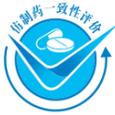


核准日期: 2021年1月19日  
修改日期: 2021年5月8日

# 泊沙康唑肠溶片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

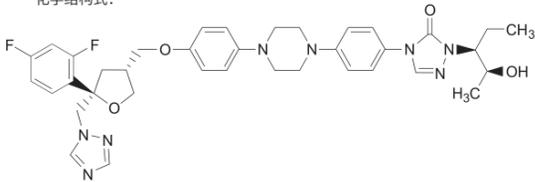


## 【药品名称】

通用名称: 泊沙康唑肠溶片  
英文名称: Posaconazole Enteric-coated Tablets  
汉语拼音: Boshakangzuo Changrongpian

## 【成份】

本品主要成分为泊沙康唑。  
化学名称: 4-[4-[4-[4-[[[3R,5R]-5-(2,4-二氧苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-3-咪唑]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<sub>27</sub>H<sub>36</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>  
分子量: 700.78

【性状】 本品为黄色薄膜衣片,一面刻有“100”字样,除去包衣后显类白色。

## 【适应症】

### 预防侵袭性曲霉和念珠菌感染

本品适用于预防13岁和13岁以上因重度免疫缺陷而导致侵袭性曲霉和念珠菌感染风险增加的患者。这些患者包括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。

【规格】 100mg

## 【用法用量】

### 1. 泊沙康唑肠溶片的剂量和用法

剂量:

表1: 泊沙康唑肠溶片的用药剂量

适应症	剂量和治疗持续时间
预防侵袭性曲霉和念珠菌感染	负荷剂量: 300mg (100mg 肠溶片3片)、第1天每日2次。 维持剂量: 300mg (100mg 肠溶片3片),第2天开始,每日1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。

### 2. 泊沙康唑肠溶片的重要用法须知

● 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。

● 泊沙康唑肠溶片应该整体吞服,不能掰开、压碎或咀嚼后服用。

● 泊沙康唑肠溶片可以与或不与食物同服。与食物同服可以增加泊沙康唑的口服吸收,优化血药浓度。

● 泊沙康唑肠溶片应该仅用于预防性用药适应症。泊沙康唑治疗口咽念珠菌病的用法请参见泊沙康唑口服混悬液的说明书。

● 在禁食和进食条件下,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,是预防适应症的优选口服剂型。

● 严重腹泻或呕吐患者服用泊沙康唑肠溶片时应严密监控突破性真菌感染。

### 3. 肾功能不全患者的剂量调整

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,在轻度至重度肾功能受损患者中,不需要进行剂量调整。

单次服用400mg口服混悬液后,轻度(eGFR: 50-80 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, n=6)或中度(eGFR: 20-49 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, n=6)肾功能不全患者,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(eGFR: <20ml/min/1.73m<sup>2</sup>)中,平均血浆暴露水平(AUC)与肾功能正常的患者(eGFR: >80 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)相似;然而与其他肾功能不全组(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,必须对重度肾功能受损患者出现的突破性真菌感染进行密切监测。以上剂量调整的推荐同样适用于泊沙康唑肠溶片,但泊沙康唑肠溶片并未进行特定的研究。

### 4. 肝功能不全患者的剂量调整

在轻度(Child-Pugh A级, N=6)、中度(Child-Pugh B级, N=6)或重度(Child-Pugh C级, N=6)肝功能不全患者中,单次口服泊沙康唑口服混悬液400mg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、中度或重度肝功能不全患者中,平均C<sub>max</sub>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、中度或重度肝功能不全患者中,平均表观口服清除率(C<sub>l/F</sub>)分别下降18%、36%和28%。在肝功能不全的受试者以及轻度、中度或重度肝功能不全患者中,消除半衰期(t<sub>1/2</sub>)分别为27小时、39小时、27小时和43小时。

在轻度至重度肝功能不全(Child-Pugh A、B或C级)患者中,不建议对本品进行剂量调整。以上剂量调整的推荐同样适用于泊沙康唑肠溶片,但泊沙康唑肠溶片并未进行特定的研究。

### 5. 性别

在男性和女性中,泊沙康唑的药代动力学相似。不需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。

### 7. 体重

泊沙康唑药代动力学模型提示体重大于120kg的患者可能具有较低的泊沙康唑暴露剂量,因此在体重超过120kg的患者建议密切监测突破性真菌感染。

## 【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发生率进行直接比较,并且不能代表临床实践中的实际发生率。在临床试验中,报告的泊沙康唑肠溶片不良反应类型一般与泊沙康唑口服混悬液临床试验中报告的类型相似。

