



如果您觉得本站对您的学习工作有帮助,请与您的朋友一起分享:) 爱化学www.ichemistry.cn

CAS Number:137234-62-9 基本信息

中文名:	伏立康唑; (2R, 3S)-2-(2, 4-二氟苯基)-3-(5-氟嘧啶-4-基)-1-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-2-丁醇
英文名:	Voriconazole
别名:	2-(2, 4-Difluorophenyl)-3-(5-fluoropyrimidin-4-yl)-1-(1H-1, 2, 4-triazol-1-yl)butan-2-ol
分子结构:	
分子式:	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₅ O
分子量:	349.31
CAS登录号:	137234-62-9

物理化学性质

熔点: 127–130°C

安全信息

安全说明:	<p>S26: 万一接触眼睛, 立即使用大量清水冲洗并送医诊治。 S36: 穿戴合适的防护服装。</p>
危险类别码:	<p>R22: 吞咽有害。 R36/38: 对眼睛和皮肤有刺激作用。</p>

CAS#137234-62-9化学试剂供应商(点击生产商链接可查看价格)

大连美仑生物技术有限公司 专业从事137234-62-9及其他化工产品的生产销售 0411-82593631、82593920

供应商信息已更新且供应商的链接失效, 请登录爱化学 [CAS No. 137234-62-9](#) 查看

若您是此化学品供应商, 请按照[化工产品收录](#)说明进行免费添加

其他信息

产品应用:	<p>伏立康唑(137234-62-9)的用途:</p> <p>本品为第二代三唑类抗真菌药。用于伴进展性可能致命的感染的免疫缺陷病人的治疗,包括急性侵入性曲霉病、耐<u>氟康唑</u>的严重侵入性念珠菌病(包括克鲁斯念珠菌),以及足分支霉菌属和镰孢霉菌属引起的严重真菌感染。</p>
	<p>1. 伏立康唑(137234-62-9)的制备方法:</p> <p>在0℃,往<u>甲醇钠</u>的<u>甲醇</u>溶液中,加入α-氟丙酰基<u>乙酸乙酯</u>和甲脒<u>乙酸</u>盐的<u>甲醇</u>溶液,环合得6-乙基-5-氟嘧啶-4(3H)-酮。将其和<u>三氯氧磷</u>一起回流反应,氯化得4-氯-6-乙基-5-氟嘧啶。将其溶于<u>四氢呋喃</u>,在-70℃下,滴加到二异丙基胺基锂的四氢呋喃溶液中,搅拌3h后,加入1-(2, 4-二氟苯基)-2-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)乙酮的四氢呋喃溶液,反应得3-(4-氯-5-氟嘧啶-6-基)-2-(2, 4-二氟苯基)-1-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)丁-2-醇。将其溶于<u>乙醇</u>,加入10%钯-<u>碳</u>和<u>乙酸</u>钠,加氢脱氯,再经拆分得伏立康唑。</p> <p>2. 伏立康唑(137234-62-9)的药理毒理:</p> <p>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。本品对念珠菌属(包括耐氟康唑的克柔念珠菌,光滑念珠菌和白</p>

念珠菌耐药株)具有抗菌作用,对所有检测的曲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。动物实验发现,伏立康唑的最低抑菌浓度值与其疗效有关。但是在临床研究中,最低抑菌浓度与临床疗效之间并无相关性,并且药物的血浓度和临床疗效之间似乎也无相关性。这是**吡咯**类抗真菌药的特点。

微生物学: 临床试验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,包括白色念珠菌、以及部分都柏林念珠菌、光滑念珠菌、C. inconspicua、克柔念珠菌、近平滑念珠菌、热带念珠菌和吉利蒙念珠菌;足放线病菌属,包括尖端足分支霉和多育足分支霉和镰刀菌属有临床疗效(好转或治愈,参见后面的临床经验部分)。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、头分裂芽生菌、支孢霉属、粗球孢子菌、冠状耳霉、新型隐球菌、喙状明脉菌、棘状外瓶霉、裴氏着色霉、足菌肿马杜拉菌、拟青霉属、青霉菌属,包括马尼弗氏青霉菌、烂木瓶霉、短帚霉和毛孢子菌属,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,包括顶孢霉属、链格孢属、双极霉属、支孢瓶霉属、Cladophialophora spp.、荚膜组织胞浆菌。0.05-2 μ g/ml的伏立康唑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。已发现对伏立康唑敏感性减低的临床菌株。但是,最低抑菌浓度值的增高并不一定导致临床治疗失败,在对其他吡咯类药物耐药菌株所致的感染中,也有临床治疗有效者。由于临床试验中入选患者的复杂性,很难确定体外抗菌活性和临床治疗结果之间的关系。药敏试验中伏立康唑的临界浓度尚未确立。

