核准日期：2023年02月21日
修改日期：2023年09月15日

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】

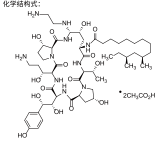
通用名称：注射用醋酸卡泊芬净
英文名称：Caspofungin Acetate for Injection
汉语拼音：Zhusheyong Cusuan Kabofenjing

【成　份】

本品活性成份为醋酸卡泊芬净。

化学名称：1-[(4R,5S)-5-[(2-氨乙酸)氨基]-N^2-(10R,12S-二甲基-1-羰基十四烷基)-4-羟基-L-鸟氨酸]-5-[(3R)-3-羟基-L-鸟氨酸]肺白菌素B_0二醋酸盐。

化学结构式：



分子式：$C_{52}H_{88}N_{10}O_{15}·2C_2H_4O_2$
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。

【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. 治疗食道念珠菌病。

本品未获批用于治疗口咽部念珠菌病（OPC）。在评估卡泊芬净治疗食道念珠菌病有效性的研究中，同时患有OPC的患者的OPC复发率更高。

4. 治疗对其它治疗无效或不能耐受的侵袭性曲霉菌病。

尚未研究本品作为侵袭性曲霉菌病的初始治疗的作用。

【规　格】

按$C_{52}H_{88}N_{10}O_{15}$计：50mg

【用法用量】

1、所有患者的用药说明

本品应静脉缓慢输注约1小时以上。

本品不能经静脉推注给药。

2、成年患者【18岁及18岁以上】的推荐剂量

本品用于各适应症的剂量和疗程如下：

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恢复正常。确诊真菌感染的患者应至少治疗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。通常抗真菌治疗应持续至末次阳性培养后至少14天。在中性粒细胞减少持续存在的患者中，治疗时间可能会更长直至中性粒细胞减少症恢复。

食道念珠菌病：

在症状恢复后继续给予50mg每日一次治疗7至14天。未研究该适应症的70mg负荷剂量。由于HIV感染患者的口咽部念珠菌病存在复发的风险，因此应考虑抑制性口腔治疗。

侵袭性曲霉菌病：

第一天给予单次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/m²单次负荷剂量，随后给予50 mg/m²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70 mg。

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：

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

在计算患者的BSA后，负荷剂量（mg）应等于BSA（m²）×70mg/m²。维持剂量（mg）应等于BSA（m²）×50mg/m²。

治疗的持续时间应根据适应症个体化考虑，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/m²的日剂量临床反应欠佳，但是患者能够很好的耐受，可以将每日剂量提高至70mg/m²（不超过70mg）。

4、肝功能不全患者

对轻度肝功能不全（Chlid-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（Chlid-Pugh评分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”]。目前没有在严重肝功能不全（Chlid-Pugh评分＞9分）的成年患者和肝功能不同程度受损的儿童患者中的临床用药经验。

5. 接受肝脏CYP 酶诱导剂伴随治疗的患者

成年患者：

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。接受其他肝脏CYP酶诱导剂，例如奈韦拉平、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。

儿童患者：

接受利福平治疗的儿童患者的本品治疗剂量应为70mg/m²每日一次（实际剂量不超过每日70mg）。在儿童患者中，本品与其他CYP酶诱导剂（例如依法韦仑、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/m²每日一次（不超过70mg）。

6. 药物的制备和溶解

静脉输液的配制

A. 将本品冷藏药瓶恢复至室温。

B.在无菌条件下在药瓶中加入0.9%氯化钠注射液、或无菌注射用水、或含对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯的抑菌注射用水、或含0.9%苯甲醇的抑菌注射用水10.8ml。

C.本品每瓶均含有人为过量灌装的药物。因此，每瓶所需的稀释液体积和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（相当于卡泊芬净的量）	需要加入的稀释液的体积	溶解后的最终浓度
50 mg	10.8 ml	5 mg/ml

*需要加入的稀释液的体积是根据过量的卡泊芬净（54.6mg）。

D.白色至类白色药块会完全溶解。轻轻混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变色。请勿使用浑浊或有沉淀物的溶液。

