

核准日期：2019年06月10日  
修改日期：2021年10月13日  
修改日期：2022年07月14日

天铭®

# 注射用醋酸卡泊芬净说明书

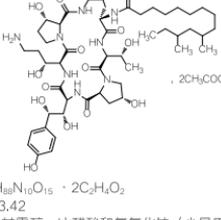
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

## 【药品名称】

通用名称：注射用醋酸卡泊芬净  
英文名称：Casposungin Acetate for Injection  
汉语拼音：Zhusheyong Casun Kabofenjing

## 【成份】

本品主要成份为醋酸卡泊芬净，其化学名称为：1-[(4R,5S)-5-[(2-氨基乙氧基)-N-[(10,12-二甲基-1-萘基十四烷基)-4-羟基-L-鸟氨酸]-5-[(3R)-3-羟基-L-鸟氨酸]茚白菌素B<sub>2</sub>]-二羧酸盐。  
化学结构式：



分子式：C<sub>52</sub>H<sub>84</sub>N<sub>10</sub>O<sub>15</sub> · 2C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>  
分子量：1213.42

辅料：蔗糖、甘露醇、冰醋酸和氢氧化钠（少量用于调节pH值）。

## 【性状】

本品为白色或类白色冻干块状物或粉末。

## 【适应症】

本品适用于成人患者和儿童患者（三个月及三个月以上）：  
1、经验性治疗中性粒细胞减少、伴发热患者的可疑真菌感染。  
2、治疗念珠菌血症和以下念珠菌感染：腹腔脓肿、腹膜炎和胸膜腔感染。尚未研究本品在由念珠菌感染引起的心内膜炎、骨髓炎和脑膜炎中的作用。  
3、治疗食管念珠菌病。  
4、治疗对其治疗无效或不能耐受（例如：两性霉素B、两性霉素B脂质体、伊曲康唑）患者的侵袭性曲霉病。尚未研究本品作为侵袭性曲霉病的初始治疗的作用。

## 【规格】

(1) 50mg；(2) 70mg（以卡泊芬净计）

## 【用法用量】

1、所有患者的用药说明  
本品经静脉缓慢输注约1小时以上。  
本品不能经静脉推注给药。  
由于尚未获得本品与其它静脉输注物质、添加剂或药物配伍研究的数据，所以请勿将本品与其他药物混合或者同时输注。  
不得使用任何含有右旋糖（α-D-葡聚糖）的稀释液，因为本品在含有右旋糖的稀释液中不稳定。

## 2、成年患者【18岁及18岁以上】的推荐剂量

常用剂量为50mg每日一次（对于大多数适应症应首先给予70mg负荷剂量）。对100名念珠菌血症和其他念珠菌感染的成年患者进行了每日剂量150mg（范围：1至51天；中位数：14天）的安全性和有效性研究。更高剂量本品的有效性没有明显优于本品50mg每日剂量的有效性。在其他本品适用的成年患者中每日剂量高于50mg的剂量可能更有效。

## 经验性治疗中性粒细胞减少、伴发热患者的可疑真菌感染：

第一天给予单次70mg负荷剂量，随后每天单次50mg。疗程应取决于患者的临床反应。经验性治疗应持续至患者的中性粒细胞减少症痊愈恢复正常。确诊真菌感染的患者至少治疗14天；在中性粒细胞减少症和临床症状消除后治疗还需持续至少7天。如果50mg剂量耐受性好，但缺乏有效的临床反应，可以将每天剂量提高至70mg。

## 念珠菌血症和其他念珠菌感染（腹腔脓肿、腹膜炎和胸膜腔感染）：

第一天单次70mg负荷剂量，随后每天单次50mg，疗程应取决于患者的临床和微生物学反应。通常抗菌药物治疗应持续至末次阳性培养后至少14天。在中性粒细胞持续减少患者在治疗期间可能会更长直至中性粒细胞减少症恢复。

## 食管念珠菌病：

在症状恢复后继续给予50mg每日一次治疗至少14天。未研究该适应症的70mg负荷剂量。由于HIV感染患者的口腔念珠菌病存在复发的风险，因此应考虑抑制性口腔治疗[参见“临床试验”]。

## 侵袭性曲霉病：

第一天单次70mg负荷剂量，随后给予每天单次50mg，疗程应取决于患者病情的严重程度、免疫抑制的恢复情况以及临床反应确定。

## 3、儿童患者【3个月至17岁】的推荐剂量

对于所有适应症，第一天均应给予70mg/m<sup>2</sup>单次负荷剂量，随后给予50mg/m<sup>2</sup>每日一次治疗。

无论患者的计算剂量为多少，最大负荷剂量和每日维持剂量不应超过70mg。

## 儿童患者（3个月至17岁）的给药剂量应根据患者的体表面积（BSA）使用Mosteller公式计算：

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{身高 (cm)} \times \text{体重 (kg)}}{3600}}$$

在计算患者的BSA后，负荷剂量（mg）应等于BSA（m<sup>2</sup>）×70mg/m<sup>2</sup>。维持剂量（mg）应等于BSA（m<sup>2</sup>）×50mg/m<sup>2</sup>。

治疗的持续时间应根据适应症的个体考虑，如成年患者的适应症所述（参见“成年患者的推荐剂量”）。如果50mg/m<sup>2</sup>的剂量临床反应欠佳，但是患者能够很好的耐受，可以将每日剂量提高至70mg/m<sup>2</sup>（不超过70mg）。

## 4、肝功能不全患者

对轻度肝功能不全(Child-Pugh评分5至6分)的成年患者无需调整剂量。但对中度肝功能不全(Child-Pugh评分为7至9分)的成年患者，推荐在给予首次70mg负荷剂量之后，根据药物代谢动力学数据将本品的治疗剂量调整为35mg每日一次（参见“药代动力学”）。目前没有严重肝功能不全(Child-Pugh评分 > 9分)的成年患者和肝功能不全程度在严重儿童患者中的临床用药经验。

## 5、肾功能不全患者

无需对肾功能不全患者进行剂量调整。卡泊芬净是不可透析的：因此在血液透析后不需要补充剂量。

## 6、接受药物清除诱导剂伴随治疗的患者

接受利福平治疗的成年患者的本品治疗剂量应为70mg每日一次。接受奈韦拉平、依非韦伦、卡马西平、地塞米松或苯妥英治疗的成年患者的本品治疗剂量提高至70mg每日一次。

在儿童患者中，本品与药物清除诱导剂（如利福平、依非韦伦、奈韦拉平、苯妥英、地塞米松或卡马西平）联合使用时，应考虑将本品的治疗剂量增加至70mg/m<sup>2</sup>每日一次（不超过70mg）。

## 7、药物的制备和溶解

由于尚未获得本品与其他经静脉输注物质、添加剂或药物配伍研究的数据，所以请勿将本品与其他药物混合或者同时输注。不得使用任何含有右旋糖（α-D-葡聚糖）的稀释液，因为本品在含有右旋糖的稀释液中不稳定。

