核准日期：2025 年 05 月 27 日

注射用硫酸艾沙康唑说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

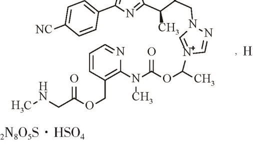
通用名称：注射用硫酸艾沙康唑
英文名称：Isavuconazonium Sulfate for Injection
汉语拼音：Zhusheyong Liusuan Aishakangzuo

【成份】

本品的活性成份为硫酸艾沙康唑。

化学名称：1-{(2R,3R)-3-[4-(4- 氰基苯基)-1,3- 噻唑 -2- 基]-2-(2,5- 二氟苯基)-2- 羟基丁基 }-4-[(1RS)-1-({ 甲基 [3-({[(甲基氨基) 乙酰基] 氧基 } 甲基) 吡啶 -2- 基] 氨基甲酰基 } 氧基) 乙基]-1H-1,2,4- 三唑 -4- 鎓单硫酸盐。

化学结构式：



分子式：$C_{35}H_{35}F_2N_8O_5S \cdot HSO_4$

分子量：814.84

辅料：甘露醇、硫酸（用于 pH 调节）

【性状】本品为白色至黄色块状物或粉末。

【适应症】

本品适用于治疗成人患者下列感染：

- 侵袭性曲霉病
- 侵袭性毛霉病

【规格】0.2g（按 $C_{22}H_{17}F_2N_5OS$ 计）。

【用法用量】

剂量

应在开始抗真菌治疗前获取真菌培养和其它相关实验室研究（包括组织病理学）的标本，以分离和鉴定致病微生物。在等待特异性诊断检查确认疾病期间，可开始早期针对性治疗（抢先治疗或诊断驱动治疗）。但在出结果后，应相应地调整抗真菌治疗。

负荷剂量

推荐的负荷剂量：前 48 小时内，每 8 小时一瓶（相当于 200mg 的艾沙康唑），在复溶和稀释后给药，共给药 6 次。

维持剂量

推荐的维持剂量：从末次负荷剂量给药后 12 至 24 小时开始每日一次，每次一瓶（相当于 200 mg 艾沙康唑），在复溶和稀释后给药。

治疗的持续时间应根据临床反应确定（参见【临床试验】）。

对于 6 个月以上的长期治疗，应认真考虑获益 – 风险平衡（参见【临床试验】和【药理毒理】）。

口服胶囊和静脉滴注的互换

本品还有胶囊剂型，每粒含 100 mg 艾沙康唑。（使用时参见“硫酸艾沙康唑胶囊说明书”）

由于口服剂型生物利用度高（98%，参见【药代动力学】），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。

特殊人群用药

老年人

老年患者不需要调整剂量；但临床上的老年患者用药经验有限。

肾功能损害

肾功能损害患者（包括终末期肾病患者）不需要调整剂量（参见【药代动力学】）。

肝功能损害

轻度或中度肝功能损害(Child-Pugh A 级和 B 级)患者不需要调整剂量(参见【注意事项】、【药代动力学】)。

目前尚未在重度肝功能损害（Child-Pugh C 级）患者中进行艾沙康唑的研究。除非认为潜在获益大于风险，否则不建议在这些患者中使用（参见【注意事项】、【不良反应】、【药代动力学】）。

儿童人群

尚未确定 18 岁以下未成年人使用本品的安全性及疗效。尚无可用数据。

给药方法

静脉给药

在进行药品处理或给药之前应采取的预防措施：在进行至少 1 小时的静脉输注给药之前，必须将本品复溶，然后稀释至相当于大约 0.8 mg/ml 艾沙康唑的浓度，以降低输液相关反应的风险。输液必须采用串联过滤器（带有聚醚砜 [PES] 微孔膜，孔径为 0.2 μm – 1.2 μm）的输液器。本品只能以静脉滴注的形式给药。

有关在给药前复溶和稀释本品的详细说明，请参见如下信息。

复溶

向小瓶中加入 5 ml 注射用水，将内容物复溶。振荡小瓶使内容物完全溶解。应目视检查复溶溶液，复溶后的浓溶液应澄清且无可见微粒，在给药前必须进一步稀释。

稀释与给药

复溶后，将小瓶中所有复溶浓溶液转移到输液袋中，输液袋中包含 250 ml 的 9 mg/ml (0.9%) 氯化钠注射液或 50 mg/ml (5%) 葡萄糖溶液。输注液含有大约 0.8 mg/ml 艾沙康唑。复溶浓溶液被进一步稀释后，稀释的溶液可能会出现白色至半透明的艾沙康唑细小颗粒，不会沉降（但会被串联过滤器除去）。应轻轻混合稀释的溶液，或翻滚输液袋，以最大程度减少颗粒的形成。应避免不必要的振动或剧烈摇晃溶液。输注液必须通过带有聚醚砜（PES）串联过滤器（孔径 0.2 μm 至 1.2 μm）的输液器进行输注。

艾沙康唑不应和其它静脉用药物通过同一输注管线或插管同时输注。

复溶和稀释后溶液的储存条件见【贮藏】。

如可能，在室温下复溶和稀释艾沙康唑后，应于 6 小时内完成静脉输注。如不可能，在稀释后应立即冰箱冷藏输注液，并于 24 小时内完成输注。有关本品复溶和稀释后储存条件的更多信息，参见【贮藏】。

如使用已有静脉输注管线，应使用 9 mg/ml（0.9%）氯化钠输注液或 50 mg/ml（5%）葡萄糖溶液冲洗管线。

本品仅供单次使用。请丢弃未用完的药瓶。

本品可能会对环境造成危害 (见【药理毒理】– 毒理学)。

任何未用完的药品或废料应根据当地的要求进行处置。

配伍禁忌

由于未进行过可配伍性研究，因此，除上述药品之外，本品不得与其他药品混合。

【不良反应】

安全性总结

最常见的治疗相关不良反应包括肝脏生化检查结果升高（7.9%）、恶心（7.4%）、呕吐（5.5%）、呼吸困难（3.2%）、腹痛（2.7%）、腹泻（2.7%）、注射部位反应（2.2%）、头痛（2.0%）、低钾血症（1.7%）和皮疹（1.7%）。