E.装入输液袋或输液瓶之前，本品复溶液在≤25°C温度下可以保存最长1小时。

F. 本品药瓶仅供单次使用；剩余溶液应丢弃。

在静脉输液袋里稀释复溶液用于静脉输注

A.在无菌条件下抽取适量体积（ml）的本品复溶液，转移至装有0.9%、0.45%或0.225%氯化钠注射液或者乳酸林格氏注射液250ml的静脉输注袋（或瓶）内。

B.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%氯化钠注射液或者乳酸林格氏注射液中，终浓度不超过0.5mg/ml。

C.装入输液袋或瓶中的稀释液，如果保存于≤25°C温度下，则应尽快使用。如果保存于2至8°C，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，从含复溶液的药瓶内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。

7. 药物的不相容性

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。

【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：

·肝脏影响[参见“注意事项：肝脏影响”]

·过敏反应[参见“注意事项：过敏”]

由于临床试验是在广泛的不同条件下进行的，因此不能将在本品临床试验中观察到的不良反应率与其他药物临床试验的不良反应率进行直接比较，该不良反应率也不能反映实际观察到的比率。临床试验所获得的不良反应信息为鉴定与药物使用可能相关的不良反应及其大致的不良反应率提供了基础。

1、成人临床试验经验

在临床研究中已有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（经验治疗研究），382名念珠菌血症和/或腹腔脓肿、腹膜炎或胸膜腔感染患者（包括4名慢性弥散性念珠菌血症患者），297名患有食道念珠菌病和/或口咽念珠菌病的患者，228名侵袭性曲霉菌病的患者和394名I期临床的参加者。在经验治疗研究中患者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，近期大的手术，艾滋病），需要同时进行多种治疗手段。在无对照的曲霉菌病研究中，患者的病情均严重，而且原有的疾病又复杂（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），需要同时进行多种治疗手段。

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、双盲的经验性治疗研究中，患者接受本品50mg/天（在70mg负荷剂量后）或者AmBisome®（注射用两性霉素B脂质体，3mg/kg/天）治疗。在该研究中本品治疗组和AmBisome治疗组报告出现临床或实验室肝脏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中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%

不良反应	注射用醋酸卡泊芬净† N=564（百分比）	AmBisome‡ N=547（百分比）
所有系统，任何不良反应	**95**	**97**
实验室检查	**58**	**63**
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
血白蛋白降低	7	8
血镁降低	7	9
血葡萄糖升高	6	9
结合胆红素升高	5	9
血尿素升高	4	8
血肌酐升高	3	11
一般情况和给药部位情况	**57**	**63**
发热	27	29
寒战	23	31
外周水肿	11	12
粘膜炎症	6	8
胃肠道疾病	**50**	**55**
腹泻	20	16
恶心	11	20
腹痛	9	11
呕吐	9	17
呼吸道、胸腔和纵膈疾病	**47**	**49**
呼吸困难	9	10
皮肤和皮下组织疾病	**42**	**37**
皮疹	16	14
神经系统疾病	**25**	**27**
头痛	11	12
代谢和营养疾病	**21**	**24**
低钾血症	6	8
血管疾病	**20**	**23**
低血压	6	10
心脏疾病	**16**	**19**
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。

†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（定义为在研究治疗输注期间或者输注后1小时出现的一种全身事件，诸如发热、寒战、潮红、低血压、高血压、心动过速、呼吸困难、呼吸急促、皮疹或过敏性反应）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）或者两性霉素B0.6至1mg/kg/天进行治疗。表3中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%

不良反应	注射用醋酸卡泊芬净 50mg† N=114（百分比）	两性霉素 B N=125（百分比）
所有系统，任何不良反应	**96**	**99**
化验	**67**	**82**
血钾降低	23	32
血碱性磷酸酶升高	21	32
血红蛋白降低	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
血尿素升高	9	23
结合胆红素升高	8	14
胃肠道疾病	**49**	**53**
呕吐	17	16
腹泻	14	10
恶心	9	17
一般情况和给药部位情况	**47**	**63**
发热	13	33
外周水肿	11	12
寒战	9	30
呼吸道、胸腔和纵膈疾病	**40**	**54**
呼吸急促	1	11
心脏疾病	**26**	**34**
心动过速	8	12
皮肤和皮下组织疾病	**25**	**28**
皮疹	4	10
血管疾病	**25**	**38**
低血压	10	16
血液和淋巴系统疾病	**15**	**13**
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。

