经验
因为临床试验在各种不同条件下开展，不能将本品临床试验中的不良反应率与其他药物临床试验的结果进行直接比较，并且不能代表临床实践中的实际发生率。
在临床试验的1844名患者中对泊沙康唑治疗的安全性进行了评估。其中包括参加开放性对照预防研究的605名患者、参加活性对照口咽念珠菌病研究的557名患者、参加难治性口咽念珠菌病研究的239名患者，以及参加其他适应症研究的443名患者。这反映了不同的人群，包括免疫功能受损患者，如恶性血液病、化疗后中性粒细胞减少、造血干细胞移植后移植物抗宿主反应和HIV感染，以及非中性粒细胞减少患者。该患者人群中71%为男性，平均年龄为42岁（范围为8 – 84岁，6%的患者≥ 65岁，1%的患者< 18岁），64%为白人，16%为西班牙裔，36%非白人人种（包括14%的黑人）。171名患者接受了≥ 6个月的泊沙康唑治疗，其中58名患者接受了≥ 12个月的泊沙康唑治疗。表2显示了泊沙康唑预防研究中发生率大于 10%的治疗中出现的不良反应。表3显示了口咽念珠菌病（OPC）/难治性口咽念珠菌病（rOPC）研究中发生率至少为10%的治疗中出现的不良反应。

血霉素和念珠菌的预防：
在2项随机、比较性预防研究中（泊沙康唑口服混悬液研究1和研究2），在重度免疫功能受损患者中，将泊沙康唑口服混悬液200 mg，每日3次方案与氟康唑400 mg，每日1次或伊曲康唑200 mg，每日2次方案的安全性进行了比较。

预防性床研究中最频繁报告的不良反应（> 30%）包括发热、腹泻和恶心。

预防性床研究中最常导致停止泊沙康唑治疗的不良反应与胃肠病症相关，具体而言包括恶心（2%）、呕吐（2%）和肝酶水平升高（2%）。

表2：泊沙康唑口服混悬液研究1和研究2。报告治疗中出现的不良反应的随机化受试者数量（%）；
泊沙康唑或氟康唑治疗组之发生频率至少为10%（汇总预防安全性分析）

器官系统分类疾病	泊沙康唑	氟康唑	伊曲康唑
	（n = 605）	（n = 539）	（n = 58）
报告任何不良反应的受试者	595（98）	531（99）	58（100）
全身－全身疾病			
发热	274（45）	254（47）	32（55）
头痛	171（28）	141（26）	23（40）
寒颤	122（20）	87（16）	17（29）
疲劳	101（17）	98（18）	5（9）
腿部水肿	93（15）	67（12）	11（19）
厌食	92（15）	94（17）	16（28）
头晕	64（11）	56（10）	5（9）
水肿	54（9）	68（13）	8（14）
无力	51（8）	52（10）	2（3）
普通心血管疾病			
高血压	108（18）	88（16）	3（5）
低血压	83（14）	79（15）	10（17）
血液和淋巴系统疾病			
贫血	149（25）	124（23）	16（28）
中性粒细胞减少症	141（23）	122（23）	23（40）
发热性中性粒细胞减少症	118（20）	85（16）	23（40）
生殖系统和乳房疾病			
阴道出血*	24（10）	20（9）	3（12）
胃肠道系统疾病			
腹泻	258（42）	212（39）	35（60）
恶心	232（38）	198（37）	30（52）
呕吐	174（29）	173（32）	24（41）
腹痛	161（27）	147（27）	21（36）
便秘	126（21）	94（17）	10（17）
消化不良	61（10）	50（9）	6（10）
心率和节律性疾病			
心动过速	72（12）	75（14）	3（5）
感染性疾病			
咽炎	71（12）	60（11）	12（21）
肝脏和胆道系统疾病			
胆红素血症	59（10）	51（9）	11（19）
代谢性和营养性疾病			
低钾血症	181（30）	142（26）	30（52）
低镁血症	110（18）	84（16）	11（19）
高血糖症	68（11）	76（14）	2（3）
低钙血症	56（9）	55（10）	5（9）
肌肉骨骼系统疾病			
肌肉骨骼疼痛	95（16）	82（15）	9（16）
关节痛	89（11）	67（12）	5（9）
背痛	63（10）	66（12）	4（7）
血小板、出血和凝血障碍			
血小板减少症	175（29）	146（27）	20（34）
瘀点	84（11）	54（10）	9（16）
精神疾病			
失眠	103（17）	92（17）	11（19）
呼吸系统疾病			
咳嗽	146（24）	130（24）	14（24）
呼吸困难	121（20）	116（22）	15（26）
鼻出	82（14）	73（14）	12（21）
皮肤和皮下组织疾病			
皮疹	113（19）	96（18）	25（43）
瘙痒	69（11）	82（12）	11（19）

* 根据男性/女性患者人数计算性别特异性不良事件的百分比。

发生口咽念珠菌病和HIV感染受试者：
在2项关于口咽念珠菌病的随机、对照研究中，对557名HIV感染患者接受泊沙康唑口服混悬液≤ 400 mg，每日1次的安全性与282名HIV感染患者接受氟康唑100 mg，每日1次的安全性进行了比较。

另用239名出现难治性口咽念珠菌病的HIV感染患者在2项关于难治性口咽念珠菌病（rOPC）的非比较性临床试验中接受了泊沙康唑口服混悬液治疗。在这些受试者中，149名接受每日800 mg剂量治疗，其余受试者接受剂量≤ 400 mg，每日1次治疗。

在OPC/rOPC研究中，最常见的不良反应包括发热、腹泻、恶心、头痛、呕吐和咳嗽。

在对照OPC三品研究中，最常导致停止泊沙康唑治疗的不良反应包括呼吸功能不全（1%）和肺炎（1%）。在难治性OPC三品研究中，最常导致停止泊沙康唑治疗的不良反应包括AIDS（7%）和呼吸功能不全（3%）。

表3：泊沙康唑口服混悬液的OPC研究中发生频率至少为10%的治疗中出现的不良反应（治疗人群）

器官系统分类疾病	受试者人数（%）		
	对照 OPC汇总		难治 OPC汇总
	泊沙康唑	氟康唑	泊沙康唑
	n = 557	n = 262	n = 239
报告任何不良事件的受试者*	356（64）	175（67）	221（92）
全身－全身疾病			
发热	34（6）	22（8）	82（34）
头痛	44（8）	23（9）	47（20）
厌食	10（2）	4（2）	46（19）
疲劳	18（3）	12（5）	31（13）
虚弱	9（2）	5（2）	31（13）
寒颤	2（< 1）	4（2）	29（12）
疼痛	4（1）	2（1）	27（11）
血液和淋巴系统疾病			
中性粒细胞减少症	21（4）	8（3）	39（16）
贫血	11（2）	5（2）	34（14）
胃肠道系统疾病			
腹泻	58（10）	34（13）	70（29）
恶心	48（9）	30（11）	70（29）
呕吐	37（7）	18（7）	67（28）
腹痛	27（5）	17（6）	43（18）
感染性疾病			
口腔念珠菌病	3（1）	1（< 1）	28（12）
单纯性疱疹	16（3）	8（3）	26（11）
肺炎	17（3）	6（2）	25（10）
代谢性和营养性疾病			
体重减轻	4（1）	2（1）	33（14）
脱水	4（1）	7（3）	27（11）
精神疾病			
失眠	8（1）	3（1）	39（16）
呼吸系统疾病			
咳嗽	18（3）	11（4）	60（25）
呼吸困难	8（1）	8（3）	28（12）
皮肤和皮下组织疾病			
皮疹	15（3）	10（4）	36（15）
出汗增多	13（2）	5（2）	23（10）