导致永久停止艾沙康唑治疗的最常见不良反应包括：意识模糊状态（0.7%）、急性肾衰竭（0.7%）、血胆红素升高（0.5%）、惊厥（0.5%）、呼吸困难（0.5%）、癫痫（0.5%）、呼吸衰竭（0.5%）和呕吐（0.5%）。

不良反应列表

表 1 按系统器官分类和频率列出了艾沙康唑在治疗侵袭性真菌感染时的不良反应。

不良反应的发生频率定义为：十分常见（≥ 1/10）、常见（≥ 1/100 至 < 1/10）、偶见（≥ 1/1,000 至 < 1/100）和未知（无法从已知数据推断）。

在每个频率分组中，不良反应以严重程度递减的次序排列。

表 1　按 MedDRA 系统器官分类和频率总结的不良反应

系统器官分类	药物不良反应
血液及淋巴系统疾病	
偶见	中性粒细胞减少症；血小板减少症^；全血细胞减少症；白细胞减少症^；贫血^
免疫系统疾病	
偶见	超敏反应^
未知	速发严重过敏反应 *
代谢及营养类疾病	
常见	低钾血症；食欲减退
偶见	低镁血症；低血糖；低白蛋白血症；营养不良^
精神疾病	
常见	谵妄^#
偶见	抑郁；失眠^
神经系统疾病	
常见	头痛；嗜睡
偶见	惊厥^；晕厥；头晕；异常感觉^； 脑病；晕厥前兆；周围神经病变；味觉倒错
耳及迷路类疾病	
偶见	眩晕
心脏器官疾病	
偶见	心房颤动；心动过速；心动过缓^；心悸； 心房扑动；心电图 QT 间期缩短；室上性心动过速；室性期外收缩；室上性期外收缩
血管与淋巴管疾病	
常见	血栓性静脉炎^
偶见	循环性虚脱；低血压
呼吸、胸廓和纵隔疾病	
常见	呼吸困难^；急性呼吸衰竭^
偶见	支气管痉挛；呼吸急促；咯血；鼻衄
胃肠系统疾病	
常见	呕吐；腹泻；恶心；腹痛^
偶见	消化不良；便秘；腹胀
肝胆系统疾病	
常见	肝脏生化检查结果升高^#
偶见	肝肿大；肝炎
皮肤及皮下组织类疾病	
常见	皮疹^；瘙痒
偶见	瘀点；脱发；药疹；皮炎^
肌肉骨骼及结缔组织疾病	
偶见	背痛
肾脏及泌尿系统疾病	
常见	肾衰竭
全身性疾病及给药部位各种反应	
常见	胸痛^；疲乏；注射部位反应^
偶见	外周水肿^；不适；虚弱

^表示有多个合适首选术语被合并为单个医学概念。
* 上市后收到的不良反应报告。
# 请参见下文“特定不良反应的说明”。

特定不良反应的说明

谵妄包括意识模糊状态的反应。

肝脏生化检查结果升高包括丙氨酸氨基转氨酶升高、天门冬氨酸氨基转氨酶升高、血碱性磷酸酶升高、血胆红素升高、血乳酸脱氢酶升高、γ – 谷氨酰转移酶升高、肝酶升高、肝功能异常、高胆红素血症、肝功能检查异常和转氨酶升高等事件。

实验室检查异常

据一项在由曲霉属菌种或其他丝状真菌引起的 516 例侵袭性真菌病患者中进行的双盲、随机、活性对照临床研究报告，在接受艾沙康唑治疗的患者中有 4.4% 的患者在研究治疗结束时出现肝脏转氨酶（丙氨酸氨基转氨酶或天门冬氨酸氨基转氨酶）大幅升高（> 3 倍正常值上限 [ULN]）。在接受艾沙康唑治疗的患者中，1.2% 的患者的肝脏转氨酶显著升高（> 10 倍 ULN）。

【禁忌】

对本品活性成份或任何辅料成份有超敏反应者。

与酮康唑合用（参见【药物相互作用】）。

与高剂量利托那韦 (每 12 小时 > 200 mg) 合用 (参见【药物相互作用】)。

与强效 CYP3A4/5 诱导剂(利福平、利福布汀、卡马西平、长效巴比妥类 [例如苯巴比妥]、苯妥英和圣约翰草等）合用，或与中效 CYP3A4/5 诱导剂（依非韦仑、萘夫西林和依曲韦林等）合用（参见【药物相互作用】）。

家族性短 QT 综合征患者（参见【注意事项】）。

【注意事项】

超敏反应

艾沙康唑的超敏反应可能导致的不良反应包括速发严重过敏反应、低血压、呼吸衰竭、呼吸困难、药疹、瘙痒和皮疹（参见【不良反应】）。如果发生速发严重过敏反应，应立即停用艾沙康唑并采取适当的治疗。

艾沙康唑应慎用于已知对其他唑类抗真菌药有超敏反应的患者。

输液反应

在艾沙康唑静脉输注期间，有低血压、呼吸困难、头晕、触觉障碍、恶心和头痛等输液反应的报告（参见【不良反应】）。如果发生上述反应，应停止输液。

严重皮肤不良反应

在唑类抗真菌药治疗期间有收到严重皮肤不良反应的报告，例如 Stevens-Johnson 综合征。如果患者发生重度皮肤不良反应，应停用本品。

心血管系统

QT 缩短

家族性短 QT 综合征患者禁用艾沙康唑（参见【禁忌】）。

在健康受试者的 QT 研究中，艾沙康唑呈浓度相关地缩短 QTc 间期。给药剂量 200 mg，给药后 2 小时与安慰剂之差的最小二乘（LSM）均值为 13.1ms [90% CI: 17.1, 9.1ms]。将剂量增加至 600mg 时，给药后 2 小时与安慰剂之差的 LSM 为 24.6ms [90% CI: 28.7, 20.4ms]。

正在使用已知会缩短 QT 间期的其他药品（例如卢非酰胺）的患者应慎用艾沙康唑。

肝脏转氨酶升高或肝炎

在临床研究中已有肝脏转氨酶升高的报告（参见【不良反应】）。肝脏转氨酶升高很少需要停用艾沙康唑。如有临床指征，应考虑肝酶监测。已有使用唑类抗真菌药（包括艾沙康唑在内）发生肝炎的报告。