### 泊沙康唑肠溶片临床试验经验

泊沙康唑肠溶片的安全性已经在230例参加临床研究的患者中予以评价。患者在进行预防性抗真菌给药(肠溶片研究1)时,同时入组参加泊沙康唑肠溶片非比较性药代动力学和安全性试验。患者免疫系统受损的基础病包括血液系统恶性肿瘤、化疗后中性粒细胞减少、造血干细胞移植(HSCT)后发生移植物抗宿主病(GVHD)。全部患者人群62%为男性,平均年龄为51岁(范围19-78岁),17%≥65岁,93%为白种人,16%为西班牙裔。给予泊沙康唑肠溶片的中位疗程为28天,20个患者每日接受200mg剂量,210个患者每日接受300mg剂量(每组第1天均给药两次)。表2表示在泊沙康唑肠溶片研究中每日剂量300mg治疗的患者观察到的发生率≥10%的治疗相关不良反应。

表2: 泊沙康唑肠溶片研究1: 每日剂量300mg治疗的受试者报告的治疗相关不良反应数量(%) : 发生率最少10%

身体系统 优选术语	泊沙康唑肠溶片 (300mg) (n=210)
报告任何不良反应的受试者	201 (99)
血液和淋巴系统疾病	
贫血	22 (10)
血小板减少	29 (14)
胃肠道疾病	
腹痛	23 (11)
便秘	20 (10)
腹泻	61 (29)
恶心	56 (27)
呕吐	28 (13)
全身性疾病和给药部位情况	
乏力	20 (10)
寒战	22 (10)
粘膜炎症	29 (14)
外周水肿	33 (16)
发热	59 (28)
代谢和营养性疾病	
低钾血症	46 (22)
低镁血症	20 (10)
神经系统疾病	
头痛	30 (14)
呼吸、胸廓和纵膈疾病	
咳嗽	35 (17)
鼻出血	30 (14)
皮肤和皮下组织疾病	
皮疹	34 (16)
血管疾病	
高血压	23 (11)

使用泊沙康唑肠溶片300mg每日一次治疗最常报告(>25%)的不良反应为腹泻、发热和恶心。

导致中止泊沙康唑肠溶片300mg每日一次治疗的最常见不良反应为恶心(2%)。泊沙康唑口服混悬液临床试验安全性试验

在1844名患者中对泊沙康唑口服混悬液治疗的安全性进行了评估。其中包括参加活性对照预防研究的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。这些患者代表了不同的人群,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感染患者,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3显示了泊沙康唑预防治疗中发生率大于10%的治疗中出现的不良反应。表4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。

### 曲霉和念珠菌的预防:

在2项随机、比较性的预防研究(口服混悬液研究1和2),在重度免疫功能受损患者中,将泊沙康唑口服混悬液200mg(每日3次)方案与氟康唑400mg(每日1次)或伊曲康唑200mg(每日2次)方案的安全性进行了比较。

预防临床研究中最高频率报告的不良反(≥30%)包括发热、腹泻和恶心。

预防临床研究中最高频率报告泊沙康唑治疗的不不良反应与胃肠道病相关,具体包括恶心(2%)、呕吐(2%)和肝酶升高(2%)。

表3: 泊沙康唑口服混悬液研究1和研究2报告治疗组出现的不不良反应的随机化受试者数量(%) : 泊沙康唑口服混悬液或氟康唑治疗组之发生率至少为10%(汇总预防安全性分析)

身体系统 优选术语	泊沙康唑 (n=605)	氟康唑 (n=539)	伊曲康唑 (n=58)
报告任何不良反应的受试者	595 (98)	531 (99)	58 (100)
全身-全身性疾病			
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)
一般心血管疾病			
高血压	106 (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)
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	256 (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	69 (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	64 (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)
鼻衄	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)	62 (12)	11 (19)

\* 根据男性/女性患者人数计算性别别特不良反应的百分比。

### 发生口咽念珠菌病的 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≤400mg,每日1次的安全性及与262名HIV感染患者接受氟康唑100mg,每日1次的安全性进行了比较。

另有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治疗。在这些受试者中,149名接受每日800mg剂量治疗,其余受试者接受剂量≤400mg,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汇总研究中,最常导致停止泊沙康唑治疗的不良反应包括呼吸困难不全(1%)和肺炎(1%)。在难治性OPC汇总研究中,最常导致停止泊沙康唑治疗的不良反应包括AIDS(7%)和呼吸困难不全(3%)。

表4: 泊沙康唑口服混悬液 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)