OPC = 口咽念珠菌病；
*在研究期间至少报告1例治疗中出现的不良事件的受试者人数，不考虑与治疗的关系。受试者可能报告1例以上的不良事件。

在难治性口咽念珠菌病患者汇总中，不良反应更为常见。在这些非艾滋期HIV感染的高度免疫缺陷患者中，严重不良反应（SARs）发生率为55%（132/239）。最常见的严重不良反应为发热（13%）和中性粒细胞减少症（10%）。

较不常见的不良反应：下方列出了在预防适应症的试验、OPC/rOPC或其他泊沙康唑试验中报告不良反应发生率<5%的有临床意义的不良反应。

- 血液和淋巴系统：难血性尿毒性综合征、血栓形成性血小板减少性紫癜、中性白细胞减少加重。
- 内分泌系统：肾上腺功能不全。
- 神经系统：感觉异常。
- 免疫系统：过敏反应。
- 心脏：实端扭转型室性心动过速。
- 血管：肺栓塞。
- 胃肠系统：胰腺炎
- 肝胆系统：胆红素血症、肝酶水平升高、肝功能异常、肝炎肝肿大、黄疸、AST水平升高、ALT水平升高。
- 代谢和营养：低钾血症。
- 血小板、出血和凝血：血小板减少症。
- 肾脏和泌尿系统：急性肾衰竭。

临床实验室检查值：
在健康志愿者和患者中，肝功能检查参数值升高与泊沙康唑血浆浓度升高无关。
在预防研究中，肝功能检查结果从基线期的通用毒性标准（CTC）0、1或2度变为研究期间的3或4度的患者人数可参见表4。

表4：泊沙康唑口服混悬液研究1和研究2，肝功能检查结果从基线期的CTC 0、1或2度变为3或4度

发生变化的患者人数（%）*		
泊沙康唑口服混悬液研究1		
实验室参数	泊沙康唑（n = 301）	氟康唑（n = 299）
天门冬氨酸氨基转移酶（AST）	11/266（4）	13/266（5）
丙氨酸氨基转移酶（ALT）	47/271（17）	39/272（14）
胆红素	24/271（9）	20/275（7）
碱性磷酸酶	9/271（3）	8/271（3）
泊沙康唑口服混悬液研究2		
实验室参数	泊沙康唑（n = 304）	氟康唑/伊曲康唑（n = 298）
天门冬氨酸氨基转移酶（AST）	9/286（3）	5/280（2）
丙氨酸氨基转移酶（ALT）	18/289（6）	13/284（5）
胆红素	20/290（7）	25/295（9）
碱性磷酸酶	4/281（1）	1/276（< 1）

*从基线期的0至2度变为研究期间的3或4度。这些数据表示为X/Y形式，其中X表示满足所示标准的患者人数，而Y表示具有基线期观察和至少1次基线后观察结果的患者人数。
CTC = 通用毒性标准；AST = 天冬氨酸氨基转移酶；ALT = 丙氨酸氨基转移酶。

在研究期的任何时间出现临床显著的肝功能检查（LFT）异常的口咽念珠菌病患者人数可参见表5（部分患者在开始研究药物治疗前已出现肝功能检查异常）。

表5：临床显著的实验室检查异常，不考虑基线值

实验室检查	对照		难治
	泊沙康唑	氟康唑	泊沙康唑
	n = 557	n = 262	n = 239
ALT > 3.0倍正常值上限	16/537（3）	13/254（5）	25/226（11）
AST > 3.0 倍正常值上限	33/537（6）	26/254（10）	39/223（17）
总胆红素 > 1.5倍正常值上限	15/536（3）	5/254（2）	9/197（5）
碱性磷酸酶 > 3.0倍正常值上限	17/535（3）	15/253（6）	24/190（13）

ALT = 丙氨酸氨基转移酶；AST = 天门冬氨酸氨基转移酶。

3、上市后经验
在上市后使用泊沙康唑期间发现了以下不良反应，因为这些不良反应是由不确定规模的人群自愿报告的，所以尚不能可靠地估计其发生频率。

内分泌紊乱：依性腺回厮增多症。

【禁忌】
1、过敏反应
对泊沙康唑、本品的任何成分或其他唑类抗真菌药过敏者禁用本品。

2、与西罗莫司联用
禁止本品与西罗莫司联合使用。本品与西罗莫司联合用药可导致西罗莫司血液浓度的升高9倍，从而会导致西罗莫司中毒。

3、与CYP3A4底物联合用药可导致QT间期延长
禁止本品与CYP3A4底唑联合使用，因为联合使用会导致QT间期延长。本品与CYP3A4底物特非那定、阿司咪唑、西沙必利、匹莫齐特和奎尼丁联合用药可导致上述药品的血浆浓度升高，从而导致QTc间期延长和罕见的尖端扭转型室性心动过速。

4、主要通过CYP3A4代谢的HMG-CoA还原酶抑制剂
禁止本品与主要通过CYP3A4代谢的HMG-CoA还原酶抑制剂联合使用，例如：阿托伐他汀、洛伐他汀和辛伐他汀。由于联合使用后这些药物的血药浓度会增加，从而会导致横纹肌溶解。

5、与麦角生物碱联用
泊沙康唑会导致麦角生物碱（麦角胺和双氢麦角胺）血浆浓度升高，可能导致麦角中毒。

6、与维奈克拉联用
禁止慢性髓巴细胞白血病（CLL）或小淋巴细胞型淋巴瘤（SLL）患者在维奈克拉初始给药和剂量递增期间合并给予泊沙康唑治疗，这可能增加肿瘤溶解综合征的风险（参见【注意事项】和【药物相互作用】）。

【注意事项】
1、与神经钙蛋白抑制剂的药物相互作用
本品与环孢素或他克莫司联合用药可导致这些神经钙蛋白抑制剂的全血浓度谷值升高。临床疗效研究中，对环孢素或他克莫司浓度升高患者已有肾毒性和脑白质病（包括死亡病例）报告。在泊沙康唑治疗期间和停止治疗后应谨慎监测环孢素或他克莫司的全血浓度谷值，并且必要此调整环孢素或他克莫司的剂量。

2、心律失常和QT间期延长
某些唑类药物，包括泊沙康唑在内会导致心电图QT间期延长。另外，使用泊沙康唑的患者已有实端扭转型室性心动过速病例报告。
健康志愿者中的多重时间匹配心电图分析结果显示QTc间期平均值没有任何升高。在基线和稳态时，记录了接受泊沙康唑口服混悬液400 mg，每日2次，伴随高脂肪膳食的173名健康男性和女性志愿者（年龄为18 – 85岁）在12小时内采集的多重时间匹配心电图。在该汇总分析中，按推荐临床剂量给药后，QTc间期（Fridericia）平均值相对于基线的变化为–5 msec。在给予安慰剂的少数受试者（n=16）中也发现QTc（F）间期减低（–3 msec）。安慰剂调整后的最大QTc（F）间期平均值相对于基线的变化<0 msec（–8 msec）。接受泊沙康唑的健康受试者没有出现QTc（F）间期≥500 msec或QTc（F）间期与基线相比升高≥60 msec。
本品不得与属于CYP3A4底物和已知可延长QTc间期的药品联合使用。
可能发生药物性心律失常状况的患者中，必须慎用本品。例如：
- 先天性或获得性QTc间期延长
- 心肌病，尤其是心力衰竭
- 窦性心动过缓
- 已出现症状性心律失常
- 联合使用已知可导致QTc间期延长的药品（除了在禁忌中提到的药物）。

电解质紊乱，在给予泊沙康唑治疗前和治疗过程中，必要时应对电解质紊乱，特别是钾离子、镁离子或钙离子水平进行监测和纠正。
泊沙康唑是CYP3A4抑制剂，在其它通过CYP3A4代谢的药品治疗期间，只能在特殊情况下使用（参见药物相互作用）。