## 本品的输注制备：

A.将冷藏的本品药瓶恢复至室温。  
B.在无菌条件下将药瓶中加入10.8mL 0.9%氯化钠注射液，或无菌注射用水，或含有对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯的无菌注射用水，或含0.9%苯甲醇的无菌注射用水。

本品每瓶均含有人为过量灌装的药物。因此，溶解后的药物浓度参见下表1。

表1：本品的制备说明

本品药瓶	总药物含量 (包含过量灌装)	加入的溶液体积	溶解后浓度
50mg	54.6mg	10.8mL	5mg/mL
70mg	75.6mg	10.8mL	7mg/mL

白色至类白色药块会完全溶解。轻轻摇匀直至获得透明的溶液。在溶解过程中和静脉输注前对复溶液进行肉眼检查，观察是否存在颗粒物或者杂质。请勿将浑浊或有沉淀物的溶液。

复溶液在≤25℃（≤77°F）温度下可以保存最长1小时。

本品药瓶仅供单次使用；剩余溶液应丢弃。  
C.在无菌条件下抽取适量体积（mL）的本品溶液，转移至装有250mL 0.9%、0.45%或0.225%氯化钠注射液或乳酸林格氏注射液的静脉输注袋（或瓶）内。此外，也可以将此体积的本品溶液加入至减容后的0.9%、0.45%或0.225%的氯化钠注射液或乳酸林格氏注射液中，终浓度不超过0.5mg/mL。

如果保存于≤25℃（≤77°F）的温度下，输注溶液必须在24小时内使用，如果保存于2至8℃（36至46°F），则必须在48小时内使用。

## 3个月以上儿童患者的特殊考虑：

按照上述溶解步骤使用70mg或50mg装药瓶配制复溶液[参见“儿童患者的推荐剂量”]。复溶液的浓度为7mg/mL（使用70mg装药瓶溶解时）或5mg/mL（使用50mg装药瓶溶解时），根据该浓度和计算的负荷剂量或维持剂量，从含复溶液的药瓶中抽取等量的药物体积。

药瓶的选择应基于儿童患者总的拟给药剂量（mg）。为了有助于确定正确的给药剂量，建议对治疗剂量低于50mg的儿童患者采用50mg装药瓶（浓度为5mg/mL）。对于治疗剂量高于50mg的儿童患者，应使用70mg装药瓶。

无论患者的计算剂量为多少，最大负荷剂量和每日维持剂量不应超过70mg。

## 【不良反应】

在说明书的“注意事项”章节对下述严重不良反应进行了讨论：

· 肝脓肿[参见“注意事项：肝脓肿”]

· 过敏反应[参见“注意事项：过敏”]

由于临床试验是在广泛的条件下进行的，因此不能将本品临床试验中观察到的不良反应率与实际临床使用中的不良反应率进行比较。不良事件发生率也不能反映其他药物试验的不良反应率。不良事件发生率提供的不良事件信息为鉴定与药物使用相关的不良反应以及大致的不良反应率提供了基础。

## 1、成人临床试验经验

在临床研究中共有1865名成人使用过单剂或多剂注射用醋酸卡泊芬净；564名中性粒细胞减少伴发热的患者（经治疗研究），382名念珠菌血症和/或腹腔脓肿、腹膜炎或胸膜腔感染（包括4名慢性弥散性念珠菌血症患者），297名患有食管念珠菌病和/或口腔念珠菌病的患者，228名侵袭性曲霉病的患者和394名II期临床的参加者。在经验性治疗研究中病人均接受过恶性肿瘤的化疗或进行过造血干细胞移植。在有明确诊断的念珠菌感染的患者进行的研究中，大多数患者的病情非常严重（例如血液系统恶性肿瘤或其他肿瘤，近期的手术，艾滋病），需要同时进行多种治疗手段。在无其他曲霉病研究中，患者的病情均很严重，而且原发的疾病复杂（例如骨髓或外周血干细胞移植，血液恶性肿瘤，实体瘤或器官移植），需要同时接受多种治疗手段。

## 经验性治疗中性粒细胞减少、伴发热患者的可疑真菌感染：

在随机、双盲经验性念珠菌感染研究中，患者接受本品50mg/天（70mg负荷剂量后）或者AmBisome®（两性霉素B脂质体注射液，3mg/kg/天）治疗。在该研究本品治疗组和AmBisome治疗组报告出现临床或实验室肝脓肿不良反应的患者比例分别为39%和45%。还报告了可能与本品有关的一例高胆红素血症的严重不良反应。表2列出了两个治疗组中患者发生率≥7.5%的不良反应。

表2：中性粒细胞减少伴持续发热患者的不良反应\*

至少一个治疗组发生率≥7.5%（按系统器官分类或者优选术语）

不良反应 (MedDRA v10.1系统器官分类和优选术语)	注射用醋酸卡泊芬净 N=564 (百分比)	AmBisome® N=547 (百分比)
<b>所有系统，任何不良反应</b>	<b>95</b>	<b>97</b>
<b>实验室检查</b>	<b>58</b>	<b>63</b>
丙氨酸氨基转移酶升高	18	20
血碱性磷酸酶升高	15	23
血钾降低	15	23
天冬氨酸氨基转移酶升高	14	17
血胆红素升高	10	14
白蛋白降低	7	8
血镁降低	6	9
葡萄糖升高	7	9
直接胆红素升高	5	9
尿酸升高	4	8
血肌酐升高	3	11
<b>一般情况和给药部位情况</b>	<b>57</b>	<b>63</b>
发热	27	29
寒战	23	31
外周水肿	11	12
粘膜炎	6	8
<b>胃肠道疾病</b>	<b>50</b>	<b>55</b>
腹泻	20	16
恶心	11	20
腹痛	9	11
呕吐	9	17
<b>呼吸、胸腔和纵膈疾病</b>	<b>47</b>	<b>49</b>
咳嗽	11	10
呼吸困难	9	10
哮喘	7	8
<b>传染和感染疾病</b>	<b>45</b>	<b>42</b>
肺炎	11	10
<b>皮肤和皮下组织疾病</b>	<b>42</b>	<b>37</b>
皮疹	16	14
<b>神经系统疾病</b>	<b>25</b>	<b>27</b>
头痛	11	12
<b>代谢和营养疾病</b>	<b>21</b>	<b>24</b>
低钾血症	6	8
<b>血管疾病</b>	<b>20</b>	<b>23</b>
低血压	16	10
<b>心脏疾病</b>	<b>6</b>	<b>19</b>
心动过速	7	9

在每个系统器官分类中，患者可能会出现多于一个的不良反应。  
\*不考虑因果关系  
†第一天70mg，然后给予50mg每日一次治疗；73名患者的每日治疗剂量提高至70mg。