重度肝功能损害

目前艾沙康唑尚未在重度肝功能损害(Child-PughC 级)患者中进行研究。除非认为潜在获益大于风险，否则不建议在这些患者中使用。应仔细监测这些患者是否出现潜在的药物毒性（参见【用法用量】、【不良反应】、和【药代动力学】）。

与其他药品合用

CYP3A4/5 抑制剂

禁止与酮康唑合用。与强效 CYP3A4 抑制剂洛匹那韦 / 利托那韦合用时，观察到艾沙康唑暴露量增加至两倍。与其他强效 CYP3A4/5 抑制剂合用时，预计影响可能不那么明显。与强效 CYP3A4/5 抑制剂合用时，不需要调整艾沙康唑的剂量，但药物不良反应可能增加，因此应谨慎（参见【药物相互作用】）。

CYP3A4/5 诱导剂

与弱效 CYP3A4/5 诱导剂（例如阿瑞吡坦、泼尼松和吡格列酮）合用可能会导致艾沙康唑血浆水平出现轻微至中等程度的下降；应避免与弱效 CYP3A4/5 诱导剂合用，除非认为潜在获益大于风险（参见【药物相互作用】）。

CYP3A4/5 底物（含免疫抑制剂）

艾沙康唑可视为 CYP3A4/5 的中效抑制剂，由 CYP3A4 代谢的药品与艾沙康唑合用时，前者的系统暴露量可能增加。将艾沙康唑 和 CYP3A4 底物(例如免疫抑制剂他克莫司、西罗莫司或环孢素）合用可增加这些药品的系统暴露量。在合用期间可能需要进行适当的治疗药物监测和剂量调整（参见【药物相互作用】）。

CYP2B6 底物

艾沙康唑是一种 CYP2B6 诱导剂。与艾沙康唑合用时，由 CYP2B6 代谢的药品系统暴露量可能会减少。因此，在合用艾沙康唑和 CYP2B6 底物（尤其是环磷酰胺等治疗指数较窄的药品）时要谨慎。依非韦仑是 CYP3A4/5 的中效诱导剂，禁止将 CYP2B6 底物依非韦仑与艾沙康唑合用（参见【禁忌】）。

P-gp 底物

艾沙康唑可能会增加 P-gp 底物药品的暴露量。当与艾沙康唑合用时，P-gp 底物药品（特别是地高辛、秋水仙碱和达比加群酯等治疗指数较窄的药品）可能需要调整剂量（参见【药物相互作用】）。

临床数据的局限性

艾沙康唑治疗毛霉病的临床数据仅限于一项在 37 例确诊或临床诊断毛霉病的患者中进行的前瞻性非对照临床研究，这些患者以艾沙康唑作为初始治疗，或因其他抗真菌治疗（主要为两性霉素 B）不合适而接受了艾沙康唑治疗。

单个毛霉目菌种的临床疗效数据非常有限，通常只有一或两名患者的数据（参见【临床试验】）。敏感性数据仅限于一小部分病例。这些数据表明艾沙康唑的体外抑菌浓度在毛霉目内的各个菌属 / 菌种之间差异很大。应当注意的是，尚未针对毛霉病开展剂量探索研究。

对驾驶和操作机器能力的影响

艾沙康唑对驾驶及操作机器的能力可能产生中度影响。如果患者出现混乱状态、嗜睡、晕厥和 / 或头晕，应避免驾驶或操作机器。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

没有关于孕妇使用本品的数据。

动物研究显示本品具有生殖毒性（参见【药理毒理】）。对人类的潜在风险尚不清楚。

除非患者患有重度或可能危及生命的真菌感染，并且预期治疗获益超过对胎儿的潜在危害时，方可考虑使用，否则妊娠女性不得使用本品。

育龄期妇女

对于不打算采取避孕措施的育龄妇女，不建议使用本品。

哺乳

现有的动物药效学 / 毒理学数据显示了艾沙康唑 / 代谢物会分泌到乳汁中（参见【药理毒理】）。

无法排除对新生儿和婴儿的风险。

本品治疗期间应停止哺乳。

生育力

尚无艾沙康唑对人类生育能力影响的数据。动物研究显示本品没有对雄性或雌性大鼠造成生育力损害（参见【药理毒理】）。

【儿童用药】尚未确定 18 岁以下未成年人使用本品的安全性及疗效。

【老年用药】

老年患者不需要调整剂量；但临床上的老年患者用药经验有限。

【药物相互作用】

艾沙康唑的药代动力学受其他药品影响的可能性

艾沙康唑是 CYP3A4 和 CYP3A5 的底物（参见【药代动力学】）。合用 CYP3A4 和 / 或 CYP3A5 抑制剂药品可能会增加艾沙康唑的血药浓度。合用 CYP3A4 和 / 或 CYP3A5 诱导剂药品可能会降低艾沙康唑的血药浓度。

抑制 CYP3A4/5 的药品

禁止将艾沙康唑与强效 CYP3A4/5 抑制剂酮康唑合用，因为该药品可能会显著增加艾沙康唑的血药浓度（参见【禁忌】、【药物相互作用】）。

与强效 CYP3A4 抑制剂洛匹那韦 / 利托那韦合用时，观察到艾沙康唑暴露量增加至两倍。至于其他强效 CYP3A4 抑制剂，例如克拉霉素、茚地那韦和沙奎那韦，根据相对效价可推测，它们的影响可能没有那么明显。与强效 CYP3A4/5 抑制剂合用时，不需要调整艾沙康唑的剂量，但药物不良反应可能增加，因此应谨慎（参见【注意事项】）。

与中效至弱效 CYP3A4/5 抑制剂合用时无需调整剂量。

诱导 CYP3A4/5 的药品

禁止将艾沙康唑与强效 CYP3A4/5 诱导剂（利福平、利福布汀、卡马西平、长效巴比妥类 [例如苯巴比妥]、苯妥英和圣约翰草）合用，或者与中效 CYP3A4/5 诱导剂（例如依非韦伦、萘夫西林和依曲韦林）合用，因为这些药品可能会显著降低艾沙康唑的血药浓度（参见【禁忌】）。