3、肝毒性
在临床试验中，出现了肝损不良反应（例如轻度至中度丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）、碱性磷酸酶、总胆红素水平升高和/或临床肝炎）。肝功能检查参数升高通常会伴止治疗时可逆转，在某些情况下，在未暂停药物治疗时，这些试验结果可恢复正常。患者严重基础疾病（例如血液系统恶性肿瘤）的患者在泊沙康唑治疗期间出现更重度的肝损不良反应，包括胆汁淤积性肝功能衰竭，甚至死亡。这些重度肝损不良反应主要见于一项临床试验中接受泊沙康唑口服混悬液每日800 mg（400 mg，每日2次或200 mg，每日4次）治疗的受试者。
在开始泊沙康唑治疗和治疗期间，必须对肝功能检查进行评估。对于泊沙康唑治疗出现肝功能检查异常的患者，必须对这些重度的肝损伤进行监测。患者管理必须包括肝功能实验室评估（尤其是肝功能检查和胆红素）。如果临床征象和症状符合肝病，并且与泊沙康唑相关，必须停止泊沙康唑治疗。

4、与呕达唑合联用
本品与呕达唑合联合用药会导致呕达唑仑血浆浓度的升高5倍。而呕达唑仑血浆浓度升高则会增强并且延长催眠和镇静作用。必须密切监测治疗患者是否发生呕达唑仑血浆浓度过高导致的不良反应，并且必须备有苯二氮卓受体拮抗剂用于逆转这些反应。

5、长春新碱毒性
神经毒性和其他严重不良反应与长春新碱和唑类抗真菌药，包括泊沙康唑的联合使用相关，包括癫痫发作、周围神经病变、抗利尿激素分泌不当综合征和麻痹性肠梗阻。使用长春生物碱，包括长春新碱的患者在无其他抗真菌治疗可选择时，可保留唑类抗真菌药，包括泊沙康唑的治疗。

6、维奈克拉毒性
强效CYP3A4抑制剂（包括泊沙康唑）与维奈克拉合并给药可能增加维奈克拉毒性，存在肿瘤溶解综合征（TLS）、中性粒细胞减少症和严重感染的风险。禁止CLL/SLL患者在维奈克拉初始给药和剂量递增期间合并给予泊沙康唑（参见【禁忌】）。关于CLL/SLL患者在每日稳定剂量给药期的安全性监测和剂量降低，参见维奈克拉说明书。
对于血性粒细胞白血病（AML）患者，建议在泊沙康唑与维奈克拉合并给药时降低剂量并进行安全性监测（参见【药物相互作用】）。给药说明参见维奈克拉说明书。

7、其他
过敏反应
尚无泊沙康唑与其它唑类抗真菌药物有交叉过敏的相关信息。在对其它唑类药物过敏的患者使用泊沙康唑时，应注意观察过敏情况。

胃肠动能紊乱
有关重度胃肠动能紊乱（如重度腹泻）患者中的药代动力学数据有限。在重度腹泻或呕吐患者中，必须对突破性真菌感染进行密切监测。

利福霉素抗真菌药物（利福平、利福布汀）、特定的抗恍原剂（苯妥英、卡马西平、苯巴比妥、扑米酮）、依法韦仑和西硫替丁
在联合治疗期间，泊沙康唑的浓度可显著下降；因此，除非对患者的益处超过风险，否则必须避免联合使用泊沙康唑。

辅料
每5 ml该药品混悬液大约含1.75 g葡萄糖。葡萄糖-半乳糖吸收障碍患者不得接受这类药物治疗。

对驾驶和操作机器能力的影响
由于已经报告过的泊沙康唑的某些不良反应（如头晕、嗜睡等）潜在可能影响驾驶/操作机器的能力，如需驾驶或操作机器应慎用本品。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
妊娠：尚未在妊娠女性中开展充分且对照良好的研究。除非潜在获益超过对胎儿的潜在风险，否则孕妇不得使用本品。
在大鼠中，剂量≥ 27 mg/kg（根据健康志愿者中的稳态血浆浓度，暴露水平为400 mg，口服混悬液每日2次给药方案的≥ 1.4倍）的泊沙康唑可导致骨骼畸形（腐骨膜形和肋骨缺失。在大鼠中，未观察到骨骼畸形的剂量（无效应剂量）为9 mg/kg，其暴露水平为400 mg，口服混悬液每日2次给药方案的0.7倍。在家兔中，最大剂量80 mg/kg下未观察到任何畸形。在家兔中，无效应剂量为20 mg/kg，而大鼠暴露40 mg/kg和80 mg/kg可导致吸收胎增加，这些剂量产生的暴露水平分别为400 mg口服混悬液每日2次给药方案的2.9倍和5.2倍。在家兔中，80 mg/kg剂量下可观察到雌性动物体重增量减少和窝仔数减少。

哺乳期妇女
泊沙康唑可排泄至哺乳大鼠的乳汁中。尚未知本品是否会排泄至人乳汁中。因为本品在哺乳期婴儿中存在发生严重不良反应的潜在可能，应该考虑药物对于母亲的重要性做出是停止哺乳还是停止药物治疗的决定。

生育力
最大剂量180 mg/kg（根据健康志愿受试者中的稳态血浆浓度，暴露水平为400 mg，每日2次给药方案的1.7倍）或45 mg/kg（暴露水平为400mg，每日2次给药方案的2.2倍）的泊沙康唑分别对于雄性大鼠或雌性大鼠的生育力不存在任何影响。尚没有评估泊沙康唑对人类生育力的影响的临床经验。

【儿童用药】
在13 – 17岁年龄组中证实了泊沙康唑口服混悬液的安全性和有效性。充分并且良好对照的成人研究为泊沙康唑在这些人群中的使用提供了依证。尚未确定泊沙康唑在13岁以下（从出生至12岁）儿童患者中的安全性和有效性。
共有12名13至17岁的患者接受泊沙康唑口服混悬液每日600 mg（200 mg，每日三次）剂量，以预防侵袭性真菌感染。这些小于18岁的患者中的安全性与成人相似。根据10名儿童患者中的药代动力学数据，这些患者和成人（≥18岁）中的稳态血浆唑浓度（Cavg）平均值相似。在涉及另一项适应症的研究中，共有136名11个月至小于18岁的中性粒细胞减少的患者接受泊沙康唑口服混悬液的治疗，约50%患者（而非预先设定的90%患者）达到了目标稳态泊沙康唑浓度（Cavg）暴露在500ng/ml和小于2500ng/mL之间。

【老年用药】
在预防性临床试验中随机接受泊沙康唑口服混悬液治疗的605名患者中，63名（10%）患者的年龄≥ 65岁。此外，在另一项适应症中接受≥每日800 mg泊沙康唑治疗的48名患者的年龄≥ 65岁。在老年患者和年轻患者之间，泊沙康唑的安全性不存在总体差异。
在年轻和老年（≥ 65岁）受试者中，泊沙康唑口服混悬液的药代动力学相似。在老年患者中，不需要根据年龄对本品进行剂量调整。

在临床试验期间，在老年和年轻受试者中的药代动力学和安全性没有总体差异，但不能排除某些老年人的敏感性更大。

【药物相互作用】
泊沙康唑主要通过UDP葡糖苷酸化进行代谢，并且是p糖蛋白（P-gp）泵出作用的底物。因此，这些清除途径的抑制剂或诱导剂可对泊沙康唑的血浆浓度产生影响。除非对于患者的益处超过风险，泊沙康唑一般应该避免与可调降低泊沙康唑血浆浓度的药物同时给药。如果必须给与此类药物，应该严密监控患者发生突破性真菌感染。
泊沙康唑是CYP3A4的紧效抑制剂。因此泊沙康唑可以增加主要通过CYP3A4代谢的药物的血浆浓度。