* 腹腔脓肿、腹膜炎和胸膜腔感染。

‡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（定义为在研究治疗输注期间或者输注后1小时出现的一种全身事件，诸如发热、寒战、潮红、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是基线水平的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低于两性霉素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者非预期不良事件的差别。表4中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%

不良反应	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）
所有系统，任何不良反应	**83**	**83**
一般情况和给药部位情况	**33**	**27**
发热	6	6
胃肠道疾病	**30**	**33**
呕吐	11	6
腹泻	6	7
恶心	5	7
化验	**28**	**35**
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
血管疾病	**19**	**18**
低血压	7	3
高血压	5	6

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。

* 腹腔脓肿、腹膜炎和胸膜腔感染。

‡患者在第一天接受本品70mg治疗，然后给予50mg每日一次治疗。

食道念珠菌病和口咽念珠菌病：

表5中列出了食道和/或口咽念珠菌病患者中发生率≥10%的不良反应。

表5：食道和/或口咽念珠菌病患者的不良反应

至少一个治疗组发生率≥10%

不良反应	注射用醋酸卡泊芬净 50mg† N=83（百分比）	氟康唑静脉输注液 200mg† N=94（百分比）
所有系统，任何不良反应	**90**	**93**
胃肠道疾病	**58**	**50**
腹泻	27	18
恶心	15	15
化验	**53**	**61**
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
白细胞计数降低	12	19
一般情况和给药部位情况	**31**	**36**
发热	21	21
血管疾病	**19**	**15**
静脉炎	18	11
神经系统疾病	**18**	**17**
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。

†来源于一项比较对照临床研究。

侵袭性曲霉菌病：

在一项开放性、非对照曲霉菌病研究中，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（22%）、低血压（20%）、呼吸衰竭（20%）、发热（17%）、腹泻（15%）、恶心（15%）、头痛（15%）、皮疹（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（成人呼吸窘迫综合症）和放射性肺浸润。

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名食道念珠菌病患者；和10名侵袭性曲霉菌病患者。儿童患者中本品的总体临床安全性特点和成人患者相似。表6中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小时出现的一种全身事件，诸如发热、寒战、潮红、低血压、高血压、心动过速、呼吸困难、呼吸急促、皮疹或过敏性反应）的比例分别为22%和35%。

表6：儿童患者（年龄为0个月至17岁）的不良反应

至少一个治疗组发生率≥7.5%）

不良反应	非对照临床研究	经验性治疗的比较对照临床研究	
	注射用醋酸卡泊芬净 任何剂量 N=115（百分比）	注射用醋酸卡泊芬净 50 mg/m²† N=56（百分比）	AmBisome 3 mg/kg N=26（百分比）
所有系统，任何不良反应	**95**	**96**	**89**
化验	**55**	**41**	**50**
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
一般情况和给药部位情况	**47**	**59**	**42**
发热	29	30	23
寒战	10	13	8
粘膜炎症	10	4	4
水肿	3	4	8
胃肠道疾病	**42**	**41**	**35**
腹泻	17	7	15
呕吐	8	11	12
腹痛	7	4	12
恶心	4	4	8
传染和感染疾病	**40**	**30**	**35**
中心导管感染	1	9	0
皮肤和皮下组织疾病	**33**	**41**	**39**
瘙痒	7	6	8
皮疹	6	23	8
红斑	4	9	0
血管疾病	**24**	**21**	**19**
低血压	12	9	8
高血压	10	9	4
代谢和营养疾病	**22**	**11**	**23**
低钾血症	8	5	4
心脏疾病	**17**	**13**	**19**
心动过速	4	11	19
神经系统疾病	**13**	**16**	**18**
头痛	5	9	4
肌肉骨骼和结缔组织疾病	**11**	**14**	**12**
背痛	4	0	8
血液和淋巴系统疾病	**10**	**2**	**15**
贫血	2	0	8

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。

†患者在第一天接受本品70mg/m²治疗，然后给予50mg/m²每日一次治疗。

3、临床试验中本品的整体安全性经验

在34项临床研究的2036名个体（包括1642名成人或儿童患者和394名志愿者）中对本品的整体安全性进行评价。这些个体接受了本品单剂量或多剂量（每日一次）治疗，剂量范围为5mg至210mg。可获得1951名个体的完整安全性数据，另外85名入组两项特许用药研究的患者则只有严重不良反应的记录。不考虑因果关系，在这些试验所有接受本品治疗的个体中发生率≥5%的治疗中出现的不良反应详见表7。