身体系统 优选术语	受试者人数 (%)		
	对照OPC汇总 泊沙康唑 n=557	氟康唑 n=262	难治OPC汇总 泊沙康唑 n=239
报告任何不良事件的受试者*	356 (64)	175 (67)	221 (92)
全身-全身性疾病			
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;  
\* 不考虑与治疗的关系,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。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。在这些合并晚期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: 在泊沙康唑的预防、OPC/rOPC或其他临床试验期间报告有临床意义的患者发生率<5%的不良反包括:

● 血液和淋巴系统: 溶血性尿毒综合征、血性形成性血小板减少性紫癜、中性粒细胞减少加重。

● 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。(参见【禁忌】)

● 心脏: 尖端扭转型室性心动过速。(参见【注意事项】)

● 血管: 肺栓塞。

● 胃肠道系统: 胰腺炎。

● 肝脏系统: 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5。

表5: 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		
	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)	25/285 (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=天门冬氨酸氨基转移酶;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6(部分患者在开始研究药物前已出现肝功能检查异常)。

表6: 泊沙康唑口服混悬液研究: 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	泊沙康唑 (n=557)	难治 (n=262)
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发报告的,所以尚不能可靠地估计其发生频率。

内分泌紊乱: 假性醛固酮增多症。

## 【禁忌】

### 1. 过敏反应

对泊沙康唑、本品的任何成分或其他类别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底物联合使用,因为联合使用会导致QT间期延长。本品与CYP3A4底物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。

### 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液浓度会增加,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。

## 【注意事项】

### 1. 与神经钙蛋白抑制剂的药物相互作用

本品与环孢菌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值升高。临床疗效研究中,对环孢菌素或他克莫司浓度升高患者应已调整剂量和/或停药(包括死亡病例)报告。在泊沙康唑治疗期间和停止治疗后应持续监测环孢菌素或他克莫司的全血浓度值,并且依据此调整环孢菌素或他克莫司的剂量。

### 2. 心律失常和QT间期延长

某些类突药物,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尖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400mg,每日2次,伴同高脂肪膳食的173名男性及女性志愿者(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)间期降低(-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发现QTc(F)间期≥500 msec或QTc(F)间期与基线相比升高≥60 msec。

可能发生药物性心律失常状况的患者应该慎用泊沙康唑。本品不得与已知可延长QTc间期和属于CYP3A4底物的药品联合使用。开始泊沙康唑治疗前应尽可能纠正低钾、低镁和低钙。

在出现过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

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  $\geq 27\text{mg/kg}$  (根据健康志愿者中的稳态血浆浓度，暴露水平为  $400\text{mg}$ ，口服混悬液每日 2 次给药方案的  $\geq 1.4$  倍) 的沙洛唑啉可导致骨骼畸形 (颅骨畸形和肋骨缺失)。在大鼠中，未观察到骨骼畸形的剂量 (无效应剂量) 为  $9\text{mg/kg}$ ，其暴露水平为  $400\text{mg}$ ，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  $80\text{mg/kg}$  下未观察到任何畸形。在家兔中，无效应剂量为  $20\text{mg/kg}$ ，而大剂量  $40\text{mg/kg}$  和  $80\text{mg/kg}$  可导致吸收胎增加，这些剂量产生的暴露水平分别为  $400\text{mg}$  口服混悬液每日 2 次给药方案的  $2.9$  或  $5.2$  倍。在家兔中， $80\text{mg/kg}$  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

沙洛唑啉可排入至哺乳大鼠的乳汁中。尚未知本品是否会排入至人乳汁中。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否停止哺乳还是停止药物治疗的决定。

#### 生育力

最大剂量  $180\text{mg/kg}$  (根据健康志愿者受试者中的稳态血浆浓度，暴露水平为  $300\text{mg}$ ，每日 2 次给药方案的  $3.4$  倍) 或  $45\text{mg/kg}$  (暴露水平为  $300\text{mg}$ ，每日 2 次给药方案的  $2.6$  倍) 的沙洛唑啉分别对雄性大鼠或雌性大鼠的生育力不存在任何影响。尚没有评估沙洛唑啉对人类生育力的影响的临床经验。

#### 【儿童用药】

在  $13\sim 17$  岁年龄组中证实了沙洛唑啉口服混悬液以及沙洛唑啉肠溶片的安全性和有效性。充分并且良好对照的成人研究对沙洛唑啉在这些人群中的使用提供了佐证。尚未确定沙洛唑啉在 13 岁以下的 (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 岁的患者接受沙洛唑啉口服混悬液每日  $600\text{mg}$  ( $200\text{mg}$ ，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 ( $\geq 18$  岁) 中的稳态沙洛唑啉浓度 (Cav) 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 岁的患者接受沙洛唑啉口服混悬液的治疗，每日总剂量不超过  $18\text{mg/kg}$ ，每日分 2 次使用，约 50% 患者 (而非预先设定的 90% 患者) 达到了目标稳态沙洛唑啉浓度 (Cav) 暴露于  $500\text{ng/ml}$  和小于  $2500\text{ng/ml}$  之间。