与弱效 CYP3A4/5 诱导剂（例如阿瑞吡坦、泼尼松和吡格列酮）合用可能会导致艾沙康唑血浆水平出现轻微至中等程度的下降；应避免与弱效 CYP3A4/5 诱导剂合用，除非认为潜在获益大于风险（参见【注意事项】）。

禁止与高剂量利托那韦（每日两次 > 200 mg）合用，因为高剂量利托那韦可能会诱导 CYP3A4/5 并降低艾沙康唑的血药浓度（参见【禁忌】）。

艾沙康唑影响其他药品暴露量的可能性

由 CYP3A4/5 代谢的药品

艾沙康唑是 CYP3A4/5 的中效抑制剂；将艾沙康唑与 CYP3A4/5 底物药品合用可能会导致这些药品的血药浓度增加。

由 CYP2B6 代谢的药品

艾沙康唑是一种弱效 CYP2B6 诱导剂；与艾沙康唑合用可能会导致 CYP2B6 底物的血药浓度降低。

由 P-gp 在肠内转运的药品

艾沙康唑是 P 糖蛋白 (P-gp) 的弱效抑制剂；与艾沙康唑合用可能会导致 P-gp 底物的血药浓度增加。

由 BCRP 转运的药品

体外试验显示艾沙康唑是 BCRP 的抑制剂，因此 BCRP 底物的血药浓度可能会增加。将艾沙康唑与 BCRP 底物合用时应谨慎。

通过转运蛋白经肾脏排泄的药品

艾沙康唑是有机阳离子转运蛋白 2 (OCT2) 的弱效抑制剂。将艾沙康唑与 OCT2 的底物药品合用可能会导致这些药品的血药浓度增加。

尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (UGT) 底物

艾沙康唑是 UGT 的弱效抑制剂。将艾沙康唑与 UGT 的底物药品合用可能会导致这些药品的血药浓度略微增加。

相互作用表

表 2 按治疗类别列出了艾沙康唑与合用药品间的相互作用（“↑”表示增加，“↓”表示减少）。除非另有说明，表 2 中的研究均采用本品的推荐剂量。

表 2　相互作用

按治疗领域列出的合用药品	对药物浓度的影响 /AUC、C_{max} 的几何平均数变化 (%)（作用机制）	合用建议
抗惊厥药		
卡马西平、苯巴比妥和苯妥英（强效 CYP3A4/5 诱导剂）	艾沙康唑的浓度可能会降低（卡马西平、苯妥英和长效巴比妥类药物 [例如苯巴比妥] 诱导 CYP3A）。	禁止将艾沙康唑与卡马西平、苯妥英及长效巴比妥类药物（例如苯巴比妥）合用。
抗菌剂		
利福平 （强效 CYP3A4/5 诱导剂）	艾沙康唑：AUC_{tau}：↓ 90%、C_{max}：↓ 75% （CYP3A4/5 诱导）	禁止将艾沙康唑与利福平合用。
利福布汀 （强效 CYP3A4/5 诱导剂）	未研究。 艾沙康唑的浓度可能会显著降低。（CYP3A4/5 诱导）	禁止将艾沙康唑与利福布汀合用。
萘夫西林 （中效 CYP3A4/5 诱导剂）	未研究。 艾沙康唑的浓度可能会显著降低。（CYP3A4/5 诱导）	禁止将艾沙康唑与萘夫西林合用。
克拉霉素 （强效 CYP3A4/5 抑制剂）	未研究。 艾沙康唑的浓度可能会增加。（CYP3A4/5 抑制）	无需调整艾沙康唑的剂量；但药物不良反应可能增加，因此应慎用。
抗真菌药		
酮康唑 （强效 CYP3A4/5 抑制剂）	艾沙康唑：AUC_{tau}：↑ 422%、C_{max}：↑ 9% （CYP3A4/5 抑制）	禁止将艾沙康唑与酮康唑合用。
草药		
圣约翰草 （强效 CYP3A4/5 诱导剂）	未研究。 艾沙康唑的浓度可能会显著降低。（CYP3A4 诱导）。	禁止将艾沙康唑与圣约翰草合用。
免疫抑制剂		
环孢素、西罗莫司、他克莫司（CYP3A4/5 底物）	环孢素：AUC_{inf}：↑ 29%、C_{max}：↑ 6% 西罗莫司：AUC_{inf}：↑ 84%、C_{max}：↑ 65% 他克莫司：AUC_{inf}：↑ 125% C_{max}：↑ 42%（CYP3A4 抑制）	不需要调整艾沙康唑的剂量。 环孢素、西罗莫司、他克莫司：根据需要监测血浆水平并适当调整剂量。
吗替麦考酚酯 (MMF) （UGT 底物）	麦考酚酸（MPA，活性代谢物）： AUC_{inf}：↑ 35%、C_{max}：↓ 11%（UGT 抑制）	不需要调整艾沙康唑的剂量。 MMF：建议监测 MPA 相关毒性。
泼尼松（CYP3A4 底物）	泼尼松龙（活性代谢物）： AUC_{inf}：↑ 8%、C_{max}：↓ 4%（CYP3A4 抑制） 艾沙康唑的浓度可能会降低。（CYP3A4/5 诱导）	除非认为潜在获益大于风险，否则应避免合用。
阿片类药物		
短效阿片类药物(阿芬太尼、芬太尼）（CYP3A4/5 底物）	未研究。 短效阿片类药物的浓度可能会增加。 （CYP3A4/5 抑制）。	不需要调整艾沙康唑的剂量。 短效阿片类药物(阿芬太尼、芬太尼)：密切监测是否发生任何药物毒性，并在需要时减少剂量。
美沙酮 （CYP3A4/5、2B6　和 2C9 底物）	S- 美沙酮（非活性阿片类异构体） AUC_{inf}：↓ 35%、C_{max}：↑ 1% 终末消除半衰期缩短 40% R- 美沙酮（活性阿片类异构体）。 AUC_{inf}：↓ 10%、C_{max}：↑ 4%（CYP2B6 诱导）	不需要调整艾沙康唑的剂量。 美沙酮：无需调整剂量。
抗癌药		
长春花碱类（长春新碱、长春碱）（P-gp 底物）	未研究。 长春花碱类药物的浓度可能会增加。（P-gp 抑制）	不需要调整艾沙康唑的剂量。 长春花碱类：密切监测是否发生任何药物毒性，并在需要时减少剂量。
环磷酰胺 （CYP2B6 底物）	未研究。 环磷酰胺的浓度可能会降低。（CYP2B6 诱导）	不需要调整艾沙康唑的剂量。 环磷酰胺：密切监测是否缺乏疗效，并在需要时增加剂量。
甲氨蝶呤 （BCRP、OAT1、OAT3 底物）	甲氨蝶呤：AUC_{inf}：↓ 3%、C_{max}：↓ 11% 7- 羟基代谢物：AUC_{inf}：↑ 29% C_{max}：↑ 15%（作用机制未知）	不需要调整艾沙康唑的剂量。 甲氨蝶呤：无需调整剂量。
其他抗癌药物（柔红霉素、多柔比星、伊马替尼、伊立替康、拉帕替尼、米托蒽醌、拓扑替康）（BCRP 底物）	未研究。 柔红霉素、多柔比星、伊马替尼、伊立替康、拉帕替尼、米托蒽醌、拓扑替康的浓度可能会增加。（BCRP 抑制）	不需要调整艾沙康唑的剂量。 柔红霉素、多柔比星、伊马替尼、伊立替康、拉帕替尼、米托蒽醌或拓扑替康：密切监测是否发生任何药物毒性，并在需要时减少剂量。
止吐药		
阿瑞吡坦 （弱效 CYP3A4/5 诱导剂）	未研究。 艾沙康唑的浓度可能会降低。（CYP3A4/5 诱导）	除非认为潜在获益大于风险，否则应避免合用。
抗糖尿病药		