1、通过CYP3A4代谢的免疫抑制剂
西罗莫司：健康受试者中，口服泊沙康唑重复剂量给药（每日2次口服混悬液400 mg，持续16天），西罗莫司（2mg单剂量）的Cmax和AUC分别平均增加6.7倍和8.9倍。当服用西罗莫司的患者开始泊沙康唑治疗，应该减少西罗莫司的剂量（例如：减少至当前剂量的1/10），并频繁监测西罗莫司全血谷浓度。开始给药之前、同时服用期间和泊沙康唑治疗终止时应进行西罗莫司浓度监测，并相应地调整西罗莫司剂量。
他克莫司：泊沙康唑可导致他克莫司（0.05 mg/kg单剂量）的Cmax和AUC值分别显著增加121%和358%。在开始泊沙康唑治疗时，将他克莫司的剂量减至初始剂量的约三分之一。在泊沙康唑治疗期间和停止治疗后应谨慎监测他克莫司的全血浓度谷值，并且依据此调整他克莫司的剂量。
环孢霉素：在开始泊沙康唑治疗后，泊沙康唑口服混悬液200mg每日1次可导致心脏移植患者的环孢霉素全血浓度升高。建议在开始泊沙康唑治疗时，将环孢霉素的剂量减至初始剂量的约四分之三。在泊沙康唑治疗期间和停止治疗后应谨慎监测环孢霉素的全血浓度谷值，并且依据此调整环孢霉素的剂量。

2、CYP3A4底物
泊沙康唑与CYP3A4底物，如匹莫齐特和奎尼丁联合用药可导致上述药品的血浆浓度升高，从而导致QTc间期延长和尖端扭转型室性心动过速。因此，禁止泊沙康唑与这些药物联用。

3、通过CYP3A4代谢的HMG-CoA还原酶抑制剂（他汀类药物）
口服泊沙康唑重复剂量给药（每日1次口服混悬液50、100、200 mg，连续13天）辛伐他汀（40mg单剂量）的Cmax和AUC平均分别增加7.4至11.4倍和5.7至10.6倍。增加血浆中HMG-CoA还原酶抑制剂浓度可能伴随横纹肌溶解症。禁止泊沙康唑与主要通过CYP3A4代谢的HMG-CoA还原酶抑制剂同时服用。

4、麦角生物碱
大多数麦角生物碱都是CYP3A4底物。泊沙康唑会导致麦角生物碱（麦角胺和双氢麦角胺）血浆浓度升高，可能导致麦角中毒。因此，禁止泊沙康唑与麦角生物碱联用。

5、通过CYP3A4代谢的苯二氮卓类药物
泊沙康唑与咪达唑仑联合用药会导致咪达唑仑血浆浓度约升高5倍。口服泊沙康唑重复剂量给药（每日2次口服混悬液200 mg，持续7天）分别增加静脉给药时咪达唑仑（0.4mg单剂量）Cmax和AUC的平均1.3倍和4.6倍。每日2次服用泊沙康唑口服混悬液400 mg，持续7天，分别增加静脉给药时咪达唑仑Cmax和AUC的约1.6倍和6.2倍。泊沙康唑2次剂量分别增加口服咪达唑仑（2mg口服单剂量）Cmax和AUC的2.2倍和4.3倍。另外，同时服用用口服泊沙康唑（200mg或400mg口服混悬液）可导致咪达唑仑的平均稀末半衰期从约3-4小时延长至8-10小时。而咪达唑仑血浆浓度升高则会增强并且延长催眠和镇静作用。
泊沙康唑与其他通过CYP3A4代谢的苯二氮卓类药物（例如，阿普唑仑、三唑仑）联合用药会导致这些苯二氮卓类药物血浆浓度升高。必须密切监测治疗患者是否发生由于通过CYP3A4代谢的苯二氮卓类药物血浆浓度过高导致的不良反应，并且必须备有苯二氮卓受体拮抗剂用于逆转这些反应。与泊沙康唑同时服用期间建议考虑调整通过CYP3A4代谢的苯二氮卓类药物的剂量。

6、抗HIV药物
因为HIV蛋白酶抑制剂为CYP3A4底物，预计泊沙康唑将提高这些抗逆转录病毒试剂的血浆水平。健康受试者中，口服泊沙康唑重复剂量给药（每日2次口服混悬液400 mg，连续7天）分别平均增加阿扎那韦（每日1次300 mg，连续7天）的Cmax和AUC达6倍和3.7倍。健康受试者中，当服用利托那韦（每日1次300 mg阿扎那韦与100 mg利托那韦，连续7天）作为辅助疗程时，口服泊沙康唑重复给药（每日2次口服混悬液400 mg，连续7天）分别较小程度平均增加阿扎那韦Cmax和AUC1.5倍和2.5倍。与泊沙康唑同时服用期间，建议频繁监测与抗逆转录病毒试剂（CYP3A4酶作用物）相关的不良事件和毒性。
依法韦仑：依法韦仑可诱导UDP-葡糖苷酶，并且显著降低泊沙康唑血浆浓度。400 mg每日1次可分别降低泊沙康唑Cmax和AUC的45%和50%。除非获益超过风险，否则推荐避免依法韦仑与泊沙康唑联用。
利托那韦和阿扎那韦：利托那韦和阿扎那韦通过CYP3A4代谢，而泊沙康唑会导致这些药物的血浆浓度升高。在与泊沙康唑联合使用期间，应该频繁监测不良反应和毒性，并且对利托那韦和阿扎那韦进行剂量调整。
福沙那韦：合并使用福沙那韦与泊沙康唑可能导致泊沙康唑血浆浓度降低。如果资时可服用，建议密切监测突破性真菌感染。福沙那韦（700 mg每日2次，连续10天）重复给药分别降低了泊沙康唑（第1天口服混悬液每日1次200 mg，第二天口服混悬液每日2次200 mg，然后连续8天口服混悬液每日2次400 mg）Cmax和AUC的21%和23%。

7、利福布汀
利福布汀可诱导UDP-葡糖苷酶。利福布汀300mg每日1次可分别降低泊沙康唑Cmax和AUC的43%和49%。利福布汀也通过CYP3A4代谢。因此，利福布汀与泊沙康唑联合用药会导致利福布汀Cmax和AUC分别升高31%和72%。除非对患者的获益超过风险，否则应避免泊沙康唑与利福布汀联用。然而，如果需要联合用药，由于利福布汀血浆浓度会升高，推荐对突破性真菌感染进行密切监测，并且频繁监测全血计数和不良反应（例如，葡萄膜炎、白细胞减少症）。

8、苯妥英
苯妥英可诱导UDP-葡糖苷酶，苯妥英200mg每日1次分别降低泊沙康唑Cmax和AUC的41%和50%。苯妥英也通过CYP3A4代谢。因

第1项研究（口服混悬液研究1）是在出现移植物抗宿主病（GVHD）的同种异体造血干细胞移植（HSCT）受体中比较泊沙康唑口服混悬液（200 mg，每日3次）与氟康唑胶囊（400 mg，每日1次）预防侵袭性真菌感染的随机化、双盲临床试验。使用复合终点，包括经过确证/很可疑的侵袭性真菌感染、死亡或使用全身抗真菌治疗对预防有效性进行评估（患者可能满足1个以上的标准）。研究1在研究治疗结束后7天以及随机分组后16周对所有患者进行评估。在2个治疗组之间，平均治疗持续时间相似（泊沙康唑和氟康唑治疗组分别为80天和77天）。**表6**中显示了口服混悬液研究1的结果。

表6：在所有接受随机分组的造血干细胞移植（HSCT）和移植物抗宿主病（GVHD）患者中进行的关于预防侵袭性真菌感染的设盲临床研究的结果：口服混悬液研究1

	泊沙康唑 n = 301	氟康唑 n = 299
治疗结束后7天		
临床失败*	50（17%）	55（18%）
失败原因：		
经过确证/可疑的侵袭性真菌感染	7（2%）	22（7%）
（曲霉菌）	3（1%）	17（6%）
（念珠菌）	1（<1%）	3（1%）
（其它）	3（1%）	2（1%）
所有死亡	22（7%）	24（8%）
死亡前经过确证/可疑的真菌感染	2（<1%）	6（2%）
SAF†	27（9%）	25（8%）
直至第16周		
临床失败*‡	99（33%）	110（37%）
失败原因：		
经过确证/可疑的侵袭性真菌感染	16（5%）	27（9%）
（曲霉菌）	7（2%）	21（7%）
（念珠菌）	4（1%）	4（1%）
（其它）	5（2%）	2（1%）
所有死亡	58（19%）	59（20%）
死亡前经过确证/可疑的真菌感染	10（3%）	16（5%）
SAF†	26（9%）	30（10%）
无事件失访§	24（8%）	30（10%）