耐药性: 关于念珠菌、曲霉菌、足放线病菌以及镰刀菌属对伏立康唑的体外耐药情况尚无足够的研究。目前尚未可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,提示在这些吡咯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。

临床前安全性资料: 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、小鼠和狗的实验发现伏立康唑也可诱导肾上腺发生微小病变。其他对安全性药理学、生殖毒性和潜在致癌性的常规研究未发现伏立康唑对人体有特殊危害。生殖研究表明,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。在分娩前和分娩后的研究中,给予大鼠低于人用治疗剂量所达到的暴露量后,大鼠妊娠时间延长,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。与其他吡咯类抗真菌药相仿,伏立康唑影响分娩的机制很可能有特异性,其中包括降低雌二醇的水平。在赋形剂磺丁倍他环糊精钠(SBED)的临床前资料中,重复给药的毒性研究表明,SBED 主要影响尿道上皮细胞空泡形成以及激活肝脏和肺内巨噬细胞。既然在豚鼠最大化实验(GMPT)中得到阳性结果,处方者应当了解静脉制剂有引起过敏的可能性。基因毒性和生殖毒性研究表明赋形剂SBED 对人类没有特殊的危害。尚未进行SBED 致癌性的研究。SBED 中有一种杂质为烷基化诱变剂,有证据表明其对啮齿类动物有致癌性,所以应当认为这种杂质对人体也有致癌的可能性。根据上述研究结果,静脉制剂的疗程不应超过6 个月。

3. 药代动力学:

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可饱和性,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。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,仅为每日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和给药间期的药时曲线下面积分别减少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 1/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。代谢: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:15~2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。排泄: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。伏立康唑的终末半减期与剂量有关。口服200mg 后终末半减期约为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。

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。对临床试验资料中药代动力学—药效动力学的分析发现，伏立康唑的血药浓度与肝功能试验异常和视觉障碍有关。

特殊人群中的药代动力学：性别 在一项多剂量口服给药的试验中，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%。在同一试验中，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。在临床应用中，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：在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85%。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。试验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：在35 名免疫功能减退的儿童中进行一项群体药代动力学研究，年龄为2 到12 岁，分别予以单剂或多剂静脉给药，其中24 人为多剂量给药。接受维持剂量为每12 小时静脉滴注4mg/kg 的儿童，其平均稳态血药浓度的中位数与每12 小时给药3mg/kg 的成人相仿，分别为1186ng/ml 和1155ng/ml。因此，推荐伏立康唑在2 到12 岁儿童中的维持剂量为：每12 小时给药4mg/kg。

肾功能损害者：中度到重度肾功能损害者(血肌酐值>2.5mg/dl)应用本品时，可发生赋形剂磺丁倍他环糊精钠(SBECD)的蓄积。

肝功能损害者：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。在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。

4. 适应症：

本品是一种广谱的三唑类抗真菌药，其适应症如下：治疗侵袭性曲霉病。治疗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)。治疗由足放线病菌属和镰刀菌属引起的严重感染。本品应主要用于治疗免疫缺陷患者中进行性的、可能威胁生命的感染。

5. 伏立康唑(137234-62-9)的用法用量：

本品在静脉滴注前先溶解成10mg/ml，再稀释至2~5mg/ml。本品不宜用于静脉推注。建议本品的静脉滴注速度最快不超过每小时3mg/kg，稀释后每瓶滴注时间须1 至2 小时以上。

1. 成人用药静脉滴注和口服的互换用法无论是静脉滴注或口服给药，首次给药时第一天均应给予首次负荷剂量，以使其血药浓度在给药第一天即接近于稳态浓度。由于口服片剂的生物利用度很高(96%)，所以在有临床指征时静脉滴注和口服两种给药途径可以互换。详细剂量：