二甲双胍（OCT1、OCT2 和 MATE1 底物）	二甲双胍：AUC_{inf}：↑ 52%、 C_{max}：↑ 23%（OCT2 抑制）	不需要调整艾沙康唑的剂量。 二甲双胍：可能需要减少剂量。
瑞格列奈（CYP2C8 和 OATP1B1 底物）	瑞格列奈：AUC_{inf}：↓ 8%、C_{max}：↓ 14%	不需要调整艾沙康唑的剂量。 瑞格列奈：无需调整剂量。
抗凝血剂		
达比加群酯 （P-gp 底物）	未研究。 达比加群酯的浓度可能会增加。（P-gp 抑制）。	不需要调整艾沙康唑的剂量。 达比加群酯的治疗指数较窄，应予以监测，并根据需要减少剂量。
华法林 （CYP2C9 底物）	S- 华法林：AUC_{inf}：↑ 11%、C_{max}：↓ 12% R- 华法林：AUC_{inf}：↑ 20%、C_{max}：↓ 7%	不需要调整艾沙康唑的剂量。 华法林：无需调整剂量。
抗逆转录病毒制剂		
洛匹那韦 400 mg / 利托那韦 100 mg （CYP3A4/5 强效抑制剂和底物）	洛匹那韦：AUC_{tau}：↓ 27%、 C_{max}：↓ 23%、C_{min}, ss：↓ 16%[a)] 利托那韦：AUC_{tau}：↓ 31% C_{max}：↓ 33%（作用机制未知） 艾沙康唑：AUC_{tau}：↑ 96%、C_{max}：↑ 74% （CYP3A4/5 抑制）	无需调整艾沙康唑的剂量；但药物不良反应可能增加，因此应慎用。 洛匹那韦 / 利托那韦：洛匹那韦 400 mg/ 利托那韦 100 mg 每 12 小时一次的剂量无需调整，但应密切监测是否缺乏抗病毒疗效。
利托那韦（每 12 小时 > 200 mg 的剂量） （强效 CYP3A4/5 诱导剂）	未研究。 高剂量的利托那韦可显著降低艾沙康唑的浓度。 （CYP3A4/5 诱导）	禁止将艾沙康唑和高剂量利托那韦（每 12 小时 > 200 mg）合用。
依非韦仑 （CYP3A4/5 中效诱导剂和 CYP2B6 底物）	未研究。 依非韦仑的浓度可能会降低。（CYP2B6 诱导） 艾沙康唑的药物浓度可能会显著降低。 （CYP3A4/5 诱导）	禁止将艾沙康唑与依非韦仑合用。
依曲韦林 （中效 CYP3A4/5 诱导剂）	未研究。 艾沙康唑的浓度可能会显著降低。（CYP3A4/5 诱导）	禁止将艾沙康唑与依曲韦林合用。
茚地那韦 （CYP3A4/5 强效抑制剂和底物）	茚地那韦 [b)]：AUC_{inf}：↓ 36%、C_{max}：↓ 52% （作用机制未知） 艾沙康唑的浓度可能会增加。（CYP3A4/5 抑制）	无需调整艾沙康唑的剂量；但药物不良反应可能增加，因此应慎用。 茚地那韦：密切监测是否缺乏抗病毒疗效，并在需要时增加剂量。
沙奎那韦 （强效 CYP3A4 抑制剂）	未研究。 沙奎那韦的浓度可能会降低（正如洛匹那韦 / 利托那韦那样）或增加（CYP3A4 抑制）。 艾沙康唑的浓度可能会增加。（CYP3A4/5 抑制）。	无需调整艾沙康唑的剂量；但药物不良反应可能增加，因此应慎用。 沙奎那韦：密切监测是否出现任何药物毒性和 / 或缺乏抗病毒疗效，并在需要时调整剂量。
其他蛋白酶抑制剂（例如福沙那韦） （CYP3A4/5 强效或中效抑制剂和底物）	未研究。 蛋白酶抑制剂的浓度可能会降低（正如洛匹那韦 / 利托那韦那样）或增加。（CYP3A4 抑制） 艾沙康唑的浓度可能会增加。（CYP3A4/5 抑制）	不需要调整艾沙康唑的剂量。 蛋白酶抑制剂：密切监测是否出现任何药物毒性和 / 或缺乏抗病毒疗效，并在需要时调整剂量。
其他 NNRTI(例如奈韦拉平) （CYP3A4/5 和 2B6 诱导剂和底物）	未研究。 NNRTI 浓度可能会降低（艾沙康唑诱导 CYP2B6）或增加。（CYP3A4/5 抑制）	不需要调整艾沙康唑的剂量。 NNRTI：密切监测是否出现任何药物毒性和 / 或缺乏抗病毒疗效，并在需要时调整剂量。
抗酸药物		
艾美拉唑 （CYP2C19 底物和胃部 pH 值↑）	艾沙康唑：AUC_{tau}：↑ 8%、C_{max}：↑ 5%	不需要调整艾沙康唑的剂量。 艾美拉唑：无需调整剂量。
奥美拉唑 （CYP2C19 底物和胃部 pH 值↑）	奥美拉唑：AUC_{inf}：↓ 11%、C_{max}：↓ 23%	不需要调整艾沙康唑的剂量。 奥美拉唑：无需调整剂量。
降血脂药物		
阿托伐他汀和其他他汀类药物（CYP3A4 底物，例如辛伐他汀、洛伐他汀、罗素伐他汀）（CYP3A4/5 和 / 或 BCRP 底物）	阿托伐他汀：AUC_{inf}：↑ 37%、C_{max}：↑ 3% 尚未研究其他他汀类药物。 他汀类药物的浓度可能会增加。 （CYP3A4/5 或 BCRP 抑制）	不需要调整艾沙康唑的剂量。 根据阿托伐他汀的结果，无需调整他汀类药物的剂量。建议监测他汀类药物的典型不良反应。
吡格列酮 （弱效 CYP3A4/5 诱导剂）	未研究。 艾沙康唑的浓度可能会降低。（CYP3A4/5 诱导）	除非认为潜在获益大于风险，否则应避免合用。
抗心律失常药		
地高辛（P-gp 底物）	地高辛：AUC_{inf}：↑ 25%、C_{max}：↑ 33% （P-gp 抑制）	不需要调整艾沙康唑的剂量。 地高辛：应监测血清地高辛浓度，并根据这些浓度调整地高辛剂量。
口服避孕药		
炔雌醇和炔诺酮 （CYP3A4/5 底物）	炔雌醇：AUC_{inf}：↑ 8%、C_{max}：↑ 14% 炔诺酮：AUC_{inf}：↑ 16%、C_{max}：↑ 6%	不需要调整艾沙康唑的剂量。 炔雌醇和炔诺酮：无需调整剂量。
止咳药		
右美沙芬（CYP2D6 底物）	右美沙芬：AUC_{inf}：↑ 18%、C_{max}：↑ 17% 右啡烷（活性代谢物）：AUC_{inf}：↑ 4%、C_{max}：↓ 2%	不需要调整艾沙康唑的剂量。 右美沙芬：无需调整剂量。
苯二氮卓类		
咪达唑仑（CYP3A4/5 底物）	口服咪达唑仑：AUC_{inf}：↑ 103%、C_{max}：↑ 72% （CYP3A4 抑制）	不需要调整艾沙康唑的剂量。 咪达唑仑：建议密切监测临床体征和症状，并根据需要减少剂量。
抗痛风药物		
秋水仙碱（P-gp 底物）	未研究。 秋水仙碱的浓度可能会增加。（P-gp 抑制）	不需要调整艾沙康唑的剂量。 秋水仙碱的治疗指数较窄，应予以监测，并根据需要减少剂量。
天然物		
咖啡因（CYP1A2 底物）	咖啡因：AUC_{inf}：↑ 4%、C_{max}：↓ 1%	不需要调整艾沙康唑的剂量。 咖啡因：无需调整剂量。
戒烟辅助药物		
安非他酮（CYP2B6 底物）	安非他酮：AUC_{inf}：↓ 42% C_{max}：↓ 31%（CYP2B6 诱导）	不需要调整艾沙康唑的剂量。 安非他酮：根据需要增加剂量。