* 患者可能满足1个以上的失败定义标准。
† 根据试验方案的定义（经验性/IF使用大于连续4天）确定使用全身抗真菌治疗（SAF）的标准。
‡ 95% 置信区间（泊沙康唑–氟康唑）=（–11.5%，+3.7%）。
§ 失访（在112天内未接受观察）并且未满足另一项临床失败终点的患者。这些患者被视为失败。

第2项研究（口服混悬液研究2）是一项在因急性髓细胞性白血病或骨髓增生异常综合症而接受细胞毒化疗的中性粒细胞减少症患者中，比较泊沙康唑口服混悬液（200 mg，每日3次）、氟康唑混悬液（400 mg，每日1次）或伊曲康唑口服溶液（200 mg，每日2次）预防侵袭性真菌感染的随机化、开放研究。与口服混悬液研究1相似，使用复合终点，包括经过确证/可疑的侵袭性真菌感染、死亡或使用全身抗真菌治疗对预防有效性进行评估（患者可能满足1个以上的标准）。研究2在研究治疗结束后7天和随机分组后100天对患者进行评估。在2个治疗组之间，平均治疗持续时间相似（泊沙康唑和氟康唑或伊曲康唑治疗组分别为29天和25天）。**表7**中显示了口服混悬液研究2的结果。

表7：在所有接受随机分组的恶性血液病和长期中性粒细胞减少患者中进行的关于预防侵袭性真菌感染的开放性临床研究的结果口服混悬液研究2

	泊沙康唑 n = 304	氟康唑/伊曲康唑 n = 298
治疗结束后7天		
临床失败*†	82（27%）	126（42%）
失败原因：		
经过确证/可疑的侵袭性真菌感染	7（2%）	25（8%）
（曲霉菌）	2（1%）	20（7%）
（念珠菌）	3（1%）	2（1%）
（其它）	2（1%）	3（1%）
所有死亡	17（6%）	25（8%）
死亡前经过确证/可疑的真菌感染	1（<1%）	2（1%）
SAF‡	67（22%）	98（33%）
随机分组后100天内		
临床失败†	158（52%）	191（64%）
失败原因：		
经过确证/可疑的侵袭性真菌感染	14（5%）	33（11%）
（曲霉菌）	2（1%）	26（9%）
（念珠菌）	10（3%）	4（1%）
（其它）	2（1%）	3（1%）
所有死亡	44（14%）	64（21%）
死亡前经过确证/可疑的真菌感染	2（1%）	16（5%）
SAF‡	98（32%）	125（42%）
无事件失访§	34（11%）	24（8%）

* 95% 置信区间（泊沙康唑–氟康唑/伊曲康唑）=（–22.9%，–7.8%）。
† 患者可能满足1个以上的失败定义标准。
‡ 根据试验方案的定义（经验性/IF使用大于连续3天）确定使用全身抗真菌治疗（SAF）的标准。
§ 失访（在100天内未接受观察）并且未满足另一项临床失败终点的患者。这些患者被视为失败。

总之，进行了2项泊沙康唑口服混悬液的预防性临床研究。如表格中所示（**表6**和**7**），临床失败作为复合终点，包括突破性侵袭性真菌感染、死亡和使用全身抗真菌治疗。在口服混悬液研究1（**表6**）中，泊沙康唑（33%）与氟康唑（37%）的临床失败率相似（泊沙康唑–对照药物差异的95%置信区间 –11.5%至3.7%）。而在口服混悬液研究2（**表7**）中，接受泊沙康唑治疗的患者的临床失败率（27%）低于接受氟康唑或伊曲康唑治疗的患者（42%）（泊沙康唑–对照药物差异的95%置信区间 –22.9%至–7.8%）。

在口服混悬液研究1的2个治疗组中，第16周的所有原因的死亡率相似(泊沙康唑58/301（19%）与氟康唑 59/299（20%））；在口服混悬液研究2中，泊沙康唑治疗组患者在第100天的所有原因的死亡率低于氟康唑/伊曲康唑治疗组(泊沙康唑44/304（14%）与氟康唑/伊曲康唑 64/298（21%））。2项研究证明，在接受泊沙康唑预防的患者中，曲霉菌导致的突破性感染发生率低于接受氟康唑或伊曲康唑治疗的患者。

2、泊沙康唑口服混悬液治疗口咽念珠菌病（OPC）

泊沙康唑口服混悬液研究3是一项在出现口咽念珠菌病的HIV感染患者中进行的随机化、对照、评估者设盲研究。患者接受泊沙康唑或氟康唑口服混悬液治疗（泊沙康唑和氟康唑的给药方案如下所示：100 mg，每日2次，为期1天，之后为100 mg，每日1次，为期13天）。

在为期14天的治疗后以及治疗结束后第4周，对临床和真菌学结果进行评估。至少接受1次研究药物治疗并且基线期口腔拭子念珠菌培养阳性的患者被纳入分析（**表8**）。大多数受试者的基线期病原体为白色念珠菌。

在2个治疗组中，第14天的临床成功率（所有迹象和/或症状完全或部分缓解）和治疗结束后4周的临床复发率（初始治愈或改善后，体征或症状复发）相似（**表8**）。

在2个治疗组中，真菌根除率（治疗结束时，第14天的定量培养中不存在菌落形成单位）以及真菌复发率（治疗结束后4周）也相似（参见**表8**）。

表8：泊沙康唑口服混悬液口咽念珠菌病中的临床成功率、真菌根除率和复发率

	泊沙康唑	氟康唑
治疗结束时（第14天）的临床成功率	155/169（91.7%）	148/160（92.5%）
临床复发率（治疗结束后4周）	45/155（29.0%）	52/148（35.1%）
治疗结束时（第14天）的真菌根除率（不存在CFU）	88/169（52.1%）	80/160（50.0%）
真菌复发率（治疗结束后4周）	49/88（55.6%）	51/80（63.7%）

在2个治疗组中，真菌应答率也相似（泊沙康唑 68.0%，氟康唑 68.1%），其中成功标准为治疗后定量培养中菌落形成单位数 ≤ 20（CFU/ml）。这个结果的临床显著性未知。

3、泊沙康唑口服混悬液治疗氟康唑或伊曲康唑难治性口咽念珠菌病

泊沙康唑口服混悬液研究4是一项在出现氟康唑或伊曲康唑难治性口咽念珠菌病的HIV感染患者中进行的、关于泊沙康唑口服混悬液的非对照研究。如果经过标准疗程，即氟康唑，≥ 每日100 mg，至少连续10天或伊曲康唑，每日 200 mg，至少连续10天后口咽念珠菌病未获得改善或加重并且在泊沙康唑治疗前14天以上未修止氟康唑或伊曲康唑治疗，则认为口咽念珠菌病为难治性。在199名入选这项研究的受试者中，89名受试者满足难治性感染的严格标准。

45名出现难治性口咽念珠菌病的受试者接受了泊沙康唑口服混悬液400 mg，每日2次，为期3天治疗，之后接受400 mg，每日1次，为期25天治疗，并可选择在为期3个月的维持期内继续接受治疗。经过剂量调整后，另有44名受试者接受了泊沙康唑400 mg，每日2次，为期28天治疗。在为期4周的治疗后，通过临床成功（治愈或改善）率对泊沙康唑的有效性进行评估。临床成功率为74.2%（66/89）。初始和修正给药方案的临床成功率相似（分别为73.3%和75.0%）。