#### 【老年用药】

230 个用沙洛唑啉肠溶片治疗的患者中，有 38 名患者 (17%) 大于 65 岁。年轻受试者和老年受试者的沙洛唑啉肠溶片药代动力学类似。老年患者和较年轻患者之间安全性方面没有观察到总体差异，因此不建议调整老年患者的给药量。

在预防性临床试验中随机接受沙洛唑啉口服混悬液治疗的 605 名患者中，63 名 (10%) 患者的年龄  $\geq 65$  岁。此外，在另一项适应症中接受  $\geq$  每日  $800\text{mg}$  沙洛唑啉治疗的 48 名患者的年龄  $\geq 65$  岁。在老年患者和年轻患者之间，沙洛唑啉的安全性不存在总体差异。

在年轻和老年 ( $\geq 65$  岁) 受试者中，沙洛唑啉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】

沙洛唑啉主要通过 UDP 葡萄糖苷酸化进行代谢，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能对沙洛唑啉的血浆浓度产生影响。除非对于患者的益处超过风险，沙洛唑啉一般应避免与可能降低沙洛唑啉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。

沙洛唑啉也是 CYP3A4 的强效抑制剂。因此沙洛唑啉可以增加主要通过 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，口服沙洛唑啉重复剂量给药 (每日 2 次口服混悬液  $400\text{mg}$ ，持续 16 天)，西罗莫司 ( $2\text{mg}$  单剂量) 的  $C_{\text{max}}$  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沙洛唑啉治疗时，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、同时服用期间和沙洛唑啉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：沙洛唑啉可致他克莫司 ( $0.05\text{mg/kg}$  单剂量) 的  $C_{\text{max}}$  和 AUC 值分别显著增加  $121\%$  和  $358\%$ 。在开始沙洛唑啉治疗时，将他克莫司的剂量减至初始剂量的约三分之一。在沙洛唑啉治疗期间和停止治疗后应该频繁监测他克莫司的全血谷浓度，并且依据此调整他克莫司的剂量。

环孢菌素：在开始沙洛唑啉治疗前，沙洛唑啉口服混悬液  $200\text{mg}$  每日 1 次可导致环孢菌素患者的环孢菌素全血谷浓度升高。建议在开始沙洛唑啉治疗时，将环孢菌素的剂量减至初始剂量的约四分之一。在沙洛唑啉治疗期间和停止治疗后应该频繁监测环孢菌素的全血谷浓度，并且依据此调整环孢菌素的剂量。

#### 2. CYP3A4 底物

沙洛唑啉与 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心动过速。因此，禁止沙洛唑啉与这些药物联用。

#### 3. 通过 CYP3A4 代谢的 HMG-CoA 还原酶抑制剂 (他汀类药物)

口服沙洛唑啉重复剂量给药 (每日 1 次口服混悬液  $50$ 、 $100$ 、 $200\text{mg}$ ，连续 13 天) 辛伐他汀 ( $40\text{mg}$  单剂量) 的  $C_{\text{max}}$  和 AUC 分别平均增加  $7.4$  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导致横纹肌溶解症。禁止沙洛唑啉与主要通过 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。沙洛唑啉会导致麦角生物碱 (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，禁止沙洛唑啉与麦角生物碱联用。

#### 5. 通过 CYP3A4 代谢的苯二氮卓类药物

沙洛唑啉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。口服沙洛唑啉重复剂量给药 (每日 2 次口服混悬液  $200\text{mg}$ ，持续 7 天) 分别增加静脉给药咪达唑仑 ( $0.4\text{mg}$  单剂量)  $C_{\text{max}}$  和 AUC 的平均  $1.3$  倍和  $4.6$  倍。每日 2 次服用沙洛唑啉口服混悬液  $400\text{mg}$ ，持续 7 天，分别增加静脉给药咪达唑仑  $C_{\text{max}}$  和 AUC 的  $1.6$  倍和  $6.2$  倍。沙洛唑啉 2 次剂量分别增加口服咪达唑仑 ( $2\text{mg}$  口服单剂量)  $C_{\text{max}}$  和 AUC 的  $2.2$  倍和  $4.5$  倍。另外，同时服用期间口服沙洛唑啉 ( $200\text{mg}$  或  $400\text{mg}$  口服混悬液) 可导致咪达唑仑的平均终末半衰期从约  $3\sim 4$  小时延长至  $8\sim 10$  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。