静脉滴注：

负荷剂量(第1 个24 小时) 每12 小时给药1 次，每次6mg/kg(适用于第1 个24 小时)。

维持剂量(开始用药24小时后)每日给药2 次，每次4mg/kg

口服：

患者体重≥40kg 患者体重≥40kg

负荷剂量(第1 个24 小时)每12 小时给药1 次，每次400mg 每12 小时给药1 次，每次200mg。

维持剂量(开始用药24小时后)每日给药2 次，每次200mg 每日给药2 次，每次100mg。

2. 序贯疗法静脉滴注和口服给药尚可以进行序贯治疗，此时口服给药无需给予负荷剂量，因为此前静脉滴注给药已经使伏立康唑血药浓度达稳态。推荐剂量如下：

负荷剂量 每12小时静脉注射1次，每次6mg/kg(适用于第1 个24 小时)。

静脉滴注 口服：

维持剂量 4mg/kg，每12小时给药1次 200mg，每12小时给药1次。

注意：口服维持剂量：体重≥40kg 者，每12 小时1 次，每次200mg；体重<40kg 的成年患者，每12 小时1

次，每次100mg。

3. 疗程：疗程视患者用药后的临床和微生物学反应而定。静脉用药的疗程不宜超过6个月。

4. 剂量调整：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方案。①静脉给药：如果患者不能耐受每日2次，每次4mg/kg 静脉滴注，可减为每日2次，每次3mg/kg。与苯妥因或利福平合用时，建议伏立康唑的静脉维持剂量增加为每日静脉滴注2次，每次5mg/kg。②口服给药：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；体重小于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(体重小于40kg的患者减到每日2次，每次100mg)。

5. 老年人用药：老年人应用本品时无需调整剂量。

6. 肾功能损害者用药：中度到严重肾功能减退(肌酐清除率<50ml/min)的患者应用本品时，可发生赋形剂碘丁倍他环糊精钠(SBED)蓄积。此种患者宜选用口服给药，除非应用静脉制剂的利大于弊。这些患者静脉给药时必须密切监测血清肌酐水平，如有异常增高应考虑改为口服给药。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量药物，无需调整剂量。静脉制剂的赋形剂碘丁倍他环糊精钠(SBED)在血液透析中的清除率为55ml/min。

7. 肝功能损害者用药：急性肝损害者(谷丙转氨酶ALT/GOT 和谷草转氨酶AST/GST 增高)无需调整剂量，但应继续监测肝功能以观察是否有进一步升高。建议轻度到中度肝硬化患者(Child-Pugh A 和B) 伏立康唑的负荷剂量不变，但维持剂量减半。目前尚无重度肝硬化者(Child-Pugh C)应用本品的研究。有报道本品与肝功能试验异常增

高和肝损害的体征(如黄疸)有关，因此严重肝功能减退的患者应用本品时必须权衡利弊。肝功能减退的患者应用本品时必须密切监测药物毒性。

8. 儿童用药伏立康唑在12岁以下儿童的安全性和有效性尚未建立。在治疗性研究中共入选年龄为12-18岁的侵袭性曲霉病患者22例，分别给予伏立康唑的维持剂量，即每12小时1次，每次4mg/kg，12例(55%)患者治疗有效。

9. 青少年12到16岁)在治疗研究中，对伏立康唑在青少年中的药代动力学特性研究的很少。

配伍禁忌：伏立康唑禁止与其他药物，包括肠道外营养剂(如Aminofusin 10% Plus)在同一静脉通路中滴注。伏立康唑与Aminofusin 10% Plus 物理不相容，二者在4°C储存24 小时后可产生不溶性微粒。伏立康唑不宜与血制品或任何电解质补充剂同时滴注。伏立康唑注射剂可与全胃肠外营养液不在同一静脉通路中同时静脉滴注。4.2%的碳酸氢钠静脉注射液与伏立康唑存在配伍禁忌，该稀释剂的弱碱性可使伏立康唑在室温储存24 小时后轻微降解。虽然稀释后的伏立康唑溶液推荐冷藏，但仍不推荐使用4.2%的碳酸氢钠注射液作为稀释剂。本品与其它浓度碳酸氢钠溶液的相容性尚不清楚。