3mg/kg/天：74名患者的每日剂量提高至5mg/kg。  
本品治疗组患者出现输注相关性不良反应（定义为在治疗输注期间或者输注后1小时出现的一种系统事件，诸如发热、寒战、潮热、低血压、高血压、心动过速、呼吸困难、呼吸急促、皮疹或过敏反应）的比例（35%）显著低于AmBisome治疗组（52%）。

为了评价本品和AmBisome对肾功能的影响，将肾毒性定义为血清肌酐为基线水平的2倍，或者如果基线血清肌酐高于正常范围上限，血清肌酐升高≥1mg/dL。在基线肌酐清除率>30mL/分钟的患者中，本品治疗组患者肾毒性的发生率（3%）显著低于AmBisome治疗组（12%）。如果不考虑因果关系，本品治疗组（75/564，13%）和AmBisome治疗组（85/547，16%）的临床肾脏事件发生率相似。

## 念珠菌血症和其他念珠菌感染（腹腔脓肿、腹膜炎和胸膜腔感染）：

在随机、双盲经验性念珠菌病研究中，患者接受本品50mg/天（在70mg负荷剂量后）或者两性霉素B 0.6至1mg/kg进行治疗。表3列出了两个治疗组中患者发生率≥10%的不良反应。

表3：念珠菌血症或其他念珠菌感染患者的不良反应\*，†

至少一个治疗组发生率≥10%（按系统器官分类或者优选术语）

不良反应 (MedDRA v1.0系统器官分类和优选术语)	注射用醋酸卡泊芬净 N=114 (百分比)	两性霉素B N=125 (百分比)
<b>所有系统，任何不良反应</b>	<b>96</b>	<b>99</b>
<b>化验</b>	<b>67</b>	<b>82</b>
血钾降低	23	32
血碱性磷酸酶升高	21	32
血清蛋白降低	18	23
丙氨酸氨基转移酶升高	16	15
天冬氨酸氨基转移酶升高	16	14
血胆红素升高	13	17
血细胞比容降低	13	18
血肌酐升高	11	28
尿红细胞阳性	10	10
尿酸升高	9	23
直接胆红素升高	8	14
<b>胃肠道疾病</b>	<b>49</b>	<b>53</b>
呕吐	17	16
腹泻	14	10
恶心	9	17
<b>传染和感染疾病</b>	<b>48</b>	<b>54</b>
感染性休克	11	9
肺炎	4	10
<b>一般情况和给药部位情况</b>	<b>47</b>	<b>63</b>
发热	13	33
外周水肿	11	12
寒战	9	30
<b>呼吸、胸腔和纵膈疾病</b>	<b>40</b>	<b>54</b>
呼吸衰竭	11	12
胸腔积液	9	14
呼吸急促	1	11
<b>心脏疾病</b>	<b>26</b>	<b>34</b>
心动过速	8	12
<b>皮肤和皮下组织疾病</b>	<b>25</b>	<b>28</b>
皮疹	4	10
<b>血管疾病</b>	<b>25</b>	<b>38</b>
低血压	10	16
<b>血液和淋巴系统疾病</b>	<b>15</b>	<b>13</b>
贫血	11	9

在每个系统器官分类中，患者可能会出现多于一个的不良反应。  
\*腹腔镜、腹膜炎和胸膜腔感染。  
†不考虑因果关系  
\*患者在第一天接受本品70mg治疗，然后给予50mg每日一次治疗。

本品治疗组患者出现输注相关性不良反应（定义为在治疗输注期间或者输注后1小时出现的一种系统事件，诸如发热、寒战、潮热、低血压、高血压、心动过速、呼吸困难、呼吸急促、皮疹或过敏反应）的比例（20%）显著低于两性霉素B治疗组（49%）。

为了评价本品和两性霉素B对肾功能的影响，将肾毒性定义为血清肌酐为基线水平的2倍，或者如果基线血清肌酐高于正常范围的上限，血清肌酐升高≥1mg/dL。在基线肌酐清除率>30mL/分钟的患者亚组中，本品治疗组患者肾毒性的发生率显著高于两性霉素B治疗组。

在另一项随机、双盲的侵袭性念珠菌病研究中，患者接受本品50mg/天（在70mg负荷剂量后）或者本品150mg/天治疗。两个治疗组患者不良反应的发生率相似。但是，该研究不足以检测到罕见不良事件或非预期不良事件的差别。表4列出了两个治疗组中患者发生率≥5%的不良反应。

表4：念珠菌血症或其他念珠菌感染患者的不良反应\*，†

至少一个治疗组发生率≥5%（按系统器官分类或者优选术语）

不良反应 (MedDRA v1.0系统器官分类和优选术语)	注射用醋酸卡泊芬净 50mg† N=104 (百分比)	注射用醋酸卡泊芬净 150mg N=100 (百分比)
<b>所有系统，任何不良反应</b>	<b>83</b>	<b>83</b>
<b>传染和感染疾病</b>	<b>44</b>	<b>43</b>
感染性休克	13	14
肺炎	5	7
败血症	5	7
<b>一般情况和给药部位情况</b>	<b>33</b>	<b>27</b>
发热	6	6
<b>胃肠道疾病</b>	<b>30</b>	<b>33</b>
呕吐	11	6
腹泻	6	7
恶心	5	7
<b>化验</b>	<b>28</b>	<b>35</b>
碱性磷酸酶升高	12	9
天冬氨酸氨基转移酶升高	6	9
血钾降低	6	8
丙氨酸氨基转移酶升高	4	7
<b>呼吸、胸腔和纵膈疾病</b>	<b>23</b>	<b>26</b>
呼吸衰竭	6	2
<b>血管疾病</b>	<b>19</b>	<b>18</b>
低血压	7	3
高血压	5	6
<b>皮肤和皮下组织疾病</b>	<b>15</b>	<b>15</b>
褥疮性溃疡	3	5

在每个系统器官分类中，患者可能会出现多于一个的不良反应。  
\*腹腔镜、腹膜炎和胸膜腔感染。  
†不考虑因果关系  
\*患者在第一天接受本品70mg治疗，然后给予50mg每日一次治疗。

## 食管念珠菌病和口腔念珠菌病：

表5中列出了食管和/或口腔念珠菌病患者中发生率≥10%的不良反应。  
表5：食管和/或口腔念珠菌病患者的不良反应\*  
至少一个治疗组发生率≥10%（按系统器官分类或者优选术语）