沙洛唑啉与其他通过 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。与沙洛唑啉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，预计沙洛唑啉将提高这些抗逆转录病毒药物的血浆水平。健康受试者中，口服沙洛唑啉重复剂量给药 (每日 2 次口服混悬液  $400\text{mg}$ ，连续 7 天) 分别平均增加阿扎那韦 (每日 1 次  $300\text{mg}$ ，连续 7 天) 的  $C_{\text{max}}$  和 AUC  $2.6$  倍和  $3.7$  倍。健康受试者中，当服用利托那韦 (每日 1 次  $300\text{mg}$  口服加  $100\text{mg}$  利托那韦，连续 7 天) 作为辅助治疗时，口服沙洛唑啉重复剂量给药 (每日 2 次口服混悬液  $400\text{mg}$ ，连续 7 天) 分别平均增加阿扎那韦  $C_{\text{max}}$  和 AUC  $1.5$  倍和  $2.5$  倍。与沙洛唑啉同时服用期间，建议频繁监测与抗逆转录病毒试剂 (CYP3A4 酶作用) 相关的不良事件和毒性。

依非韦仑：依非韦仑可诱导 UDP-葡萄糖苷酶，并且显著降低沙洛唑啉血浆浓度。  $400\text{mg}$  每日 1 次可分别降低沙洛唑啉  $C_{\text{max}}$  和 AUC 的  $45\%$  和  $50\%$ 。除非获益超过  $400\text{mg}$ ，否则推荐避免依非韦仑与沙洛唑啉联用。

利托那韦和阿扎那韦：利托那韦和阿扎那韦通过 CYP3A4 代谢，而沙洛唑啉会导致这些药物的血浆浓度升高。在与沙洛唑啉联合使用期间，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：合并使用福沙那韦和沙洛唑啉可能导致沙洛唑啉血浆浓度降低。如要求同时服用，建议密切监测突破性真菌感染。福沙那韦 ( $700\text{mg}$  每日 2 次，连续 10 天) 重复给药分别降低了沙洛唑啉 (第 1 天口服混悬液每日 1 次  $200\text{mg}$ ，第二天口服混悬液每日 2 次  $200\text{mg}$ ，然后连续 8 天口服混悬液每日 2 次  $400\text{mg}$ )  $C_{\text{max}}$  和 AUC 的  $21\%$  和  $23\%$ 。

#### 7. 利福布汀

利福布汀可诱导 UDP-葡萄糖苷酶，利福布汀  $300\text{mg}$  每日 1 次可分别降低沙洛唑啉  $C_{\text{max}}$  和 AUC 的  $43\%$  和  $49\%$ 。利福布汀也通过 CYP3A4 代谢。因此，利福布汀与沙洛唑啉联合用药会导致利福布汀  $C_{\text{max}}$  和 AUC 分别升高  $31\%$  和  $72\%$ 。除非对患者的获益超过风险，否则应避免沙洛唑啉与利福布汀联用。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-葡萄糖苷酶，苯妥英  $200\text{mg}$  每日 1 次可分别降低沙洛唑啉  $C_{\text{max}}$  和 AUC 的  $41\%$  和  $50\%$ 。苯妥英也通过 CYP3A4 代谢。因此，苯妥英与沙洛唑啉联合用药会导致苯妥英血浆浓度升高。除非对患者的获益超过风险，否则应避免沙洛唑啉与苯妥英联用。然而，如果需要联合用药，推荐在与沙洛唑啉联用时对突破性真菌感染进行密切监测，频繁监测苯妥英浓度，并且考虑降低苯妥英的剂量。

#### 9. 胃酸抑制剂 / 中和剂

沙洛唑啉肠溶片与抗酸剂、H2 受体拮抗剂和质子泵抑制剂同时使用时，临床上未观察到对沙洛唑啉药代动力学具有相关影响。沙洛唑啉肠溶片与抗酸剂、H2 受体拮抗剂和质子泵抑制剂同时使用时，不需要调整沙洛唑啉肠溶片的给药剂量。

#### 10. 长春生物碱

大多数长春生物碱 (例如长春新碱和长春碱) 都是 CYP3A4 底物。严重不良反应与长春新碱和唑类抗真菌药，包括沙洛唑啉的联合使用相关 (参见“注意事项”)。沙洛唑啉可导致长春生物碱的血浆浓度升高，从而导致神经毒性和其他严重不良反应。因此，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，包括沙洛唑啉的治疗。