【药理毒理】

药理作用

作用机制：

泊沙康唑为三唑类抗真菌药，是羊毛甾醇14α–脱甲基酶的强效抑制剂，后者是麦角固醇生物合成关键步骤的催化酶。泊沙康唑通过抑制真菌细胞膜上的羊毛甾醇14α–脱甲基酶而产生抗真菌作用。

微生物学

体外试验和临床感染研究显示，泊沙康唑对下列微生物具有抗真菌性：曲霉属（烟曲霉，黄曲霉，土曲霉，构巢曲霉，黑曲霉，焦曲霉、赭曲霉）、念珠菌属（白念珠菌，光滑念珠菌，克柔念珠菌，近平滑念珠菌）、新生隐球菌、粗球孢子菌、裂孢着色霉菌、夹膜组胞荚菌、波氏假阿利对肿霉、链格孢霉菌、外瓶霉菌、镰刀菌属、枝氣菌属、根毛霉属、毛霉属和根霉属。

体外试验显示，泊沙康唑对下列酵母和霉菌也具有抗菌活性：都柏林念珠菌、法氏念珠菌、季也蒙念珠菌、葡萄牙念珠菌、乳酒念珠菌、皱落念珠菌、热带念珠菌、溶沫念珠菌、平常念珠菌、解脂念珠菌、嗜威念珠菌、假热带念珠菌、劳伦隐球菌、马克思克鲁维菌、酿酒酵母、解脂眼状酵母、毕赤酵母属、毛孢子菌、聚多孢霉、无根管菌、皮炎芽生菌、絮状表皮癣菌、巴西副球孢子菌、尖端赛多孢、申克孢子丝菌、皮炎万氏霉、犁头霉、节孢霉、双极菌（离蠕孢属）、弯孢属、小孢子菌属、烟青霉菌、青霉菌和毛癣菌属。然而，目前针对泊沙康唑治疗以上微生物引起临床感染中的安全性和有效性，尚未有临床试验研究。

泊沙康唑对某些唑类药物治疗无应答或对其它唑类药物耐药的酵母和霉菌具有广谱抗真菌活性：

- 念珠菌属（包括对氟康唑、伏立康唑和伊曲康唑耐药的白念珠菌分离株、本身对氟康唑治疗不敏感的克柔念珠菌和光滑念珠菌、本身对两性霉素B治疗不敏感的葡萄牙念珠菌）
- 曲霉属（包括对氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑和两性霉素B耐药的分离株）
- 以往认定对唑类药物不敏感的微生物，如接合菌（如：犁头霉属、毛霉属、根霉属和根毛霉属）
- 在体外，泊沙康唑对下列菌属具有杀菌活性：
- 曲霉属
- 双相型真菌（皮炎芽生菌、荚膜组织胞浆菌、马尔内菲青霉，粗球孢子菌）
- 部分念珠菌属

在动物感染模型中，泊沙康唑对由霉菌或酵母引起的多种真菌感染具有抗菌活性。但是，最低抑菌浓度值和有效性之间未获得一致的相关性。

治疗前，应首先取得真菌培养标本和进行其它相关的实验室研究（包括组织病理学），以便分离和鉴定出致病微生物。在获得真菌培养和其它实验室检查结果报告之前，可以先施治疗。但是，一旦获得这些结果，应随之对抗真菌治疗方案进行调整。

药物耐药

在实验室，未发现对泊沙康唑耐药的白念珠菌菌株；对泊沙康唑敏感性降低的烟曲霉实验自发突变发生频率上升为 1×10^{-6}至1×10^{-7}。临床上白念珠菌和烟曲霉分离株对泊沙康唑敏感性有意义降低的现象很少见。在那些罕见的敏感性降低的病例中，未发现敏感性降低与临床治疗失败之间有明显关联。泊沙康唑在对其它唑类药物耐药的微生物感染患者中获得治疗成功；同时，体外泊沙康唑对其它唑类药物和/或两性霉素B耐药的曲霉菌和念珠菌菌株具有活性作用。泊沙康唑对真菌治疗的折点尚未确立。

抗真菌药物联合治疗

在体外和体内对泊沙康唑与两性霉素B或卡泊芬净联合给药进行检测，未见药物拮抗现象，在部分病例中可观察到药物的相加作用。这些结果的临床意义尚未确定。

毒理研究

遗传毒性：

泊沙康唑Ames试验、人外周血淋巴细胞染色体畸变试验、中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验和小鼠骨髓微核试验验证结果均为阴性。

生殖毒性：

雄性大鼠给予最大剂量180 mg/kg（以健康志愿者的稳态血浆浓度计，暴露量为400 mg BID给药方案的1.7倍）或雌性大鼠给予45 mg/kg（暴露量为400 mg BID给药方案的2.2倍），泊沙康唑对生育力未见影响。

在妊娠大鼠器官生成期（妊娠第6天至第15天）给予泊沙康唑剂量 ≥ 27 mg/kg（以健康志愿者的稳态血浆浓度计，暴露量为400 mg BID给药方案的 ≥ 1.4倍）可导致母体毒性（摄食减少和体重增长减少）和子代骨骼畸形（所骨畸形和肋骨缺失）。在大鼠中，未观察到母体毒性和子代骨骼畸形的剂量（无效应剂量）为9 mg/kg（暴露量为400 mg BID给药方案的0.7倍）。在家兔中，最大剂量60 mg/kg下未观察到畸形。在家兔中，无效应剂量为20 mg/kg，而大剂量40和80 mg/kg可导致吸收胎增加，这些剂量产生的暴露水平分别为400 mg BID给药方案的2.9或5.2倍。在家兔中，80 mg/kg剂量下可观察到雌性动物体重增量减少和窝仔数减少。

在大鼠中进行了生殖、围产期和产后发育研究。当暴露量低于人体治疗剂量时，泊沙康唑可导致骨骼异常和畸形、难产、孕期延长、平均每窝仔数减少以及出生后生存能力降低。在兔试验中，当泊沙康唑的暴露量超过治疗剂量时会产生胚胎毒性。与其它唑类抗真菌药物相同，这些生殖作用与给药影响留体激素的生成有关。

致癌性：

在为期2年给予高于临床剂量的泊沙康唑的大鼠或小鼠致癌性试验中，未观察到药物相关的肿瘤。在一项为期2年的致癌性试验中，大鼠经口给予泊沙康唑最大剂量为20 mg/kg（雌性）或30 mg/kg（雄性），根据镇入高脂膳食（400 mg BID方案）的健康志愿者中的稳态 AUC计算，上述剂量产生的暴露量分别为该方案的3.9倍及3.5倍。在小鼠试验中，经口给药最大剂量为每日60 mg/kg，暴露量为400 mg BID方案的4.8倍。

其他：

与其它唑类抗真菌药相同，在重复给药毒性试验中发现泊沙康唑对留体激素的合成具有抑制作用。大鼠和犬毒性试验发现，当暴露量达到或者高于人治疗剂量时会产生胃上腺抑制作用。

在给药 ≥ 3个月的犬毒性试验中，当全身暴露量小于人治疗剂量暴露量时，可观察到神经元碘脂质病。在给药1年的猴毒性试验中，未观察到上述改变。在大和猴中进行的为期12个月的神经毒性试验中，当全身暴露量大于人治疗剂量暴露量时，未观察到对中枢或外周神经系统的影响。

在大鼠中进行的为期2年的试验中，可观察到导致胰泡扩张和胆塞的肺磷脂质病。这些结果不一定代表在人中有功能改变的可能性。

在猴中进行的重复给药的安全药理学试验中，当全身暴露量是人治疗剂量暴露量的4.6倍时，未观察到对心电图的影响，包括QT和QTc间期。在大鼠中进行的重复给药安全药理学试验中，当全身暴露量人治疗剂量暴露量的1.4倍时，超声心动图未提示心脏失代偿。在大鼠和猴中，当全身暴露量分别为人治疗剂量暴露量的1.4倍和4.6倍时，可观察到收缩压和动脉血压升高（29 mmHg）。