在1951名接受本品治疗的患者/志愿者中，共有1665人（85%）出现了不良反应。

表7：临床试验中接受本品治疗患者的治疗中出现的*不良反应†

至少一个治疗组发生率≥5%

不良反应‡	注射用醋酸卡泊芬净（N=1951） n	（%）
所有系统，任何不良反应	**1665**	**（85）**
化验	**901**	**（46）**
丙氨酸氨基转移酶升高	258	（13）
天冬氨酸氨基转移酶升高	233	（12）
血碱性磷酸酶升高	232	（12）
血钾降低	220	（11）
血胆红素升高	117	（6）
一般情况和给药部位情况	**843**	**（43）**
发热	381	（20）
寒战	192	（10）
外周性水肿	110	（6）
胃肠道疾病	**754**	**（39）**
腹泻	273	（14）
恶心	166	（9）
呕吐	146	（8）
腹痛	112	（6）
传染和感染疾病	**730**	**（37）**
肺炎	115	（6）
呼吸、胸腔和纵膈疾病	**613**	**（31）**
咳嗽	111	（6）
皮肤和皮下组织疾病	**520**	**（27）**
皮疹	159	（8）
红斑	98	（5）
神经系统疾病	**412**	**（21）**
头痛	193	（10）
血管疾病	**344**	**（18）**
低血压	118	（6）