#### 11. 通过 CYP3A4 代谢的钙离子通道阻滞剂

沙洛唑啉可能导致通过 CYP3A4 代谢的钙离子通道阻滞剂的血浆浓度升高 (例如，维拉帕米、地尔硫卓、硝苯地平、尼卡地平、非洛地平)。在联合治疗期间，建议频繁监测钙离子通道阻滞剂相关的不反应和毒性。可能需要降低钙离子通道阻滞剂的剂量。

#### 12. 地高辛

在接受地高辛与沙洛唑啉联合治疗的患者中，报告地高辛血浆浓度升高。因此，在联合治疗期间，建议对地高辛的血浆浓度进行监测。

#### 13. 氧氟喹酮

甲氧萘啉与沙洛唑啉肠溶片同时给药不影响沙洛唑啉的药代动力学。在与甲氧萘啉同时给药时，不需要调整沙洛唑啉肠溶片给药量。

#### 14. 格列吡嗪

$10\text{mg}$  单剂量格列吡嗪对沙洛唑啉的  $C_{\text{max}}$  和 AUC 没有临床显著影响。尽管沙洛唑啉与格列吡嗪联合用药时，不需要对格列吡嗪进行治疗剂量调整，不过推荐对葡萄糖浓度进行监测。

#### 15. 齐多夫定 (AZT)、拉米夫定 (3TC) 和苄地那韦

临床研究显示当与沙洛唑啉同时服用时，未观察到齐多夫定、拉米夫定和苄地那韦的临床显著影响。因此，与这些药物同时服用不要求剂量调整。

#### 【药物过量】

尚无沙洛唑啉肠溶片药物过量的经验。在临床试验期间，部分患者接受最大剂量每日  $1600\text{mg}$  的沙洛唑啉口服混悬液治疗，这些患者出现的不良事件与较小剂量下观察到的结果没有差异。此外，1 名患者出现了意外过量用药，该患者服用  $1200\text{mg}$ ，每日 2 次，为期 3 天。研究者未见药物过量的不良事件。沙洛唑啉无法通过血液透析清除。

#### 【药理作用】

##### 药理作用

##### 作用机制

沙洛唑啉为三唑类抗真菌药，是羊毛甾醇 14-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。沙洛唑啉通过抑制真菌细胞膜上的羊毛甾醇 14-脱甲基酶而产生抗真菌作用。

##### 微生物学

体外试验和临床研究显示，沙洛唑啉对下列微生物具有抗菌活性：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、裴氏着色菌、荚膜组织胞浆菌、波氏假阿利叶肺菌、链格孢属、外瓶霉属、镰刀菌属、枝孢菌属、根霉属、毛霉属和根霉属。

体外试验显示，沙洛唑啉对下列霉菌也具有抗菌活性：都柏林念珠菌、无名念珠菌、季也蒙念珠菌、葡萄酒念珠菌、乳酒念珠菌、皱褶念珠菌、热带念珠菌、涎沫念珠菌、平常念珠菌、解脂念珠菌、挪威念珠菌、假热带念珠菌、劳伦隐球菌、马克思鲁德菌、酿酒酵母、解脂耶氏酵母、毕赤酵母属、毛孢子菌、聚多曲霉、烟曲霉、皮茨芽生菌、絮状表皮癣菌、巴西副球孢子菌、尖囊孢子菌、申克孢子丝菌、皮炎外瓶霉、犁头霉、膜质霉属、平脐霉属、弯孢属、小孢子菌属、拟青霉属、青霉菌和毛霉属。然而，目前针对沙洛唑啉治疗以上微生物引起真菌感染中的安全性和有效性，尚未有临床试验研究。

沙洛唑啉对某些唑类抗真菌药无应答或对其它唑类抗真菌药的酵母和霉菌具有广谱抗菌活性：

- 念珠菌属 (包括对氟康唑、伏立康唑和伊曲康唑敏感的白念珠菌分离株、本身对氟康唑不敏感的克柔念珠菌和光滑念珠菌、本身对两性霉素 B 治疗不敏感的葡萄酒念珠菌)
- 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、根霉属和根霉属)

##### 在体外，沙洛唑啉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，沙洛唑啉对由霉菌或酵母引起的多种真菌感染具有抗菌活性。但是，最低抑菌浓度和有效性之间尚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，可以先进行治疗。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