不良反应 (MedDRA v1.0系统器官分类和优选术语)	50mg† N=83 (百分比)	氟康唑静脉输注 200mg† N=94 (百分比)
<b>所有系统，任何不良反应</b>	<b>90</b>	<b>93</b>
<b>胃肠道疾病</b>	<b>58</b>	<b>50</b>
腹泻	27	18
恶心	15	15
<b>化验</b>	<b>13</b>	<b>61</b>
血红蛋白降低	21	16
血细胞比容降低	18	16
天冬氨酸氨基转移酶升高	13	19
血碱性磷酸酶升高	13	17
丙氨酸氨基转移酶升高	12	17
白蛋白计数降低	12	19
<b>一般情况和给药部位情况</b>	<b>31</b>	<b>36</b>
发热	21	21
<b>血管疾病</b>	<b>19</b>	<b>15</b>
静脉炎	18	11
<b>神经系统疾病</b>	<b>18</b>	<b>17</b>
头痛	15	9

在每个系统器官分类中，患者可能会出现多于一个的不良反应。  
\*不考虑因果关系  
†来源于一项比较对照临床研究。

## 侵袭性曲霉病：

在一项开放性、非对照曲霉病研究中，在69名接受本品治疗（第一天为70mg负荷剂量，随后为50mg每日一次）的患者中，发生率≥12.5%的治疗中出现的不良反应有：血碱性磷酸酶升高（2.2%）、低血压（20%）、呼吸衰竭（20%）、发热（17%）、腹泻（15%）、恶心（15%）、头痛（15%）、皮疹（13%）、曲霉病（13%）、丙氨酸氨基转移酶升高（13%）、天冬氨酸氨基转移酶升高（13%）、血胆红素升高（13%）和血钾降低（13%）。在该患者群中还有少数患者出现肺水肿、ARDS（成人呼吸窘迫综合征）和放射性肺炎浸润。

## 2、儿童患者（3个月至17岁）临床试验经验

在171名接受单剂量或多剂量本品治疗的儿童患者中对本品的整体安全性进行评价。153名年龄大于3个月的儿童患者分布为：104名中性粒细胞减少伴发热患者；38名念珠菌血症和/或腹腔脓肿、腹膜炎或胸膜腔感染患者；1名食管念珠菌病患者；和10名侵袭性曲霉病患者。儿童患者中本品的总体临床安全性和耐受性与成人患者相似。表6列出了临床研究中儿童患者发生率≥7.5%的不良反应。

1名本品治疗患者（0.6%）和3名AmBisome治疗患者（12%）出现严重的药物相关性不良反应。2名本品治疗患者（1%）和3名AmBisome治疗患者（12%）因药物相关性不良反应终止研究。本品治疗组和AmBisome治疗组患者出现输注相关性不良反应（定义为在研究治疗输注期间或者输注后1小时出现的一种系统事件，诸如发热、寒战、潮热、低血压、高血压、心动过速、呼吸困难、呼吸急促、皮疹或过敏反应）的比例分别为22%和35%。

表6：儿童患者（年龄0个月至17岁）的不良反应\*

至少一个治疗组发生率≥7.5%（按系统器官分类或者优选术语）

不良反应 (MedDRA v10.0系统器官分类和优选术语)	任何剂量 N=115 (百分比)	50mg/m <sup>2</sup> N=56 (百分比)	AmBisome 3mg/kg N=26 (百分比)
<b>所有系统，任何不良反应</b>	<b>95</b>	<b>96</b>	<b>89</b>
<b>化验</b>	<b>55</b>	<b>41</b>	<b>50</b>
血钾降低	18	9	27
天冬氨酸氨基转移酶升高	17	2	12
丙氨酸氨基转移酶升高	14	5	12
血钾升高	3	0	8
总蛋白降低	0	0	8
<b>一般情况和给药部位情况</b>	<b>47</b>	<b>59</b>	<b>42</b>
发热	29	30	23
寒战	10	13	8
粘膜炎	10	4	4
水肿	3	4	8
<b>呼吸、胸腔和纵膈疾病</b>	<b>43</b>	<b>32</b>	<b>27</b>
呼吸窘迫	8	0	4
咳嗽	6	9	8
<b>胃肠道疾病</b>	<b>42</b>	<b>41</b>	<b>35</b>
腹泻	17	7	15
呕吐	8	11	12
腹痛	7	4	12
恶心	4	4	8
<b>传染和感染疾病</b>	<b>40</b>	<b>30</b>	<b>35</b>
中心导管感染	1	9	0
<b>皮肤和皮下组织疾病</b>	<b>33</b>	<b>41</b>	<b>39</b>
瘙痒	7	6	8
皮疹	6	23	8
红斑	4	9	0
<b>血管疾病</b>	<b>24</b>	<b>21</b>	<b>19</b>
低血压	12	9	4
高血压	10	9	4
<b>代谢和营养疾病</b>	<b>22</b>	<b>11</b>	<b>23</b>
低钾血症	8	5	4
<b>心脏疾病</b>	<b>17</b>	<b>13</b>	<b>19</b>
心动过速	4	11	19
<b>神经系统疾病</b>	<b>13</b>	<b>16</b>	<b>18</b>
头痛	5	9	4
<b>肌肉骨骼和结缔组织疾病</b>	<b>11</b>		

## 【儿童用药】

充分并且良好对照的成人研究结果。儿童患者的药代学数据以及在3个月至17岁儿童患者中开展的关于以下适应症（参见“适应症”）的前瞻性研究数据，支持了本品在3个月至17岁的儿童患者中的安全性和有效性：

- 经验性治疗中性粒细胞减少，伴发热患者的可疑真菌感染。
- 治疗念珠菌血症和以下念珠菌感染：腹腔脓肿、腹膜炎和胸膜腔感染。
- 治疗食道念珠菌病。
- 治疗对其他治疗无效或者不能耐受（例如：两性霉素B、两性霉素B脂质体、伊曲康唑）的侵袭性曲霉病。

尚未在年龄小于3个月的新生儿和婴儿中进行关于本品的有效性和安全性的前瞻性临床试验。尽管在年龄小于3个月的新生儿和婴儿中收集到有限的一些药代动力学数据，但是这些数据不足以确定卡泊芬净在高危念珠菌病治疗中的安全性和有效性研究。新生儿的中央神经系统和多器官侵袭性念珠菌病发病率高于老年患者；尚不清楚本品穿透血脑屏障的能力以及对脑膜炎和颅内炎的治疗作用。

本品尚未在罹患由念珠菌引起的子宫内膜炎、骨髓炎和脑膜炎的儿童患者中进行研究。也未对本品作为儿童患者侵袭性曲霉病的初始治疗进行研究。

在临床试验中，对171名儿童患者（0个月至17岁，包括18名年龄在3个月以下的患者）给予本品静脉输注治疗。共有66名儿童患者入组参与药代动力学研究，另有105名接受本品治疗的儿童患者参与安全性和有效性研究（参见“药代动力学”和“临床使用”）。绝大多数儿童患者接受本品50mg/m<sup>2</sup>每日一次治疗，平均治疗时间为12天（中位数：9天，范围：1-87天）。在所有研究中，由研究者对研究治疗期间以及研究治疗范围以外14天的安全性进行评价。在本品治疗的患者中，最常见的不良反应为发热（29%）、血钾降低（15%）、腹泻（14%）、天冬氨酸氨基转移酶升高（12%）、皮疹（12%）、丙氨酸氨基转移酶升高（11%）、低血压（11%）和便秘（11%）的“不良反应”。