*指不考虑因果关系，在本品治疗期间或者本品治疗后14天随访期内出现的不良反应。

†在接受至少一次本品治疗的个体中优选术语不良反应的发生率≥5%。

‡在每个系统器官分类中，个体可能会出现多于一个的不良反应。

下面列举了不考虑因果关系或发生率，在少于5%的患者中出现的有临床意义的不良反应。

血液和淋巴系统疾病：贫血、凝血功能障碍、中性粒细胞减少伴发热、中性粒细胞减少症、血小板减少症

心脏疾病：心律失常、心房纤颤、心动过缓、心脏骤停、心肌梗塞、心动过速

胃肠道疾病：腹胀、上腹部疼痛、便秘、消化不良

一般情况和给药部位情况：衰弱、疲劳、输注部位疼痛/瘙痒/肿胀、粘膜炎症、水肿

肝胆疾病：肝衰竭、肝肿大、肝毒性、高胆红素血症、黄疸

传染和感染：菌血症、败血病、尿路感染

代谢和营养疾病：厌食症、食欲减退、体液超负荷、低镁血症、高钙血症、高血糖症、低钾血症

肌肉骨骼、结缔组织和骨骼疾病：关节痛、背痛、肢痛

神经系统疾病：抽搐、眩晕、嗜睡、震颤

精神疾病：焦虑、意识混乱、抑郁、失眠

肾脏和泌尿系统疾病：血尿、肾衰竭

呼吸道、胸廓和纵膈疾病：呼吸困难、鼻衄、缺氧、呼吸急促

皮肤和皮下组织疾病：红斑、瘀斑、皮肤损伤、荨麻疹

血管疾病：潮红、高血压、静脉炎

4、上市后经验

下述的额外不良反应是在本品上市后使用中发现的。由于这些反应由人数不确定的人群自发报告，通常不可能估计其发生频率或确定其与药物暴露的因果关系。

胃肠道疾病：胰腺炎

肝胆管疾病：肝坏死

皮肤和皮下组织疾病：多形性红斑、中毒性表皮坏死松解症、Stevens-Johnson综合症、皮肤脱落

肾脏和泌尿系统疾病：有临床意义的肾功能不全

一般情况和给药部位情况：肿胀和外周性水肿

实验室检查异常：高钙血症、γ-谷氨酰转移酶升高

【禁　　忌】

对本品中任何成份过敏的患者禁用。

【注意事项】

1、过敏

本品使用过程中有出现过敏和其他超敏反应的报道。

已报道的可能由组胺介导的不良反应，包括皮疹、面部肿胀、血管性水肿、瘙痒、温暖感或支气管痉挛。

上市后使用本品有发生Stevens-Johnson综合症（SJS）和中毒性表皮坏死松解症（TEN）不良反应的病例报告，有些甚至是致命的。

在发现过敏反应的体征或症状的第一时间，应停止使用本品治疗并进行适当的处理。

2、肝脏功能的影响

在接受本品治疗的健康志愿者以及成人和儿童患者中已发现肝功能实验室检查异常。在一些基础病情严重、接受本品治疗的同时还需要多种药物伴随治疗的成人和儿童患者中，有个别病例报告出现临床严重的肝功能不全、肝炎和肝衰竭；尚未确定这些事件与本品治疗有因果关系。在本品治疗期间应对肝功能检查异常的患者进行监测以判断肝功能的变化并评价是否继续使用本品。

3、伴随使用环孢霉素

合用本品和环孢霉素的患者会发生肝酶升高。只应在潜在受益超过潜在风险的患者中进行本品和环孢霉素联合治疗。在联合治疗过程中应对肝功能检查异常的患者进行监测并评价继续联合治疗的风险/受益。

4、其他

该产品含有蔗糖。如患者患有罕见遗传性果糖不耐受症，或蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏症，不可使用本品。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

妊娠类别C

未在妊娠妇女中对本品的使用进行充分和良好对照的研究。在动物研究中，卡泊芬净可引起胚胎毒性，包括胚胎吸收增加、围植入期胚泡丢失增加和胎仔多部位不完全骨化。只有在判断对胎儿潜在受益超过潜在风险时才可以在妊娠期间使用本品。

以体表面积计，妊娠大鼠给予与人治疗剂量相当的卡泊芬净，其子代会出现颅骨和躯干骨化不全及颈肋发生率增高。再吸收和围植入期胚泡丢失现象也增多。以体表面积计，妊娠家兔给予人治疗剂量2倍的卡泊芬净，其子代距骨/跟骨不完全骨化的发生率增高，胚胎再吸收现象也增多。卡泊芬净可以穿过大鼠和家兔的胎盘屏障并可在胎仔血浆中检出。

哺乳妇女

尚不清楚卡泊芬净是否能由人类乳汁中排出。在药物治疗的哺乳期大鼠乳汁中发现卡泊芬净。由于很多药物均可分泌至人类乳汁中，因此在对哺乳期妇女用卡泊芬净时应当慎重。

【儿童用药】

充分并且良好对照的成人研究结果、儿童患者的药代动力学数据以及在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）的侵袭性曲霉菌病。

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新生儿念珠菌病治疗中的安全性和有效性剂量。新生儿的中枢神经系统和多器官侵袭性念珠菌病发病率高于年长患者；尚不清楚本品穿透血脑屏障的能力以及对脑膜炎和心内膜炎的治疗作用。

本品尚未在罹患由念珠菌引起的心内膜炎、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菌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”]。绝大多数儿童患者接受本品50 mg/m2每日一次维持治疗，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终止后14天内的安全性进行评价。在本品治疗的儿童患者中，最常见的不良反应是发热（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%）和寒战（11%）[参见“不良反应”]。

上市后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够进行统计学分析，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）中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的敏感性。

【药物相互作用】

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。在联合用药治疗期间应对肝酶异常的患者进行监测，并对继续治疗的风险/受益进行评估[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准监测，同时建议对他克莫司的治疗剂量进行适当调整。

肝脏CYP 酶诱导剂：

利福平：利福平是一种强效的CYP3A4诱导剂，与本品合用可能会降低卡泊芬净的血药浓度。因此，同时使用利福平的成人患者，应每天给予本品70mg，同时使用利福平的儿童患者，应每天给予本品70mg/m²（实际日剂量不超过70mg）。

其他肝脏CYP 酶诱导剂：

成人：在成年患者中进行本品和肝脏CYP酶诱导剂如依非韦伦、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肝脏CYP酶诱导剂如依非韦伦、奈韦拉平、苯妥英、地塞米松或卡马西平联合给药时，本品的治疗剂量应考虑使用70mg/m²（实际每日治疗剂量不超过70mg）。