【药代动力学】

泊沙康唑是一种三唑类抗真菌药物。

剂量–效应关系：在急性髓性白血病（AML）或骨髓增生异常综合症（MDS）接受细胞毒性化疗的中性粒细胞减少患者或伴有移植物抗宿主病变（GVHD）造血干细胞移植（HSCT）受体患者参加的临床研究中，泊沙康唑血浆暴露水平的范围较大。对患者数据的药代动力学–药效学分析表明，平均泊沙康唑浓度（C_{avg}）和预防有效性之间存在明显的相关性（**表9**）。较低的C_{avg}可能与治疗失败的风险增加有关，即停止治疗、使用经验性全身抗真菌治疗（SAF）或发生突破性侵袭性真菌感染。

表9：在预防临床试验中泊沙康唑口服混悬液暴露量分析（C_{avg}）

	AML/MDS中预防性应用*		移植物抗宿主病中预防性应用†	
	C_{avg}范围（ng/mL）	治疗失败‡（%）	C_{avg}范围（ng/mL）	治疗失败‡（%）
第1四分位	90–322	54.7	22–557	44.4
第2四分位	322–490	37.0	557–915	20.6
第3四分位	490–734	46.8	915–1563	17.5
第4四分位	734–2200	27.8	1563–3650	17.5

C_{avg}=稳态时测定的泊沙康唑平均血浆浓度
*急性髓细胞白血病（AML）或骨髓增生异常综合征（MDS）接受细胞毒性化疗的中性粒细胞减少患者
†伴有移植物抗宿主病（GVHD）的造血干细胞移植（HSCT）受体
‡定义为停止治疗、使用经验性全身抗真菌治疗（SAF）或发生突破性侵袭性真菌感染

一般药代动力学特征

健康志愿者单次口服50 – 800mg泊沙康唑口服混悬液后以及多次给予50mg 每日两次 – 400mg 每日两次泊沙康唑口服混悬液后，观察到血浆暴露真剂量（AUC）与给药剂量成正比增加。发热性中性粒细胞减少患者或难治性侵袭性真菌感染患者服用泊沙康唑口服混悬液剂量从400mg 每日两次 – 600mg 每日两次时，暴露剂量不再进一步增加。

患者给予泊沙康唑口服混悬液200mg每日三次和400mg每日两次后，口服混悬液后的平均稳态血浆浓度（C_{avg}）和稳态药代动力学参数的平均（%CV）[最小–最大]见**表10**。

表10：患者口服泊沙康唑口服混悬液200mg每日三次和400mg每日两次后泊沙康唑稳态药代动力学参数的均数（%CV）[最小–最大]

剂量*	C_{avg}（ng/mL）	AUC† （ng•hr/mL）	CL/F（L/hr）	V/F（L）	$t_{½}$（hr）
200 mg 每日三次‡（n = 252）	1103（67）[21.5–3650]	ND§	ND§	ND‡	ND§
200 mg 每日三次¶（n = 215）	583（65）[89.7–2200]	15900（62）[4100–56100]	51.2（54）[10.7–146]	2425（39）[828–5702]	37.2（39）[19.1–148]
400 mg 每日两次#（n = 23）	723（86）[6.70–2256]	9093（80）[1564–26794]	76.1（78）[14.9–256]	3088（84）[407–13140]	31.7（42）[12.4–67.3]

C_{avg}=稳态时测定的平均泊沙康唑血浆浓度
*口服混悬液给药
†200mg 每日三次的AUC $_{(0-24\ hr)}$ 和400mg每日两次的AUC $_{(0-12\ hr)}$
‡伴有移植物抗宿主病（GVHD）的造血干细胞移植（HSCT）受体
§未进行
¶急性髓性白血病（AML）或骨髓增生异常综合征（MDS）、接受细胞毒性化疗的中性粒细胞减少患者
#发热性中性粒细胞减少性患者或非发难治性侵袭性真菌感染患者，平均血浆浓度（C_{avg}）n=24。患者的平均泊沙康唑血浆浓度变异性相对高于健康受试者。

吸收：

泊沙康唑口服混悬液吸收时的T_{max}中位值约为3至5小时。多次给药后7至10天可达到稳态血浆浓度。

在摄入非高脂肪膳食和高脂膳食（约50 gm脂肪）的情况下单次服用200 mg剂量泊沙康唑口服混悬液后，泊沙康唑的平均AUC和C_{max}分别为次空腹状态下的3倍和4倍。在摄入营养液（14 gm脂肪）的情况下单次口服泊沙康唑口服混悬液400 mg后，泊沙康唑的平均AUC和 C_{max}的为空腹状态下的3倍（参见**表11**）。此外，已经在健康志愿者中研究了不同的胃部给药条件对泊沙康唑口服混悬液的C_{max}和AUC的影响，结果见**表12**。

为确保达到适当的血浆浓度，建议在进餐期间或进餐后立即服用泊沙康唑口服混悬液。对于无法进餐的患者，应将泊沙康唑口服混悬液与营养液或酸性的碳酸饮料（例如，姜汁汽水）同时服用。

表11：在餐后和空腹状态下单次服用200 mg和400 mg混悬液后泊沙康唑的平均（变异系数%）[最小值–最大值]药代动力学参数

剂量（mg）	C_{max}（ng/ml）	T_{max}* （hr）	AUC（I）（ng•hr/ml）	CL/F（L/hr）	$t_{½}$（hr）
200 mg，空腹状态（n = 20）†	132（50）[45 – 267]	3.50 [1.5 – 36†]	4179（31）[2705 – 7269]	51（25）[28 – 74]	23.5（25）[15.3 – 33.7]
200 mg，非脂肪膳食（n = 20）†	378（43）[131 – 834]	4 [3 – 5]	10,753（35）[4579 – 17,092]	21（39）[12 – 44]	22.2（18）[17.4 – 28.7]
200 mg，高脂膳食（54 gm脂肪）（n = 20）†	512（34）[241 – 1016]	5 [4 – 5]	15,059（26）[10,341 – 24,476]	14（24）[8.2 – 19]	23.0（19）[17.2 – 33.4]
400 mg，空腹状态（n = 23）§	121（75）[27 – 366]	4 [2 – 12]	5258（48）[2834 – 9567]	91（40）[42 – 141]	27.3（26）[16.8 – 38.9]
400 mg，营养液（14 gm脂肪）（n = 23）§	355（43）[145 – 720]	5 [4 – 8]	11,295（40）[3865 – 20,592]	43（56）[19 – 103]	26.0（19）[18.2 – 35.0]

* 中位值[最小值–最大值]。
† AUC（I）、CL/F和$t_{½}$，n = 15。
‡ T_{max}为36小时的受试者在36小时内的血药浓度相对恒定（4小时和36小时之间的差异为1.7 ng/ml）。
§ AUC（I）、CL/F和$t_{½}$，n = 10。