上市前在患有严重基础疾病的儿童患者中报告了肝胆不良反应（参见“注意事项”）。

## 【老年用药】

本品临床研究中年龄为65岁和65岁以上的患者人数不足以确定其对药物的反应是否不同于年轻患者。虽然老年患者的人数不足以进行药代分析，但是老年患者与年轻患者在安全性和有效性方面没有观察到整体差异。卡泊芬净在健康老年男性和女性（≥65岁）的血浆浓度略高于年轻健康男性（AUC约增加为28%）。年龄对念珠菌血症或其他念珠菌感染（腹腔脓肿、腹膜炎或胸膜腔感染）患者的药代动力学也未呈现相似的影响。不推荐对老年患者进行剂量调整，但是不能排除一些老年个体具有较高敏感性。

## 【药物相互作用】

在临床研究中，卡泊芬净不会诱导改变其它药物经CYP3A4代谢。卡泊芬净是P-糖蛋白的底物，而不是细胞色素P450的弱抑制剂。

在健康成人志愿者中进行的临床研究显示伊曲康唑、两性霉素B、麦考酚霉、奈非那韦或他克莫司不会影响本品的药代动力学。本品对伊曲康唑、两性霉素B或麦考酚霉的活性代谢物的药代动力学也没有影响。

**环孢霉素：**在两项成人临床研究中发现，环孢霉素（4mg/kg一次给药或3mg/kg两次给药）能使卡泊芬净的AUC增加大约35%。本品不会增加环孢霉素的血浆浓度。本品与环孢霉素联合给药时会出现肝脏丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶的短暂性升高（参见“注意事项”）。

**他克莫司：**对接受本品和他克莫司治疗的患者，应对他克莫司的血液浓度进行标注监测，同时建议对他克莫司的治疗剂量进行适当调整。

**利福平：**对接受利福平治疗的成年患者，本品的治疗剂量应为每日70mg。

药物清除的其他诱导剂：

**成人：**在成年患者中进行本品和药物清除诱导剂如依非韦伦、奈韦拉平、苯妥英、地塞米松或卡马西平联合给药时，本品的每日治疗剂量应考虑使用70mg。

**儿童患者：**在儿童患者中进行本品和药物清除诱导剂如利福平、依非韦伦、奈韦拉平、苯妥英、地塞米松或卡马西平联合给药时，本品的治疗剂量应考虑使用70mg/m<sup>2</sup>（实际每日治疗剂量不超过70mg）。

## 【药物过量】

在6名接受2100mg单次剂量的患者中，没有发生严重的不良反应。另外，曾在100名成人健康受试者使用每日150mg，连续严重51天，结果耐受良好。卡泊芬净不能通过透析清除。卡泊芬净在大鼠中的最低致死量为50mg/kg，根据相关体表面积比较该剂量相当于人类推荐每日治疗剂量的10倍。

在临床研究中，一名儿童患者（16岁）意外接受了卡泊芬净113mg 单次给药（在第一天），随后接受80mg（每日）治疗，共治疗7天。该患者未报告有临床意义的不良反应。

已有一项不慎使用400mg卡泊芬净的报告，但未导致临床严重的不良反应。卡泊芬净不能通过透析清除。

## 【临床试验】

文献报道的本品临床试验情况如下：  
按照适应症对本品临床研究的结果进行了介绍，其后为儿童临床研究的结果。

### 中性粒细胞减少伴发热患者的经验性治疗

在一项双盲研究中，1111名中性粒细胞减少伴发热（ $< 500$ 个细胞/mm<sup>3</sup>）的患者被随机分配接受本品（第一天给予70mg负荷剂量，随后为50mg/天）或者AmBisome（3mg/kg/天）每日一次治疗。根据风险类别（接受同种异体干细胞移植或急性白血病复发的患者为高风险患者）和既往接受预防性抗真菌治疗对患者进行分层。24%的患者为高风险患者，56%的患者既往曾接受过预防性抗真菌治疗。对于治疗后5天仍持续发热或者病情恶化的患者，可将治疗剂量调整为本品70mg/天或AmBisome 5mg/kg/天。继续治疗直至中性粒细胞减少症恢复（除非有文件记录证明为真菌感染，否则治疗不要超过28天）。

良好的整体应答需要达到以下所有标准：治疗结束后7天未出现有记录的侵袭性真菌感染。治疗结束后7天仍然存活，未因药物相关性毒性或缺乏有效性终止研究药物治疗。中性粒细胞减少期间发热症状恢复以及成功治疗有记录的侵袭性真菌感染。

从多种参数来看，本品在经验性治疗中性粒细胞减少伴持续发热患者中的效果与AmBisome相当（参见附表）。

表8：中性粒细胞减少伴持续发热患者的良好应答

	注射用醋酸卡泊芬净 <sup>a</sup>	AmBisome <sup>a</sup>	%差异 (置信区间) <sup>b</sup>
患者人数 <sup>c</sup>	556	539	
良好整体应答	190 (33.9%)	181 (33.7%)	02(-56,60)
无记录的侵袭性真菌感染	527 (94.8%)	515 (95.5%)	-0.8
治疗结束后存活7天	515 (92.6%)	481 (89.2%)	3.4
未因毒性或缺乏有效性而终止研究	499 (89.7%)	461 (85.5%)	4.2
在中性粒细胞减少期间发热症状消退	229 (41.2%)	223 (41.4%)	-0.2

<sup>a</sup>注射用醋酸卡泊芬净：第一天70mg，随后的治疗为50mg每日一次（其中73名患者的每日治疗剂量增加到了70mg）；

AmBisome: 3mg/kg/天（其中74名患者的每日治疗剂量增加到了5mg/kg）。

<sup>b</sup>整体应答：评价患者调整后生存率的百分比差异并以注射用醋酸卡泊芬净-AmBisome表示（95.2%置信区间）；上述的个别标准并不互相排斥。

根据注射用醋酸卡泊芬净-AmBisome计算百分比差异。

<sup>c</sup>分析人群不包括研究期间无发热或中性粒细胞减少的受试者。

两个治疗组中有记录的基线感染（主要终点的组成部分）的成功治疗率没有统计学差异。

根据分层变量（风险类型或既往预防性抗真菌治疗），两个治疗组的应答率没有差异。

### 念珠菌血症和其他念珠菌感染（腹腔脓肿、腹膜炎和胸膜腔感染）：

在一项随机、双盲研究中，已明确诊断为侵袭性念珠菌血症的患者接受本品治疗（第一天为70mg负荷剂量，随后为50mg/天）或两性霉素B脱氧胆酸盐（1mg/kg/天）每日一次治疗。按照中性粒细胞减少状态和平ACHEII评分对患者分层。本研究不包含念珠菌引起的子宫内膜炎、脑膜炎或肺炎患者。