【药物过量】

在6名接受210mg单次剂量的患者中，没有出现严重的不良反应。多次给予每天150mg以上剂量尚未进行研究。卡泊芬净不能通过透析清除。

在临床试验中，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每日一次治疗，共治疗7 天。该患者未报告有临床意义的不良反应。

【药代动力学】

1、药代动力学概况

成人和儿童的药代动力学参数列于表15。

分布：

在单次1小时静脉输注后卡泊芬净血浆浓度的下降呈多相性特点。在输注结束后很快会出现一个短暂的α相，接着出现一个β相（半衰期为9至11小时），该相反映了药物分布的主要特点并表明在给药后6至48小时（在该时间段血浆药物浓度降低了10倍）药物浓度呈明确的对数-线性表现。另外还出现了一个额外的较长半衰期，即γ相（半衰期为40-50小时）。影响血浆清除的主要机制是分布，而非排泄或生物转化。卡泊芬净与白蛋白广泛结合（~97%），且分布进入血红细胞的量极低。质量平衡结果显示在70mg[³H]醋酸卡泊芬净单次给药后36至48小时大约有92%的放射性标记药物分布进入组织。在给药后最初30小时内卡泊芬净几乎没有排泄或进行生物转化。

代谢：

卡泊芬净通过水解和N-乙酰化作用缓慢代谢。卡泊芬净也会通过自发化学降解为一个开环肽复合物L-747969。在[³H]醋酸卡泊芬净单次给药后稍后的时间点（给药后≥5天），血浆中放射标记的共价结合物水平较低（≤7皮克分子/mg蛋白，或者≤给药量的1.3%），这可能是因为卡泊芬净至L-747969的化学降解过程中会形成两个活性中间体。其他代谢包括水解成为结构氨基酸及其降解产物，包括二羟基高酪氨酸和N-乙酰二羟基高酪氨酸。这两种酪氨酸衍生物仅出现于尿液，提示这些衍生物通过肾脏被快速清除。

排泄：

进行了2项放射标记药物单次给药的药代动力学研究。第1项研究采集超过27天的血浆、尿液和粪便样本，第2项研究采集6个月以上的血浆样本。在给药后24至48小时内放射性和卡泊芬净的血浆浓度相似；其后药物水平较放射性降低更快。在血浆中，卡泊芬净在给药后6至8天浓度低于定量限，而放射标记在给药后22.3周才低于定量限。在[³H]醋酸卡泊芬净单次静脉输注给药后，卡泊芬净及其代谢产物在人体中的排泄情况为：给药剂量的35%经由粪便排泄，41%经由尿液排泄。有少量卡泊芬净以原型药形式从尿中排出（~1.4%的给药剂量）。原型药物的肾脏清除率较低（~0.15mL/分钟），卡泊芬净的总清除率为12mL/分钟。

2、特殊人群

肾功能不全者：

在一项70mg单次剂量的临床研究中，在轻度肾功能受损的健康成人志愿者（肌酐清除率为50至80mL/分钟）和对照受试者中，卡泊芬净的药代动力学相似。对于中度（肌酐清除率为31至49mL/分钟）、重度（肌酐清除率为5至30mL/分钟）和终末期（肌酐清除率＜10mL/分钟和透析依赖）肾功能受损患者，卡泊芬净单次给药后，其血浆浓度适度升高（AUC范围：30至49%）。但是，在接受本品50mg每日一次的多次给药的侵袭性曲霉菌病、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）成年患者中，轻度至终末期肾功能受损对卡泊芬净的浓度没有明显影响。无需对肾功能受损患者进行剂量调整。卡泊芬净不能通过透析清除，因此在血液透析后不需要补充剂量。

肝功能不全者：

在有轻度肝功能不全（Child-Pugh评分为5至6分）的成年患者中，卡泊芬净70mg单次给药后的血浆浓度相比健康对照受试者AUC升高了大约55%。在一项14天的多次给药研究中（第一天70mg，随后每天50mg），有轻度肝功能不全的成年患者在第7天和第14天血浆浓度较健康对照受试者适度升高（AUC升高19%至25%）。不建议对轻度肝功能不全患者进行剂量调整。

有中度肝功能不全（Child-Pugh评分为7至9分）的成年患者在接受本品70mg单次给药后卡泊芬净平均血浆AUC较对照受试者升高了76%。根据这些药代动力学数据，建议降低中度肝功能不全成年患者的治疗剂量[参见“用法用量”]。