6. 伏立康唑(137234-62-9)的不良反应：

总体情况在治疗试验中最为常见的不良事件为视觉障碍、发热、皮疹、恶心、呕吐、腹泻、头痛、败血症、周围性水肿、腹痛以及呼吸功能紊乱。与治疗有关的，导致停药的最常见不良事件包括肝功能试验值增高、皮疹和视觉障碍。

生产方法及其他：

视觉障碍：和伏立康唑有关的视觉障碍较为常见。临床试验中，大约30%的患者曾出现过视觉改变、视觉增强、视力模糊、色觉改变和/或畏光。视觉障碍通常为轻度，罕有导致停药者。视觉障碍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治疗28 天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、缩小视野和改变色觉。视网膜电图通常用于检测视网膜中的电流情况。停药后14 天视网膜电图、视野和色觉即恢复正常。伏立康唑对视觉的影响在用药早期即可发生，并持续存在于整个用药期间。有证据表明视觉障碍与多次给药有关。

皮肤反应：临床试验中，伏立康唑治疗组发生皮肤反应者较为常见。这些皮肤不良事件的发生机制仍不清楚。但通常这些患者同时还患有其他严重的基础疾病，需要同时接受多种治疗。在临床试验中，与伏立康唑有关的皮疹发生率为6%(86/1493)。大多数的皮疹为轻到中度，包括Stevens-Johnson 综合症、中毒性表皮溶解坏死和多形红斑。一旦患者出现皮疹，必须进行严密观察，若皮损加重，则必须停药。亦有光过敏的报道，光敏反应在长期治疗的患者中较为多见。严重皮肤反应极少见。建议伏立康唑治疗期间避免强烈的日光直射。

其他较为少见的不良事件 以下所列出的不良事件在所有使用伏立康唑的患者(包括健康志愿者等，N=2090)中的发生率<1%。这些不良事件包括不能排除与伏立康唑相关者或有助于医生管理患者用药风险者，但不包括上表中已列出的不良事件，也未包括临床试验中报告的所有不良事件。

全身反应：腹部膨大、过敏反应、类过敏反应、腹水、虚弱、背痛、蜂窝织炎、水肿、面部水肿、侧腹痛、流感样症状、移植物抗宿主反应、肉芽肿、感染、细菌感染、真菌感染、注射部位疼痛、注射部位感染/炎症、粘膜功能失调、多器官衰竭、疼痛、骨盆疼痛、腹膜炎、败血症、胸骨下胸痛。

心血管系统: 房性心律失常、房颤、完全性房室传导阻滞、二联率、心动过缓、束支传导阻滞、心脏扩大、心肌病、脑出血、脑缺血、脑血管意外、充血性心力衰竭、深部血栓性静脉炎、心内膜炎、期外收缩、心搏停止、心肌梗塞、结性心律失常、心悸、静脉炎、体位性低血压、肺栓塞、QT间期延长、室上性心动过速、晕厥、血栓性静脉炎、血管扩张、室性心律失常、室颤、室性心动过速(包括尖端扭转型室速)。

消化系统: 厌食、唇炎、胆囊炎、胆石症、便秘、十二指肠溃疡穿孔、十二指肠炎、消化不良、吞咽困难、食道溃疡、食道炎、肠胃气胀、胃肠炎、胃肠出血、GGT/LDH增高、齿龈炎、舌炎、齿龈出血、齿龈增生、吐血、肝昏迷、肝衰竭、肝炎、肠穿孔、肠溃疡、肝肿大、黑粪症、口腔溃疡、胰腺炎、腮腺肿大、牙周炎、直肠炎、伪膜性肠炎、直肠功能紊乱、直肠出血、胃溃疡、胃炎、舌肿大。

内分泌: 肾上腺皮质功能不全、尿崩症、甲状腺功能亢进、甲状腺功能降低。血液和淋巴: 粒细胞缺乏症、贫血(大细胞性贫血、巨幼细胞性贫血、小细胞性贫血、正细胞性贫血), 再生障碍性贫血、溶血性贫血、出血时间延长、发绀、播散性血管内凝血、瘀斑、嗜酸性细胞增多、血容量过多、淋巴结病、淋巴管炎、骨髓抑制、瘀点、紫癜、脾肿大、血栓性血小板减少性紫癜。