达到入组标准并且接受一次或多次静脉输注治疗的患者将在静脉输注治疗结束时参与改良意向治疗[MIT]研究。在该时间点的良好应答要求同时达到症状/体征恢复/改善和念珠菌感染微生物清除。

共入组了239名患者，患者分布情况见表9。

表9：念珠菌血症和其他念珠菌感染的分布（腹腔脓肿、腹膜炎和胸膜腔感染）

	注射用醋酸卡泊芬净 <sup>a</sup>	两性霉素B	差异 <sup>b</sup> (置信区间) <sup>c</sup>
随机化患者	114	125	
完成研究的患者 <sup>d</sup>	63 (55.3%)	69 (55.2%)	
<b>终止研究<sup>e</sup></b>			
所有研究终止	51 (44.7%)	56 (44.8%)	
因临床不良事件终止研究	39 (34.2%)	43 (34.4%)	
因实验室不良事件终止研究	0 (0%)	1 (0.8%)	
<b>终止研究治疗<sup>f</sup></b>			
所有研究治疗终止	48 (42.1%)	58 (46.4%)	
因临床不良事件终止研究	30 (26.3%)	37 (29.6%)	
因实验室不良事件终止研究	1 (0.9%)	7 (5.6%)	
因所有药物相关性不良事件终止研究 <sup>g</sup>	3 (2.6%)	29 (23.2%)	

<sup>a</sup>本品治疗患者第一天治疗剂量为70mg，随后治疗为50mg每日一次。

<sup>b</sup>将研究定义为研究治疗期和6-8周随访。

<sup>c</sup>由研究者判定为可能、很可能或肯定与药物治疗相关。

<sup>d</sup>在239名入组患者中，有224人达到MIT人群入组标准（109人接受本品治疗，115人接受两性霉素B治疗）。在这224名患者中，有186人患有念珠菌血症（92人接受本品治疗，94人接受两性霉素B治疗）。两组中绝大多数念珠菌患者均未出现中性粒细胞减少（87%）并且APACHEII评分低于等于20（77%）。大多数念珠菌血症感染由白念珠菌引起（39%），其次为近平滑念珠菌（20%）、热带念珠菌（17%）、光滑念珠菌（8%）和克雷斯念珠菌（3%）。

<sup>e</sup>在临床研究结束时，本品在MIT人群中对于念珠菌血症的治疗效果与两性霉素B相当。在其他有效性时间点（静脉输注治疗第10天、所有抗真菌治疗结束时、治疗后2周随访以及治疗后6至8周随访），本品有效性两性霉素B相当。

<sup>f</sup>结局、复发和死亡率数据参见表10。

<sup>g</sup>表10：念珠菌血症和其他念珠菌感染（腹腔脓肿、腹膜炎和胸膜腔感染）的结局、复发和死亡

	注射用醋酸卡泊芬净 <sup>a</sup>	两性霉素B	差异 <sup>b</sup> (置信区间) <sup>c</sup>
MITT <sup>d</sup> 患者人数	109	115	
<b>在静脉研究治疗结束时所有良好结局（MITT）</b>			
所有 MITT 患者	81/109 (74.3%)	78/115 (67.8%)	7.5(-5.4,20.3)
念珠菌血症	67/92 (72.8%)	63/94 (67.0%)	
中性粒细胞减少	6/14 (43%)	5/10 (50%)	7.0(-7.0,21.1)
非中性粒细胞减少	6/178 (78%)	58/84 (69%)	
眼内炎	0/1	2/3	
多部位	4/5	4/4	
血液/胸腔	1/1	1/1	
血液/腹膜	1/1	1/1	
血液/尿液	-	1/1	
腹膜/胸腔	1/2	-	
腹部/腹膜	-	1/1	
膈下腹膜	1/1	-	
<b>感染播散、复发和死亡</b>			
在中性粒细胞减少患者中的感染播散	4/14 (28.6%)	3/10 (30.0%)	
所有复发 <sup>e</sup>	7/81 (8.6%)	8/78 (10.3%)	
培养确诊的复发	5/81 (6%)	2/78 (3%)	
MITT 中的整体研究 <sup>f</sup>	36/109 (33.0%)	35/115 (30.4%)	
死亡			
研究治疗期间的死亡	18/109 (17%)	13/115 (11%)	
念珠菌引起死亡	4/109 (4%)	7/115 (6%)	

<sup>a</sup>本品治疗患者第一天治疗剂量为70mg，随后治疗为50mg每日一次。

<sup>b</sup>按注射用醋酸卡泊芬净-两性霉素B计算。

<sup>c</sup>所有念珠菌血症患者置信区间为95%，所有患者置信区间为95.6%

<sup>d</sup>改良的意向治疗

<sup>e</sup>包括所有培养检查确诊为念珠菌感染复发或者在随访期因已确诊或可疑念珠菌感染需要抗真菌治疗的所有患者。

<sup>f</sup>将研究定义为研究治疗期和6-8周随访。

在该研究中，在119名非中性粒细胞减少的患者中对本品治疗腹腔脓肿、腹膜炎和胸膜腔念珠菌感染的有效性进行研究。其中有2名患者合并有念珠菌血症。在这19名患者中，有11人的念珠菌感染只是由多种微生物感染的一部分并且需要额外的外科治疗。腹膜炎、脓肿（肝脏、脾脏和膀胱脓肿）、胸膜腔感染、胸腔炎感染、腹膜炎和腹膜炎混合感染以及念珠菌肺炎患者的良好应答情况分别为9/9、3/4、2/2、1/2、1/1和0/1。

从整体上讲，在研究所涉及的所有感染中，本品对主要终点的有效性与两性霉素B相当。

在该研究中，本品在中性粒细胞减少伴念珠菌血症患者中的有效性数据有限。在另外一项单独的特许使用研究中，4名脾脏念珠菌血症患者继其他抗真菌药物长期治疗后接受延长时间的本品治疗，其中3人达到良好应答。

在另一项随机、双盲研究中，197名明确诊断为侵袭性念珠菌血症的患者接受本品50mg/天（第一天给予70mg负荷剂量）或本品150mg/天治疗。研究所有患者的诊断标准、评价时间点和有效性终点与前面的研究相似。研究不包含念珠菌引起的子宫内膜炎、腹膜炎或骨髓炎患者。虽然该研究设计对两个剂量的安全性进行了比较，但是样本量不够大，而不能反映罕见或者非预期性不良事件的差异（参见“不良反应”）。未发现150mg每日治疗的有效性显著优于50mg/天。