在实验室中，未发现对沙洛唑啉耐药的白念珠菌菌株；对沙洛唑啉敏感性降低的烟曲霉自发突变发生频率上升为  $1 \times 10^8$  至  $1 \times 10^9$ 。临床上行念珠菌和烟曲霉分离株对沙洛唑啉敏感性降低的现象少见。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存在明显关联。沙洛唑啉对其唑类抗真菌药耐药的微生物感染者中获得治疗成功；同时，体外沙洛唑啉对其它唑类药物 / 或两性霉素 B 耐药的曲霉属和念珠菌属菌株具有活性作用。沙洛唑啉对真菌治疗的折点尚未确立。

##### 抗真菌药物联合治疗

在体外和体内对沙洛唑啉与两性霉素 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。

##### 毒理学研究

##### 遗传毒性

沙洛唑啉 Ames 试验、体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均为阴性。

##### 生殖毒性

雄性大鼠给予最大剂量  $180\text{mg/kg}$  (以健康志愿者的稳态血浆浓度计，暴露量为口服混悬液  $400\text{mg}$  每日 2 次给药方案的  $1.7$  倍) 或雌性大鼠给予  $45\text{mg/kg}$  (暴露量为口服混悬液  $400\text{mg}$  每日 2 次给药方案的  $2.2$  倍)，沙洛唑啉对生育力未见影响。在大鼠中，沙洛唑啉剂量  $\geq 27\text{mg/kg}$  (为健康受试者口服混悬液  $400\text{mg}$  每日 2 次给药方案稳态血浆药物浓度的  $\geq 1.4$  倍) 可导致骨骼畸形 (颅骨畸形和肋骨缺失)。在大鼠中，未观察到骨骼畸形的剂量 (无效应剂量) 为  $9\text{mg/kg}$  (暴露量为口服混悬液  $400\text{mg}$  每日 2 次给药方案的  $0.7$  倍)。在家兔中，最大剂量  $80\text{mg/kg}$  下未观察到畸形。在家兔中，无效应剂量为  $20\text{mg/kg}$ ，而大剂量  $40$  和  $80\text{mg/kg}$  可导致吸收胎增加，这些剂量产生的暴露水平分别为  $400\text{mg}$  每日 2 次给药方案的  $2.9$  或  $5.2$  倍。在家兔中， $80\text{mg/kg}$  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，沙洛唑啉可致雄性大鼠和围产、孕早期延长、平均窝仔数减少以及出生后生存能力降低。在兔试验中，当沙洛唑啉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相同，这些生殖作用与给药影响垂体激素的生成有关。

##### 致畸性

在为期 2 年给予高于临床剂量沙洛唑啉的大鼠和小鼠致癌性试验中，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，大鼠经口给予沙洛唑啉最大剂量为  $20\text{mg/kg}$  (雌性) 或  $30\text{mg/kg}$  (雄性)，根据摄入高脂膳食 (口服混悬液  $400\text{mg}$  每日 2 次方案) 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  $3.9$  或  $3.5$  倍。在小鼠试验中，经口给药最大剂量为每日  $60\text{mg/kg}$ ，暴露量为口服混悬液  $400\text{mg}$  每日 2 次方案的  $4.8$  倍。

与其它唑类抗真菌药相同，在重复给药毒性试验中发现沙洛唑啉对垂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肾上腺抑制作用。

在给药  $\geq 3$  个月的大鼠毒性试验中，当全身暴露量小于人治疗剂量暴露量时，可观察到神经内分泌脂质病。在给药 1 年的猴毒性试验中，未观察到上述改变。在大鼠和猴中进行的为期 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，

未观察到对中枢或周围神经系统的影响。

在大鼠中进行的为期 2 年的试验中，可观察到导致肺泡扩张和阻塞的肺磷脂脂质病。这些结果不一定代表在人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，当最大血浆浓度是人治疗剂量血浆浓度的  $8.5$  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，当全身暴露量是人治疗剂量暴露量的  $2.1$  倍时，超声心动图未提示心脏代偿。在大鼠和猴中，当全身暴露量分别为人治疗剂量暴露量的  $2.1$  倍和  $8.5$  倍时，可观察到收缩压和动脉血压升高 ( $29\text{mmHg}$ )。

#### 【药代动力学】

沙洛唑啉是一种唑类抗真菌药物。

剂量-效应关系：在急性髓性白血病 (AML) 或骨髓增生异常综合征 (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 (GVHD) 造血干细胞移植 (HSCT) 受体患者参加的临床研究中，沙洛唑啉暴露水平的范围较宽。对患者数据的药代动力学-药效学分析表明，平均沙洛唑啉浓度 (Cav) 和预防有效性之间存在明显的相关性 (表 7)。较低的 Cav 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 7：在预防性临床试验中沙洛唑啉口服混悬液暴露量分析 (Cav)