目前没有在严重肝功能不全成年患者（Child-Pugh评分>9分）和不同程度肝功能受损儿童患者中的临床用药经验。

性别：

健康成年男性和女性在卡泊芬净70mg单次给药后的血浆浓度相似。在50mg每日一次连续给药13天后，女性的卡泊芬净血浆浓度略高于男性（曲线下面积[AUC]约增加22%）。无需根据性别进行剂量调整。

人种：

患者药代动力学数据的回归分析提示卡泊芬净的药代动力学在白种人、黑人和西班牙人种没有显著的临床差异。无需根据人种对治疗剂量进行调整。

老年患者：

健康老年男性和女性（≥65岁）在卡泊芬净70mg单次给药后的血浆浓度略高于健康年轻男性（AUC约增加28%）。在经验性治疗或者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）患者中，年龄对老年患者相对于年轻患者也呈现类似的适度影响。无需对老年患者进行剂量调整[参见“老年用药”]。

儿童患者：

在5项包含年龄小于18岁儿童患者的前瞻性研究中对本品进行了研究，其中3项为儿童药代动力学研究[初始研究在青少年（12-17岁）和儿童（2-11岁）中进行，然后在幼儿患者（3-23个月）中进行，继之在新生儿和婴儿（<3个月）中进行研究][参见“儿童用药”]。

表15列出了儿童和成年患者本品多次给药后的药代动力学参数。

表8：儿童（3个月至17岁）和成年患者本品多次给药后的药代动力学参数

人群	受试者人数	每日剂量	药代动力学参数（平均值±标准差） AUC₀₋₂₄小时（μg•hr/ml）	C₁小时（μg/ml）	C₂₄小时（μg/ml）	t₁/₂（小时）*	CL（ml/分钟）
儿童患者							
青少年，12-17 岁	8	50 mg/m²	124.9±50.4	14.0±6.9	2.4±1.0	11.2±1.7	12.6±5.5
儿童，2-11 岁	9	50 mg/m²	120.0±33.4	16.1±4.2	1.7±0.8	8.2±2.4	6.4±2.6
幼儿，3-23 个月	8	50 mg/m²	131.2±17.7	17.6±3.9	1.7±0.7	8.8±2.1	3.2±0.4
成年患者							
食道念珠菌病成人	6†	50 mg	87.3±30.0	8.7±2.1	1.7±0.7	13.0±1.9	10.6±3.8
接受经验性治疗的成人	119‡	50 mg§	--	8.0±3.4	1.6±0.7	--	--

* 调和平均值±jackknife标准差

†$C_{1小时}$和$AUC_{0-24小时}$：N=5；$C_{24小时}$：N=6

‡$C_{24小时}$：N=117；$C_{1小时}$：N=119

§在第一天给予起始70mg负荷剂量

【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菌属和念珠菌属细胞壁基本成份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菌菌丝的活性细胞生长部位有活性作用。

耐药性：

临床已有念珠菌属和曲霉菌属耐药性导致卡泊芬净治疗失败的报道，耐药的机制被认为是由于葡聚糖合酶的Fks亚基（由fks1和fks2基因编码）发生了特异性突变。这些突变可能与较高的MIC和爆发性感染有关。已确定念珠菌属由于真菌细胞壁中的甲壳素含量增加可导致对本品的敏感性降低，尽管这种现象在体内研究中的意义尚不清楚。

与其它抗菌药物的相互作用：

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菌或白念珠菌的抗真菌活性没有拮抗作用。这些结果的临床意义不明。

抗菌活性：

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：

烟曲霉菌
黄曲霉菌
土曲霉菌
白念珠菌
光滑念珠菌
吉利蒙念珠菌
克鲁斯念珠菌
近平滑念珠菌
热带念珠菌

药敏试验方法：

曲霉菌属和其他丝状真菌

尚未建立曲霉菌属和其他丝状真菌的敏感性判定标准。

念珠菌属

卡泊芬净针对念珠菌属的敏感性判定标准仅适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：使用定量法确定抗真菌最小抑菌浓度（MIC）。通过这些MIC估计念珠菌属对抗真菌药物的敏感性。应使用24小时标准化操作确定MIC。标准化操作以包含接种物标准化浓度和卡泊芬净粉末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值做出敏感性判定。