### 食道念珠菌病（和口腔念珠菌病的相关信息）：

在一项大型、对照、非劣效性临床试验和两项较小的剂量-反应研究中对本品治疗食道念珠菌病的安全性和有效性进行了评价。

在这3项研究中，要求患者有食道念珠菌病的症状和微生物学检查结果。大多数患者有进展性AIDS（CD4细胞计数 $< 500$ mm<sup>3</sup>）。

在一项大型研究的166名通过基线培养确诊为食道念珠菌病的患者中，有120人以白色念珠菌、12人以热带念珠菌作为唯一的念珠菌病原体，而其他44名患者培养物检查则提示为白色念珠菌与其他一种或多种念珠菌混合感染。

在比较本品50mg/天和氟康唑200mg/天静脉输注9天（范围为7-21天）。终止研究治疗5至7天的良好应答率症状改善并且内镜镜检查有明显改善。内镜镜检查以基线疾病的严重程度（使用4级评分）为基础，要求较基线内镜镜检查评分至少降低2级或者基线评分为2级或在2级或更低。

如表11所示，对本品和氟康唑有良好整体应答的患者比例较高。

表11：食道念珠菌病患者\*的良好应答率

	注射用醋酸卡泊芬净	氟康唑	百分比差异 <sup>b</sup> (95%置信区间)
治疗5-7天	66/81 (81.5%)	80/94 (85.1%)	-3.6 (-14.7,7.5)

<sup>a</sup>分析不包括没有文件记录支持的食道念珠菌病或未接受至少1天研究治疗的患者。

<sup>b</sup>按注射用醋酸卡泊芬净-氟康唑计算

两组有良好症状应答的患者比例也相当（本品和氟康唑分别为90.1%和89.4%）。另外，对二者有良好内镜检查应答的患者（本品和氟康唑分别为85.2%和86.2%）。

如表12所示，两组在治疗后第14天随访时食道念珠菌病的复发率相似。在治疗后第28天随访时，本品治疗复发率在数值上较高，但是差异没有统计学意义。

表12：基线食道念珠菌感染患者治疗14天和28天的复发率

	注射用醋酸卡泊芬净	氟康唑	%差异 <sup>b</sup> (95%置信区间)
治疗5-7天	7/66 (10.6%)	6/76 (7.9%)	2.7 (-6.9,12.3)
治疗5-7天	18/64 (28.1%)	12/72 (16.7%)	11.5 (-2.5,25.4)

<sup>a</sup>按注射用醋酸卡泊芬净-氟康唑计算

该试验的目的是确定本品在治疗食道念珠菌病中是否与氟康唑比较。非劣效性。在试验设计中122名患者（70%）还同时患有口腔念珠菌病。良好应答指口腔疾病的所有症状以及所有肉眼可见的口腔病损完全消退。在治疗5至7天的随访中，本品治疗肉眼可见的口腔病损在数量上较低，但是差异没有统计学意义。在治疗后14天和28天随访中，本品治疗口腔念珠菌病复发率显著高于氟康唑组。结果见表13。

表13：基线口腔和食道念珠菌病患者治疗5至7天的口腔念珠菌病应答率以及治疗14天和28天的复发率

	注射用醋酸卡泊芬净	氟康唑	%差异 <sup>b</sup> (95%置信区间)
治疗5-7天应答率	40/56 (71.4%)	55/66 (83.3%)	-11.9 (-26.8,3.0)
治疗14天复发率	17/40 (42.5%)	7/53 (13.2%)	29.3 (11.5,47.1)
治疗14天复发率	23/39 (59.0%)	18/51 (35.3%)	23.7 (3.4,44.9)

<sup>a</sup>按注射用醋酸卡泊芬净-氟康唑计算

两项小型随机临床研究的结果对大型研究证明的本品对食道念珠菌病的有效性进行了验证。

虽然尚未了解感染分离菌株对氟康唑的体外敏感性，但是在至少200mg氟康唑连续治疗7天无反应的10例食道白色念珠菌感染中，本品对其7种有效。

### 侵袭性曲霉病：

一项开放性非对照研究入组了69例18至80岁侵袭性曲霉病患者，以评估卡泊芬净的安全性、耐受性和疗效。入组患者为既往其他抗真菌治疗无效或无法耐受。治疗无效患者是指两性霉素B、两性霉素B脂质体、伊曲康唑或报告具有抗曲霉病活性的研究型唑类唑类药物治疗5至7天后疾病发生进展或者病情没有改善者。对既往治疗无效耐受是指出现肝肾功能高2倍（或者治疗期间肌酐 $\geq 2.5$ mg/dL）、其他急性反应必须相关毒性者。在研究入组时，有肺部疾病患者的侵袭性曲霉病必须经确诊（组织病理学阳性或通过有创性操作获得的组织病理学）或拟诊（放射显影阳性或CT扫描或支气管肺泡灌洗液或痰液培养，半乳甘露聚糖联合免疫试验和/或聚合酶链反应的支持性证据）。有肺部以外疾病的患者必须确诊为侵袭性曲霉病。以上定义参考真菌病研究指南。给予患者本品单次70mg负荷剂量，继之50mg每日一次治疗。治疗的平均持续时间为33.7天，范围为1至162天。

由一个独立的专家组进行患者数据评价，包括侵袭性曲霉病的诊断、对既往抗真菌治疗的应答和耐受性。本品的治疗疗程以及临床结局。

良好应答是指所有症状和体征以及放射性检查结果完全恢复（完全应答）或者出现有临床意义的改善（部分应答）。将稳定、非进展性疾病判定为非良好应答。

在入组的69名患者中，63名达到诊断标准并有结局数据；其中52名患者的治疗时间超过7天。53名患者（84%）对既往的抗真菌治疗无效，10名患者（16%）对既往治疗不能耐受。45名患者有肺部疾病，18名患者有肺部以外疾病。基础疾病包括血液恶性肿瘤（N=24）、同种异体骨髓移植或肝细胞移植（N=8）、器官移植（N=8）、实体瘤（N=3）或者其他疾病（N=10）。研究中的所有患者均根据其基础疾病接受伴随治疗。18名患者接受他克莫司和本品联合治疗，其中8人还同时接受麦考酚霉的治疗。

从总体上讲，专家组判定41%（26/63）至少接受一次本品治疗的患者有良好应答。在本品治疗超过7天的患者中，50%（26/52）的患者达到良好应答。在对既往治疗无效或不能耐受的患中，良好应答率分别为36%（19/53）和70%（7/10）。在有肺部疾病和肺部以外疾病的患者中，应答率分别为47%（21/45）和28%（5/18）。在8名有肺部以外疾病伴确诊、拟诊或疑似的中枢神经系统疾病的患者中，有2人达到良好应答。在这8名患者中，有2人在治疗期间病情加重并出现中枢神经系统病。

在伊曲康唑、两性霉素B和/或两性霉素B脂质体治疗无效或不能耐受的侵袭性曲霉病患者中本品治疗有效。但是，尚未在活性对照临床研究中对本品初始治疗侵袭性曲霉病的有效性进行评价。