表12：在健康志愿者中，不同胃部给药条件对泊沙康唑口服混悬液的C_{max}和AUC值影响*

研究描述	给药组	平均C_{max}的变化（估计比值†；估计比值的90%置信区间）	平均AUC的变化（估计比值†；估计比值的90%置信区间）
400 mg单次给药，伴随高脂肪膳食对比空腹状态（n = 12）	高脂肪膳食前5分钟	↑96%（1.96；1.48–2.59）	↑111%（2.11；1.60–2.78）
	高脂肪膳食期间	↑339%（4.39；3.32–5.80）	↑382%（4.82；3.66–6.35）
	高脂肪膳食后20分钟	↑333%（4.33；3.28–5.73）	↑387%（4.87；3.70–6.42）
比较在空腹状态下与伴随营养液（BOOST®）给予400 mg每日2次和200 mg每日4次方案治疗7天（n = 12）	400 mg 每日2次	↑65%（1.65；1.29–2.11）	↑66%（1.66；1.30–2.13）
	200 mg 每日4次	无影响	无影响
在空腹状态或伴随BOOST给予400 mg 每日2次 和200 mg 每日4次 分次治疗7天（n = 12）	空腹状态	↑136%（2.36；1.84–3.02）	↑161%（2.61；2.04–3.35）
	伴随BOOST	↑137%（2.37；1.86–3.04）	↑157%（2.57；2.00–3.30）
400 mg单次给药伴随碳酸饮料（姜汁汽水）和/或质子泵抑制剂（艾美拉唑）（n = 12）	姜汁汽水	↑92%（1.92；1.51–2.44）	↑70%（1.70；1.43–2.03）
	艾美拉唑	↓32%（0.68；0.53–0.86）	↓30%（0.70；0.59–0.83）
400 mg单次给药伴随胃动力药（甲氧氯普胺10 mg 每日3次，治疗2天）+ BOOST 或止泻药（洛哌丁胺4 mg单次给药）+ BOOST（n = 12）	伴随甲氧氯普胺+ BOOST	↓21%（0.79；0.72–0.87）	↓19%（0.81；0.72–0.91）
	伴随洛哌丁胺+ BOOST	↓3%（0.97；0.88–1.07）	↑11%（1.11；0.99–1.25）
400 mg伴随BOOST单次口服用药或经鼻胃管给药（n = 16）	经鼻胃管（NG）‡	↓19%（0.81；0.71–0.91）	↓23%（0.77；0.69–0.86）

*在5名受试者中，经鼻胃管给予本品与口服本品相比，C_{max}和AUC显著降低（范围：分别为–27%至–53%和 –33%至–51%）。由于血浆暴露水平降低可导致治疗失败的风险增加，通过鼻胃管给予本品时，建议对患者出现的突破性真菌感染进行密切监测。
†估计比值是联用药物加泊沙康唑与联用药物单药治疗的C_{max}或AUC的比值。
‡NG=鼻胃管

泊沙康唑口服混悬液与影响胃液pH或胃动力药物同时给药，导致泊沙康唑暴露剂量较低。（见**表13**）

表13：健康志愿者同时给予影响胃pH和胃动力药物对泊沙康唑口服混悬液药代动力学的影响

联用药物（假设相互作用机理）	联用药物剂量/方案	泊沙康唑剂量/方案	对泊沙康唑生物利用度的影响：平均C_{max}变化（估计比值*；估计比值90%置信区间）	对泊沙康唑生物利用度的影响：平均AUC变化（估计比值*；估计比值90%置信区间）
西咪替丁（改变胃液pH）	400mg每日两次 × 10天	200mg（片剂）每日一次 × 10天‡	↓ 39%（0.61; 0.53–0.70）	↓ 39%（0.61; 0.54–0.69）
埃索美拉唑（提高胃液pH）‡	40mg每天上午给药 × 3天	400mg（口服混悬液）单次给药	↓ 46%（0.54; 0.43–0.69）	↓ 32%（0.68; 0.57–0.81）
甲氧氯普胺（增加胃动力）‡	10mg每日三次 × 2天	400mg（口服混悬液）单次给药	↓ 21%（0.79; 0.72–0.87）	↓ 19%（0.81; 0.72–0.91）

*估计比值为联用药物加泊沙康唑与联用药物单药治疗的C_{max}或AUC的比值
‡片剂指的是无聚合物的非高晶化片剂配方。
†除埃索美拉唑和甲氧氯普胺以外，与口服混悬液有关的药物相互作用也与舒溶片相关。

分布：

静脉给予泊沙康唑后，泊沙康唑的平均分布容积为261L，不同试验和剂量水平之间范围在226–295L。

泊沙康唑具有较高的蛋白结合率（大于98%），并主要与白蛋白结合。

代谢：

泊沙康唑在血浆中主要以母体药物的形式存在。在循环代谢产物中，大部分为通过UDP 葡萄苷酸化作用（2相酶）形成的葡萄糖醛酸苷结合物。泊沙康唑不会产生任何主要的循环氧化（CYP450介导下）代谢产物。尿液和粪便中排泄的代谢产物大约占放射性标记物剂量的17%。

泊沙康唑主要通过UDP葡糖苷酸化（2相酶）进行代谢，并且是p糖蛋白（P–gp）泵出作用的底物。因此，这些清除途径的抑制剂或诱导剂可对泊沙康唑的血浆浓度产生影响。口服混悬液和早期片剂处方临床研究中可对泊沙康唑浓度产生影响的药物总结可参见**表14**。

表14：在健康志愿者中，联用药物对泊沙康唑的影响总结

联用药物（假定相互作用机制）	联用药物剂量/方案	泊沙康唑剂量/方案	对泊沙康唑生物利用度的影响：平均C_{max}的变化（估计比值*；估计比值的90%置信区间）	对泊沙康唑生物利用度的影响：平均AUC的变化（估计比值*；估计比值的90%置信区间）
依法韦仑（UDP–G诱导）	400 mg 每日1次 × 10天和20天	400 mg（口服混悬液）每日2次 × 10天和20天	↓ 45%（0.55; 0.47–0.66）	↓ 50%（0.50; 0.43–0.60）
利福布汀（UDP–G诱导）	300 mg每日1次 × 17天	200 mg（片剂）每日1次 × 10天†	↓ 43%（0.57; 0.43–0.75）	↓ 49%（0.51; 0.37–0.71）
茶碱类（UDP–G诱导）	200 mg每日1次 × 10天	200 mg（片剂）每日1次 × 10天‡	↓ 41%（0.59; 0.44–0.79）	↓ 50%（0.50; 0.36–0.71）

*估计比值为联用药物加泊沙康唑与单独给予泊沙康唑的C_{max}或AUC的比值
†片剂指的是无聚合物的非高晶化片剂配方。
‡与泊沙康唑联合治疗期间，咪达唑仑的平均终末半衰期从3小时延长至7至11小时。

其它临床研究证明，与泊沙康唑200 mg，每日1次方案联用时，齐多夫定、拉米夫定、利托那韦、茚地那韦或咖啡因未受到临床显著的影响；因此，与泊沙康唑200 mg，每日1次方案联用时，不需要对这些药物进行剂量调整。

排泄：

给予泊沙康唑口服混悬液后，泊沙康唑清除的平均半衰期（$t_{½}$）为35小时（范围：20 – 66小时），全身清除率（CL/F）为32 L/hr。泊沙康唑主要通过粪便清除（在120小时内，71%的放射性标记物剂量），其中清除的主要成分为母体药物（66%的放射性标记物剂量）。肾脏清除是次要清除途径，其中120小时内13%的放射性标记物剂量通过尿液排泄（不到0.2%的放射性标记物剂量为母体药物）。

【贮藏】

25℃保存，允许的偏差在15℃–30℃，不可冷冻。

【包装】

每瓶容积123ml（IV型琥珀玻璃），含有105ml口服混悬液，以防儿童开启式塑料盖（聚丙烯）密封，内配标有2.5ml与5ml 2个刻度的量匙（聚苯乙烯）。

1瓶/盒。

【有效期】容器未开封：24个月；容器首次开封后：4周。

【执行标准】JX20070128

【批准文号】国药准字HJ20181110

【药品上市许可持有人】

名　称：Merck Sharp & Dohme B.V.
注册地址：Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands

【生产企业】

企业名称：Patheon Inc., Whitby Operations
生产地址：111 Consumers Drive, Whitby, Ontario, L1N 5Z5，Canada

【包装厂名称】Organon Heist bv
包装厂地址：Industriepark 30, 2220 Heist–op–den–Berg, Belgium

【境内联系机构】

名称：默沙东（中国）投资有限公司
地址：上海市徐汇区古美路1582号总部园二期A幢AF、3–4F、6–14F
电话：021–22118888
传真：021–22118899

MSD