NNRTI = 非核苷类逆转录酶抑制剂；P-gp = P- 糖蛋白

[a)] 平均谷水平值下降百分比

[b)] 仅在 400 mg 艾沙康唑单次给药后研究了茚地那韦。

AUC_{inf} = 外推至无穷大时间的血浆药物浓度 – 时间曲线下面积；AUC_{tau} = 稳态下 24 小时间期内血浆药物浓度 – 时间曲线下面积；C_{max} = 最大血浆药物浓度；C_{min},ss = 稳态下血浆药物浓度。

【药物过量】

症状

在一项 QT 研究中，与治疗剂量组(相当于每天 200mg 的艾沙康唑)相比，在艾沙康唑超治疗剂量（相当于每天 600mg 的艾沙康唑）条件下更频繁报告的症状包括：头痛、头晕、异常感觉、嗜睡、注意力障碍、味觉障碍、口干、腹泻、口腔感觉减退、呕吐、潮热、焦虑、躁动、心悸、心动过速、畏光和关节痛。

药物过量管理

艾沙康唑不能通过血液透析清除。艾沙康唑没有特效的解毒剂。发生药物过量时，应进行支持治疗。

【临床试验】

以下内容来自文献报道。

治疗侵袭性曲霉病

一项随机、双盲、阳性对照临床研究在 516 例由曲霉属菌种或其他丝状真菌引起的侵袭性真菌病病例中评估了艾沙康唑治疗侵袭性曲霉病的安全性和有效性。在意向性治疗（ITT）人群中，258 例患者接受了艾沙康唑治疗，258 例患者接受了伏立康唑治疗。在前 48 小时内每 8 小时经静脉给予艾沙康唑（每次相当于 200mg 艾沙康唑），之后每天经静脉或口服给药一次（每次相当于 200mg 艾沙康唑）。方案规定的最长治疗持续时间为 84 天。中位治疗持续时间为 45 天。

独立盲态数据审查委员会在治疗结束（EOT）时评估了 myITT 人群（通过细胞学、组织学、培养或半乳甘露聚糖检测确诊和临床诊断的侵袭性曲霉病患者）的总体应答情况。myITT 人群包括 123 例接受艾沙康唑治疗的患者和 108 例接受伏立康唑治疗的患者。在该群体中，艾沙康唑组的总体应答率为 35%（43/123），伏立康唑组的总体应答率为 38.9%（42/108）。调整后的治疗差异（伏立康唑 – 艾沙康唑）为 4.0%（95% 置信区间：– 7.9%；15.9%）。在该群体中，艾沙康唑组在第 42 天的全因死亡率为 18.7%(23/123)，伏立康唑组为 22.2%（24/108）。调整后的治疗差异（艾沙康唑 – 伏立康唑）为 – 2.7%（95 % 置信区间：– 12.9%；7.5%）。