营养和代谢: 蛋白尿、尿素氮增高、肌酐磷酸激酶增高、水肿、糖耐量降低、高钙血症、高胆固醇血症、高血糖、高血钾、高镁血症、高钠血症、高尿酸血症、低钙血症、低血糖、低钠血症、低磷血症、尿毒症。肌肉骨骼: 关节痛、关节炎、骨坏疽、骨痛、小腿痛性痉挛、肌痛、肌无力、肌病、骨软化、骨质疏松。神经系统: 异梦、急性脑综合症、激动、静坐不能、健忘、焦虑、共济失调、脑水肿、昏迷、精神错乱、惊厥、谵妄、痴呆、人格解体、抑郁、复视、脑炎、脑病、欣快感、锥体外系综合征、癫痫大发作性惊厥、格林-巴利综合症、张力过高、感觉减退、失眠、颅内压增高、性欲减退、神经痛、神经病变、眼球震颤、眼球旋转危象、感觉异常、精神病、嗜睡、自杀倾向、震颤、眩晕。呼吸系统: 咳嗽增加、呼吸困难、鼻衄、咯血、缺氧、肺水肿、咽炎、胸腔积液、肺炎、呼吸功能紊乱、呼吸窘迫综合征、呼吸道感染、鼻炎、窦炎、声音改变。

皮肤和附属器: 脱发、血管性水肿、接触性皮炎、盘形红斑狼疮、湿疹、多形红斑、剥脱性皮炎、混合性药疹、疖病、单纯疱疹、黑变病、光敏性皮肤反应、银屑病、皮肤变色、皮肤病、皮肤干燥、Stevens-Johnson综合征、出汗、中毒性表皮剥落症、荨麻疹。

特殊感觉: 调节异常、睑缘炎、色盲、结膜炎、角膜混浊、耳聋、耳痛、眼痛、干眼、角膜炎、角膜结膜炎、瞳孔散大、夜盲、视神经萎缩、视神经炎、外耳炎、视神经乳头水肿、视网膜出血、视网膜炎、巩膜炎、味觉丧失、味觉异常、葡萄膜炎、耳鸣、视野缺损。泌尿生殖系统: 无尿、萎缩卵、肌酐清除率降低、痛经、排尿困难、附睾炎、糖尿、出血性膀胱炎、血尿、肾积水、阳痿、肾痛、肾小管坏死、子宫不规则出血、肾炎、肾病、少尿、阴囊水肿、尿失禁、尿潴留、泌尿道感染、子宫出血、阴道出血。

7. 伏立康唑(137234-62-9)的禁忌:

本品禁用于已知对伏立康唑或任何一种赋形剂有过敏史者。本品禁止与CYP3A4 底物, 特非那定, 阿司咪唑, 西沙必利, 匹莫齐特或奎尼丁合用, 因为本品可使上述药物的血浓度增高, 从而导致QT 间期延长, 并且偶见尖端扭转性室性心动过速。本品禁止与利福平, 卡马西平和苯巴比妥合用, 后者可以显著降低本品的血浓度。本品不可与麦角生物碱类药物(麦角胺, 二氢麦角胺)合用。麦角生物碱类为CYP3A4的底物, 二者合用后麦角类药物的血药浓度增高可导致麦角中毒。西罗莫司与伏立康唑合用时, 前者的血浓度可能显著增高, 因此这两种药物不可同时应用。本品禁止与利托那韦(每次400mg, 每12 小时1 次)合用。健康受试者同时应用利托那韦(每次400mg, 每12 小时1 次)与伏立康唑, 伏立康唑的血药浓度显著降低。利托那韦每次100mg, 每12 小时一次用于抑制CYP3A, 从而使其他抗逆转录病毒药物浓度增高, 但这种给药方案对伏立康唑浓度的影响尚无研究。本品禁止与依法韦伦同时应用。二者同时应用时, 伏立康唑血药浓度显著降低, 依法韦伦的血药浓度则显著增高。本品禁止与利福布丁同时应用。二者合用, 伏立康唑血药浓度显著降低, 利福布丁的血药浓度则显著增高。

8. 伏立康唑(137234-62-9)的注意事项:

(1) 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。如果连续治疗超过28 天, 需监测视觉功能, 包括视敏度、视力范围以及色觉。

(2) 肝毒性: 在临床试验中, 伏立康唑治疗组中严重的肝脏不良反应并不常见(包括肝炎, 胆汁瘀积和致死性的暴发性肝衰竭)。有报道肝毒性反应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。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能好转。