	AML/MDS 中预防性应用 *		移植物抗宿主病中预防性应用 †	
	Cav 范围 (ng/ml)	治疗失败 ‡ (%)	Cav 范围 (ng/ml)	治疗失败 ‡ (%)
第 1 四分位	90-322	54.7	22-557	44.6
第 2 四分位	322-490	37.0	557-915	20.4
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

Cav = 稳态时测定的沙洛唑啉平均血浆浓度  
\* 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

沙洛唑啉肠溶片单次和多次给药剂量达  $300\text{mg}$  后，药代动力学显示出与给药剂量成正比。健康志愿者、急性髓细胞白血病或骨髓增生异常综合征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的造血干细胞移植受体第 1 天  $300\text{mg}$  每日两次 (BID)，此后  $300\text{mg}$  每日一次 (QD) 给予沙洛唑啉肠溶片后稳态时沙洛唑啉平均药代动力学参数见表 8。

表 8：健康志愿者和患者给予沙洛唑啉肠溶片 ( $300\text{mg}$ ) \* 后稳态药代动力学参数算术均数 (%CV)

	N	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·hr/ml)	Cav † (ng/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>min</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> ‡ (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)
健康志愿者	12	51618 (25)	2151 (25)	2764 (21)	1785 (29)	4 (3-6)	31 (40)	7.26 (26)
患者	50	37900 (42)	1580 (42)	2090 (38)	1310 (50)	4 (1.3-8.3)	-	9.39 (45)

CV= 以百分比表示的变异系数 (%CV)；AUC<sub>0-24h</sub> = 从零时到 24 小时血浆浓度-时间曲线下面积；C<sub>max</sub> = 观察到的最高血浆浓度；C<sub>min</sub> = 观察到的最低血浆浓度；T<sub>max</sub> = 观察到最高血浆浓度的时间；t<sub>1/2</sub> = 终末段半衰期；CL/F = 表观总体清除率 \* 第 1 天  $300\text{mg}$  每日两次、此后  $300\text{mg}$  每日一次 \* t<sub>1/2</sub> = 时间平均浓度 (即 AUC<sub>0-24h</sub>/24 小时) \* 中位数 (最低-最高)

吸收：健康志愿者口服给予沙洛唑啉肠溶片时吸收中位数 T<sub>max</sub> 为  $4\sim 5$  小时。 $300\text{mg}$  剂量 (每日 1 次，第 1 天给药剂量每日两次) 时到第 6 天达到稳态血浆浓度。在禁食情况下，口服沙洛唑啉的绝对生物利用度大约为  $54\%$ 。与禁食情况相比，当伴随高脂饮食服用沙洛唑啉肠溶片时，沙洛唑啉的  $C_{\text{max}}$  和 AUC 分别升高  $16\%$  和  $51\%$  (见表 9)。为增强沙洛唑啉的吸收并优化血浆浓度，沙洛唑啉肠溶片应与食物一起服用。

表 9：健康受试者在禁食和进食情况下，单次口服给予  $300\text{mg}$  沙洛唑啉肠溶片血浆药代动力学的统计学比较

药代动力学参数	禁食		进食 (高脂饮食) *		GMR(90% CI)
	N	平均 (%CV)	N	平均 (%CV)	
C <sub>max</sub> (ng/ml)	14	935 (34)	16	1060 (25)	1.16 (0.96, 1.41)
AUC <sub>0-24h</sub> (ng·hr/ml)	14	26200 (28)	16	38400 (18)	1.51 (1.33, 1.72)
T <sub>max</sub> † (hr)	14	5.00 (3.00, 8.00)	16	6.00 (5.00, 24.00)	N/A

GMR= 几何最小二乘均数比；CI= 可信区间  
\*  $48.5\text{g}$  脂肪  
† T<sub>max</sub> 均值 (最小值, 最大值)

沙洛唑啉肠溶片与影响胃液 pH 或胃动力药物同时给药时，未显示对沙洛唑啉药代动力学暴露量有明显的影响 (见表 10)。

表 10：健康受试者同时给予影响胃 pH 和胃动力药物对沙洛唑啉肠溶片药代动力学的影响

同时给予的药物	给药组	C <sub>max</sub> 变化 (比率估计*；比率估计 90% 置信区间)		AUC <sub>0-last</sub> 变化 (比率估计*；比率估计 90% 置信区间)	
		N	平均 (%CV)	N	平均 (%CV)
Mylanta® 高效溶液 (提高胃 pH)	25.4 毫当量 (meq) /5ml, 20ml		↑ 6% (1.06; 0.90-1.26) †	↑ 4% (1.04	