治疗毛霉病

在一项国际多中心开放性非对照研究（VITAL 研究）中，37 例确诊或临床诊断毛霉病的患者接受了艾沙康唑给药：在前 48 小时内每 8 小时经静脉或口服给予艾沙康唑（每次相当于 200mg 艾沙康唑），之后每天经静脉或口服给药一次（每次相当于 200mg 艾沙康唑）。总体毛霉病患者群体的中位治疗持续时间为 84 天，而既往未接受过毛霉病治疗的 21 位患者的中位治疗持续时间为 102 天。对于独立数据审查委员会（DRC）定义的确诊或临床诊断毛霉病患者，在总体患者人群中第 84 天全因死亡率为 43.2%（16/37），在以艾沙康唑作为初始治疗的毛霉病患者中为 42.9%（9/21），在因既往抗真菌治疗（主要为基于两性霉素 B 的治疗）无效或对这些治疗不耐受而接受艾沙康唑治疗的毛霉病患者中为 43.8%（7/16）。在 EOT 时，DRC 评定的总体成功率为 11/35（31.4%），其中 5 名患者完全应答、6 名患者部分应答。在另外 10/35 (28.6%) 的患者中观察到稳定应答。在 9 例根霉属毛霉病患者中，4 例患者在艾沙康唑治疗下得到良好应答。在 5 例根毛霉属毛霉病患者中，未观察到良好应答。其他菌种的临床经验非常有限（*横梗霉*属 n=2、*小克银汉霉*属 n=1、*雅致放射毛霉* n=1）。

【药理毒理】

药理作用

作用机制

硫酸艾沙康唑为三唑类抗真菌药物艾沙康唑的前药。艾沙康唑通过抑制细胞色素 P 450 依赖性酶羊毛甾醇 14- α - 脱甲基酶（该酶负责将羊毛甾醇转变为麦角固醇）来阻断真菌细胞膜关键成分麦角固醇的合成。这导致细胞膜中甲基化甾醇前体累积和麦角固醇损耗，进而弱化真菌细胞膜的结构和功能。哺乳动物细胞的去甲基化对艾沙康唑的抑制作用较不敏感。

抗菌活性

艾沙康唑在体外和临床感染中对下列的微生物的大多数菌株具有活性：烟曲霉、黄曲霉、黑曲霉、土曲霉和毛霉目（如米根霉和毛霉菌）。

耐药性

艾沙康唑具有潜在的耐药性。与其他唑类抗真菌药一样，艾沙康唑的耐药机制可能是多种机制所致，其中包括靶基因 CYP51 的突变。观察到固醇曲线变化和外排泵活性提高，但尚不清楚这些结果与临床的相关性。

体外和动物研究显示：艾沙康唑和其他唑类具有交叉耐药性。交叉耐药与临床结果的相关性尚未得到充分表征，但是以往接受过唑类药物治疗的患者可能需要采用其他抗真菌治疗。

折点

EUCAST 折点

曲霉属	最低抑菌浓度（MIC）折点（mg/L）	
	≤S（敏感）	>R（耐药）
黄曲霉	1	2
烟曲霉	1	2
构巢曲霉	0.25	0.25
土曲霉	1	1

目前没有足够的数据来为其他曲霉属菌种设定临床折点。

毒理研究

遗传毒性

体外细菌回复突变试验和大鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

大鼠经口给予硫酸艾沙康唑最高剂量达 90mg/kg/ 天（以 AUC 计，约为人维持剂量暴露量的 0.3 倍），未见对雄性或雌性生育力的影响。

大鼠和兔在器官发生期（大鼠妊娠第 6~17 天和兔妊娠第 6~18 天）分别给予盐酸艾沙康唑 30 和 45mg/kg（以 AUC 计，分别相当于临床暴露量的 0.2 和 0.1 倍），可导致大鼠和兔的颈肋发生率呈剂量相关性增加。大鼠在 ≥ 30mg/kg 剂量下，颧弓融合和多肋 / 残留多肋的发生率也呈剂量相关性增加。在其他唑类抗真菌药的胚胎 – 胎仔发育试验中也可见骨骼异常。

大鼠在妊娠期和哺乳期（妊娠第 6 天至产后第 20 天）经口给予硫酸艾沙康唑最高剂量达 90mg/kg/ 天（以 AUC 计，约为临床暴露量的 0.5 倍），幼仔围产期死亡率增加，未见对妊娠或分娩时间的影响。

哺乳大鼠静脉给予 ^{14}C 标记的硫酸艾沙康唑后，在乳汁中检测到放射性。

致癌性

在一项大鼠 2 年致癌性试验和一项小鼠 2 年致癌性试验中，在剂量低至人维持剂量下暴露量的 0.1 倍时，雄性和雌性 B6C3F1/Crl 小鼠以及雄性 Wistar 大鼠中可见肝细胞腺瘤和 / 或癌的剂量相关性增加。雌性小鼠在 300mg/kg（暴露量与人维持剂量相似）下肝血管瘤增加。雄性小鼠在 100mg/kg（以 AUC 计，约为人系统暴露量的 0.4 倍）剂量下肝母细胞瘤增加。

在雄性和雌性大鼠中，尤其是雄性大鼠的给药剂量低至 60mg/kg（约为人用临床维持剂量的 0.2 倍）时，均观察到甲状腺滤泡细胞腺瘤。大鼠甲状腺肿瘤与人致癌性风险的相关性尚不明确。

雄性大鼠在 300mg/kg（暴露量为人维持剂量下暴露量的 0.8 倍）剂量下可见皮肤纤维瘤发生率显著增加。雌性大鼠在 200mg/kg（系统暴露量与人维持剂量的暴露量相似）剂量下可见子宫腺癌。

【药代动力学】

以下内容来自文献报道。

硫酸艾沙康唑是一种水溶性前药，可通过静脉滴注给药或作为胶囊口服给药。给药后，硫酸艾沙康唑迅速被血浆酯酶水解为活性成分艾沙康唑；前药的血药浓度非常低，并且仅在经静脉给药后短时间内可检出。