(3) 监测肝功能: 在伏立康唑治疗前及治疗中均需检查肝功能。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检查(特别是肝功能试验和胆红素)。如果临床症状体征与肝病发展相一致, 应考虑停药。

(4) 孕妇: 伏立康唑应用于孕妇时可导致胎儿损害。生殖研究表明: 在10mg/kg(按照mg/m²计算, 相当于0.3 倍的推荐维持剂量)的剂量下, 伏立康唑对大鼠有致畸作用(腭裂、肾积水/输尿管积水)。在100mg/kg(6 倍维持剂量)

的剂量下，伏立康唑对兔子具有胚胎毒性。对大鼠的其他影响包括骶尾骨、颅骨、耻骨、舌骨和多数肋骨的骨化减弱、胸骨节异常和输尿管/肾盂扩张。任何剂量的伏立康唑都可使怀孕大鼠血雌二醇水平降低。在10mg/kg剂量下，伏立康唑还可使大鼠妊娠时间延长，难产，导致围产期幼鼠死亡率增高。此外，伏立康唑可使兔子的胚胎死亡率增高，胎儿体重降低，骨骼变异率增高、颈肋和胸骨体外的骨化点增多。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。

(5) 半乳糖不耐受：伏立康唑片剂中含有乳糖成分，罕见的，先天性的半乳糖不能耐受者、Lapp 乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收障碍者不宜应用本品。

一般注意事项：一些吡咯类药物，包括伏立康唑，可引起心电图QT 间期的延长。在伏立康唑临床研究及上市后的监测中，罕有发生尖端扭转性室速的报道。在伴有多种混合危险因素的重症患者中，例如伴有心肌病、低钾血症、曾进行具有心脏毒性的化疗以及同时应用其他可能引起尖端扭转性室速的药物，有发生尖端扭转性室速的报道。在上述有潜在心律失常危险的患者中需慎用伏立康唑。在应用伏立康唑治疗前必须严格纠正钾、镁和钙的异常。

与静脉滴注有关的反应：健康受试者在静脉滴注过程中发生的与滴注相关的类过敏反应主要为脸红、发热、出汗、心动过速、胸闷、呼吸困难、晕厥、恶心、瘙痒以及皮疹，上述反应并不常见且多为即刻反应。一旦出现上述反应考虑停药。

患者须知应当告知患者：伏立康唑片剂应在餐后或餐前至少1 小时服用。伏立康唑可能会引起视觉改变，包括视力模糊和畏光，因此使用伏立康唑期间不能在夜间驾驶。如果在用药过程中出现视觉改变，应避免从事有潜在危险性的工作，例如驾驶或操纵机器。用药期间应避免强烈的、直接的阳光照射。

实验室检查 使用伏立康唑前应纠正电解质混乱，包括低钾血症、低镁血症和低钙血症。用药期间必须监测肾功能（主要为血肌酐）和肝功能（主要为肝功能检查和胆红素）。

9. 药物相互作用：

肝功能损害的患者 建议继续监测肝功以观察是否有进一步的升高。建议轻度到中度肝硬化者(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肝硬化者(Child-Pugh C) 的研究。有报道伏立康唑与肝功能试验异常和肝损害临床体征，如黄疸有关。因此严重肝功能不全的患者应用本品时必须权衡利弊，并密切监测药物的毒性反应。

肾功能损害的患者 中度到严重肾功能减退(肌酐清除率<50ml/min) 的患者应用本品时，可能发生助溶剂SBED 蓄积。除非应用静脉制剂的利大于弊，否则应选用口服给药。肾功能障碍者静脉给药时必须密切监测血肌酐水平，如有升高应考虑改为口服给药。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。赋形剂SBED 在血液透析中的清除率为55ml/min。

肾脏的不良反应，肾功能监测 有报道重症患者应用本品时可能发生急性肾衰竭。本品与具有肾毒性的药物合用以及当患者合并其它基础疾病时，可能会发生肾功能减退。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。

皮肤反应 在治疗中罕有发生表皮脱落者，如Stevens-Johnson 综合症。如果患者出现皮疹需严密观察，如皮损进一步加重则需停药。另外本品可导致光过敏，特别是在长期治疗时。建议告知患者在应用本品治疗时避免阳光直射。