### 儿童患者：

在两项前瞻性、多中心临床试验中评价了本品在3个月至17岁儿童患者中的安全性和有效性。

第一项研究是一项随机、双盲研究，其入组82名年龄为2至17岁的患者，该研究在中性粒细胞减少伴持续发热的儿童患者中作为经验治疗，按照2:1的分组比例（卡泊芬净56人、AmBisome26人）对本品（第一天70mg/m<sup>2</sup>负荷剂量，随后为50mg/m<sup>2</sup>静脉输注每日一次）[每日治疗剂量不超过70mg]和AmBisome（3mg/kg静脉输注每日一次）进行比较。有有效性评价的研究设计和标准与成年患者相似。根据风险类型对患者进行分层（接受同种异体干细胞移植或急性白血病复发的患者为高风险患者）。两个治疗组共有27%的患者为高风险。中性粒细胞减少伴持续发热儿童患者的良好整体应答率参见表14。

表14：中性粒细胞减少伴持续发热儿童患者的良好整体应答率

	注射用醋酸卡泊芬净	AmBisome
患者人数	56	25
良好整体应答	26/56 (46.4%)	8/25 (32.0%)
高风险	9/15 (60.0%)	0/7 (0.0%)
低风险	17/41 (41.5%)	8/18 (44.4%)

<sup>a</sup>一名患者因在进入研究时未发热而被排除分析。

另一项研究是一项前瞻性、开放性的非对照研究，在念珠菌血症和其他念珠菌感染、侵袭性念珠菌病和侵袭性曲霉病（作为补救性治疗）儿童患者（年龄为3个月至17岁）中对卡泊芬净的安全性和有效性进行评价。该研究以已建立的CORT/CM/MSG标准（确诊感染/拟诊感染）作为诊断标准；这些标准与针对成人不同适应症使用的标准相似。同样，有效性时间点和在该研究中使用中的终点也与对应的成人研究相似。所有患者的本品治疗剂量为：第一天70mg/m<sup>2</sup>负荷剂量，随后为50mg/m<sup>2</sup>静脉输注每日一次（每日治疗剂量不超过70mg）。在49名接受本品治疗的一组患者中，48人参与有效性分析（11名患者在基线无侵袭性念珠菌感染或被排除）。在这48名患者中，37人为念珠菌血症或其他念珠菌感染，10人为侵袭性曲霉病，1人为食道念珠菌病。大多数念珠菌血症或其他念珠菌感染系由白色念珠菌引起（35%），其次为近平滑念珠菌（22%）、热带念珠菌（14%）和平滑念珠菌（11%）。卡泊芬净治疗结束后的良好应答率（按适应症）为：念珠菌血症或其他念珠菌感染：30/37（81%）、侵袭性曲霉病：5/10（50%）和食道念珠菌病：1/1（100%）。

## 【药理毒理】

### 药理作用

#### 作用机制：

卡泊芬净是一种可以抑制易感曲霉属和念珠菌属细胞壁基本成分β(1,3)-D-葡聚糖合成的棘白菌素。在哺乳动物细胞中不存在β(1,3)-D-葡聚糖。卡泊芬净对念珠菌属和烟曲霉属菌的活性细胞生长部位有活性作用。

已经证明卡泊芬净在体外和临床感染中对下述微生物的大部分菌株有活性：

烟曲霉
烟曲霉
土曲霉
白色念珠菌
光滑念珠菌
吉利斯念珠菌
克鲁斯念珠菌
近平滑念珠菌
热带念珠菌
药敏试验方法： 曲霉属和其他丝状真菌 尚未建立曲霉属和其他丝状真菌的解释标准。

卡泊芬净针对念珠菌属的解释标准仅用于使用临床实验室和标准研究所（CLSI）微量肉汤稀释法M27A进行的试验，在24小时观察念珠菌生长被部分抑制，来确定最小抑菌浓度（MIC）。

微量肉汤稀释法：使用定量法确定抗菌谱最小抑菌浓度（MICs）。通过这些MICs估计念珠菌属对抗真菌药物的敏感性。应用24小时标准化操作确定MICs。标准化操作以包含接种物标准化浓度和卡泊芬净标准化浓度的微量肉汤稀释法（培养基）为基础。应根据表中所列的标准对MIC值做出解释。

卡泊芬净敏感性标准

病原体	微量肉汤稀释法24小时的MIC <sup>a</sup> (μg/mL)	
	敏感 (S)	不敏感 (NS)
念珠菌属	≤2	>2

<sup>a</sup>“报告”敏感”则提示如果血液中的抗菌药物浓度达到常用浓度，病原体可能被敏感。

#### 质量控制：

标准化药敏试验操作需要使用质量控制有机体对检测操作的技术性进行控制。标准卡泊芬净粉末在生物学特性与下表所列的范围以内。

注意：质控微生物是内在生物学特性与耐药药有关并且在真菌菌内进行基因表达的有机体的特殊菌株；用于微生物控制的特殊菌株没有临床意义。

卡泊芬净药敏试验验证中使用可接受的质量控制范围

质控菌株	微量肉汤稀释法24小时 (MIC, μg/mL) *
近平滑念珠菌 ATCC22019	0.25-1.0
克鲁斯念珠菌 ATCC6258	0.12-1.0

\*孵育24小时后观察到卡泊芬净最低浓度的MIC得分是2（读度明显下降[与对照菌株相比生长抑制 $> 50\%$ ]; 见CLSI文件M27-A32）。

#### 体内活性：

在散播感染白念珠菌后24小时，卡泊芬净对非肠道的注射治疗对白免活性和免疫抑制小鼠有效，感染小鼠的存活终点延长并且器官内的免疫活性降低。在散播或肺部感染烟曲霉后24小时对免疫活性和免疫抑制啮齿类动物给予卡泊芬净对非肠道的注射治疗，动物存活时间延长，该现象与菌负荷减少无显著相关。

#### 耐药性：

卡泊芬净MIC $\leq 2\mu\text{g/mL}$ （易感）提示如果卡泊芬净达到治疗浓度，念珠菌分离株可能被抑制；如果分离株对卡泊芬净的易感性不属于易感类型，则治疗结果会失败。在念珠菌感染的小鼠模型和一些念珠菌感染患者中，对抑制念珠菌分离株生长所需卡泊芬净的浓度为 $> 2\mu\text{g/mL}$ 的念珠菌的突破感染进行研究。其中部分分离株在FKS1基因发生突变。念珠菌属和曲霉属不同临床分离株的药物耐受发生率尚不清楚。

#### 药物相互作用：

卡泊芬净和两性霉素B联合用药的体外和体内研究提示对烟曲霉属或白念珠菌的抗菌活性没有拮抗作用。这些结果的临床意义不明。

## 毒理学

### 致毒性：