吸收

健康受试者口服本品后，活性成分艾沙康唑被吸收并且在单次和多次给药后约 2–3 小时达到最大血药浓度 (Cmax)（请参见表 3）。

表 3　口服硫酸艾沙康唑后艾沙康唑稳态下的药代动力学参数

参数 统计量	艾沙康唑 200mg (n = 37)	艾沙康唑 600mg (n = 32)
C_{max}（ng/mL）		
平均值 SD CV%	7499 1893.3 25.2	20028 3584.3 17.9
t_{max}（h）		
中位值 范围	3.0 2.0 – 4.0	4.0 2.0 – 4.0
AUC（h•ng/mL）		
平均值 SD CV%	121402 35768.8 29.5	352805 72018.5 20.4

如下表 4 所示，CRESEMBA 单剂量口服给药后，艾沙康唑的绝对生物利用度为 98%。根据上述结果，静脉和口服给药可以互换使用。

表 4　口服和静脉给药的药代动力学参数比较（平均值）

	艾沙康唑 400 mg 口服	艾沙康唑 400 mg 静脉
AUC (h•ng/mL)	189462.8	193906.8
CV%	36.5	37.2
半衰期 (h)	110	115

食物对吸收的影响

随高脂肪饮食口服相当于 400mg 艾沙康唑的硫酸艾沙康唑，艾沙康唑的 Cmax 减少 9%，AUC 增加 9%。硫酸艾沙康唑胶囊可空腹或餐后服用。

分布

艾沙康唑在体内分布广泛，平均稳态分布容积（Vss）约为 450L。艾沙康唑与人血浆蛋白高度结合（> 99%），其中主要与白蛋白结合。

生物转化

体外 / 体内研究表明 CYP3A4、CYP3A5 和后续的尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (UGT) 参与了艾沙康唑的代谢。

在人体内使用单剂量 [氰基 –^{14}C] 艾沙康唑鎓盐和 [吡啶甲基 –^{14}C] 硫酸艾沙康唑之后，除了活性成分（艾沙康唑）和非活性裂解产物之外，还发现许多次要代谢物。除活性成分艾沙康唑外，所有其他单个代谢物的 AUC 均不超过总放射性标记材料的 10%。

消除

健康受试者口服放射性标记的硫酸艾沙康唑后，放射性剂量在粪便中的平均回收率为 46.1%，在尿液中的平均回收率为 45.5%。

原形艾沙康唑的肾脏排泄率低于给药剂量的 1%。

非活性裂解产物主要通过代谢和随后的代谢物肾排泄被消除。

线性 / 非线性

在健康受试者中进行的研究证实，在每日高达 600 mg 的剂量范围内，艾沙康唑的药代动力学与剂量成正比。

特殊人群的药代动力学

儿童患者

尚未评估儿童患者（< 18 岁）的药代动力学。尚无可用数据。

肾功能损害

与具有正常肾功能的受试者相比，在轻度、中度或重度肾功能损害受试者中未观察到艾沙康唑的总 Cmax 和 AUC 有任何临床相关变化。在 III 期研究中接受艾沙康唑给药的 403 名患者中，79 名（20%）患者的肾小球滤过率（GFR）估计低于 60mL/min/1.73 m^2。肾功能损害患者（包括终末期肾病患者）不需要调整剂量。艾沙康唑不易通过透析被清除（参见【用法用量】）。

肝功能损害

32 例轻度（Child-Pugh A 级）肝功能不全和 32 例中度（Child-Pugh B 级）肝功能不全患者(每种 Child-Pugh 分级包括 16 例静脉患者和 16 例口服患者) 接受艾沙康唑 100mg 单次给药后，与 32 例肝功能正常的年龄及体重匹配的健康受试者相比，Child Pugh A 级组最小二乘平均系统暴露量（AUC）增加 64%，Child-Pugh B 级组增加 84%。Child-Pugh A 级组的平均血药浓度（Cmax）降低 2%，Child-Pugh B 级组降低 30%。在健康受试者和轻度或中度肝功能不全患者中评估了艾沙康唑的群体药代动力学，结果表明轻度和中度肝功能损害人群中的艾沙康唑清除率 (CL) 值分别比健康人群低 40% 和 48%。

轻度至中度肝功能损害患者无需调整剂量。

目前尚未在重度肝功能损害（ChildPugh C 级）患者中进行艾沙康唑研究。除非认为潜在获益大于风险，否则不建议在这些患者中使用（参见【用法用量】、【注意事项】）。

【贮藏】

密闭，在 2~8℃保存。

本品在复溶和稀释后，使用中的理化稳定性数据证明：2~8℃下可保存 24 小时，在室温下可保存 6 小时。

从微生物学角度考虑，本品在复溶和稀释后，应立即使用；如不立即使用，使用者需保证使用之前的保存时间和条件，除非是在受控且验证的无菌环境下复溶和稀释，通常保存在 2~8℃下不超过 24 小时。

【包装】

高硼硅玻璃管制注射剂瓶、冷冻干燥注射用局部覆聚四氟乙烯膜卤化丁基橡胶塞（溴化）、抗生素瓶用铝塑组合盖包装。

1 瓶 / 盒、5 瓶 / 盒、10 瓶 / 盒。

【有效期】18 个月

【执行标准】国家药品监督管理局药品注册标准编号 YBH11742025

【批准文号】国药准字 H20254347

【上市许可持有人】

名　　称：山东新华制药股份有限公司
注册地址：淄博市高新技术产业开发区化工区
邮政编码：255000
电话号码：0533-2166666
传　　真：0533-2184991
网　　址：www.xhzy.com

【生产企业】

企业名称：山西普德药业有限公司
生产地址：山西省大同经济技术开发区第一医药园区
邮政编码：037010
电话号码：0352-5375422
传　　真：0352-5375455
网　　址：http://www.pudepharma.com

注射用硫酸艾沙康唑说明书 0.2g

成品尺寸：210*240mm

请仔细校对此稿，无误签字回传，我司以贵公司最终确认稿为依据，如文字版面尺寸有任何问题，和我司无关。

马建华 2025.07.23