致癌作用、致突变作用和生殖损害 在大鼠和小鼠中进行了为期2 年的伏立康唑致癌力研究。分别给大鼠口服6, 18 或50mg/kg的伏立康唑，或按mg/m²计算，分别给予0.2, 0.6 或1.6 倍常用维持剂量的伏立康唑。在给予50mg/kg伏立康唑的雌鼠中检测到肝细胞肿瘤，在给予6mg/kg和50mg/kg剂量的雄鼠中检测到肝细胞癌。分别给小鼠口服10, 30 或100mg/kg的伏立康唑，或按mg/m²计算，分别给予0.1, 0.4 或1.4 倍常用维持剂量的伏立康唑，在两种性别的小鼠中均检测到肝细胞肿瘤，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。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（非常规DNA 合成试验）中均未发现伏立康唑有基因毒性。初步研究结果显示50mg/kg, 或1.6 倍建议维持量的伏立康唑可使大鼠怀孕率显著下降，但大规模的生殖研究未发现上述显著差异。

致畸性：对驾驶和操作机器能力的影响 本品可能会引起一过性的、可逆性的视觉改变，包括视力模糊、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。

10. 孕妇及哺乳期妇女用药：

孕妇目前伏立康唑在孕妇中的应用尚无足够资料。动物实验显示本品有生殖毒性（参见临床前安全性资料），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。除非明

显的利大于弊，否则哺乳期妇女不宜使用伏立康唑。

11. 儿童用药：

伏立康唑在12岁以下儿童的安全性和有效性尚未建立。在治疗性研究中共入选年龄为12-18岁的侵袭性曲霉病患者22例，分别给予伏立康唑的维持剂量，即每12小时1次，每次4mg/kg，12例(55%)患者治疗有效。在治疗研究中，对伏立康唑在青少年中的药代动力学特性研究的很少。

12. 老年患者用药：

在多剂量给药的治疗研究中，≥65岁的患者占9.2%，≥75岁的患者占1.8%。在一项健康志愿者中进行的研究显示，老年男性的总暴露量(AUC)和血药峰浓度(Cmax)较年轻男性为高。对10项伏立康唑治疗研究中552例患者的药代动力学资料进行分析，结果显示静脉滴注或口服伏立康唑后，老年患者的血药浓度较年轻患者大约高80%-90%。但是，总的安全性老年人与年轻人相仿，因此无需调整剂量。

13. 药物过量：

在临床试验中有3例儿科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，其中有1例为持续10分钟的畏光不良事件。目前尚无伏立康唑的解毒剂。伏立康唑可通过血液透析清除，清除率为121ml/min，赋形剂SBECID的血液透析清除率为55ml/min。所以当药物过量时血液透析有助于将伏立康唑和SBECID从体内清除。

14. 规格：

伏立康唑注射用无菌粉末，每瓶200mg。

15. 贮藏：

密闭，在室温下保存。稀释后的溶液：2℃到8℃保存，不超过24小时(放在冰箱内)。本品为密闭的无菌粉末。因此，从微生物学的角度来看，稀释后必须立即使用。如果不立即静脉滴注，除非是在无菌环境下稀释，否则需保存在2℃到8℃的温度下，保存时间不超过24小时。2℃到8℃时，24小时内本品的化学和物理性质保持稳定。

16. 包装：

30ml 透明玻璃瓶。

17. 使用和处理说明：

本品使用时先用19ml注射用水溶解，溶解后的浓度为10mg/ml。本品仅供单次使用，未用完的溶液应当弃去。只有清澈的、没有颗粒的溶液才能使用。

相关化学品信息

[133662-12-1](#) [139158-25-1](#) [13050-38-9](#) [2-溴-N-叔丁基苯磺酰胺](#) [13861-37-5](#) [131970-78-0](#) [139482-17-0](#) [130-79-0](#) [130187-55-2](#) [130396-81-5](#) [1-甲氧基-5-0-\(叔丁基二苯基硅烷\)-2-脱氧-beta-D-赤式戊呋喃糖苷](#) [136056-01-4](#) [13129-38-9](#) [132873-34-8](#) [13509-17-6](#) [过硼酸钠](#) [三甲基碘硅烷](#) [丙戊酸钠](#) 551