表9：卡泊芬净敏感性判定标准

病原体	微量肉汤稀释法 24 小时 MIC*（μg/ml） 敏感（S）	中介（I）	耐药（R）
念珠菌属	≤2	（†）	（†）

* 报告“敏感”则提示如果血液中的抗菌药浓度达到常用浓度，病原体可能被抑制。

†由于目前缺乏卡泊芬净耐药分离株的数据，因此无法定义除“敏感”以外的其他类别。应对分离株产生实验结果提示为“非敏感”的类型进行复测，如果结果仍为不敏感，应将其呈交参考实验室进行进一步检测。

质量控制：

标准化药敏试验方法需采用实验室对照品，以便监测和确保药敏试验中所用样品和试剂以及试验操作人员技术的准确度和精确度。卡泊芬净标准粉末的检测结果应在下表所列的范围内。

注意：质控微生物是内在生物学特性与耐药机制有关并且在真菌内进行基因表达的特殊菌株；用于质控的特殊菌株没有临床意义。

表10：卡泊芬净药敏试验中可接受的质量控制范围*

质控菌株	微量肉汤稀释法第 24 小时（MIC，μg/ml）
近平滑念珠菌 ATCC† 22019	0.25～1.0
克鲁斯念珠菌 ATCC 6258	0.12～1.0

*由于在初始质控研究中存在广泛的实验室间变异，因此该菌株/抗真菌药物的质控范围尚未建立。

†ATCC是美国标准生物品收藏中心的注册商标。

毒理研究

遗传毒性：

卡泊芬净的Ames试验和哺乳动物细胞（V79中国仓鼠肺成纤维细胞）遗传突变试验、碱洗脱/大鼠肝细胞DNA链断裂试验和中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验结果均为阴性。在小鼠骨髓微核试验中，卡泊芬净静脉给药剂量达12.5mg/kg时（以体表面积计，相当于人1mg/kg 剂量）未发现遗传毒性。

生殖毒性：

大鼠静脉注射卡泊芬净剂量达5mg/kg时生育和生殖能力未受到影响。大鼠5mg/kg暴露量与接受70mg剂量治疗的患者相似。

以体表面积计，妊娠大鼠给予与人治疗剂量相当的卡泊芬净，其子代会出现颅骨和躯干骨化不全及颈肋发生率增高。再吸收和围植入期胚泡丢失现象也增多。以体表面积计，妊娠家兔给予人治疗剂量2倍的卡泊芬净，其子代距骨/跟骨骨化不全的发生率增高，胚胎再吸收现象也增多。

卡泊芬净可以穿过大鼠和家兔的胎盘屏障并可在胎仔血浆中检出。

致癌性：

未进行长期动物研究来评估卡泊芬净的潜在致癌性。

其他

在一项为期5周的猴研究中，当暴露量达成人患者70mg剂量下4至6倍时，通过显微镜在一些动物的肝脏可以观察到弥散的小的囊下坏死病灶（5mg/kg组：2/8；8mg/kg组：4/8）；但是，在另一项为期27周的研究中，却未发现类似剂量给药后出现上述组织病理学表现。

在一项在幼年猴中进行的为期5周的研究中，当暴露量达到儿童患者50mg/m²每日一次维持治疗的3倍时，未见与给药相关的发现。

药物相互作用：

体外研究表明醋酸卡泊芬净不是细胞色素P450（CYP）系统的抑制剂。卡泊芬净不是P-糖蛋白的底物，只是细胞色素P450酶的弱底物。

在临床研究中，卡泊芬净不会诱导改变其他药物经CYP3A4代谢。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、麦考酚酯、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或麦考酚酯的活性代谢物的药代动力学也没有影响。

环孢霉素：在2项成人临床研究中，环孢霉素（4mg/kg一次给药或3mg/kg两次给药）使卡泊芬净的AUC增加了约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ALT和AST短暂性升高[参见“注意事项”]。

他克莫司：与他克莫司单独给药的对照期相比，接受本品70mg每日一次给药的健康成人受试者在第10天给予他克莫司（0.1mg/kg，两次给药，间隔12小时）后，本品使他克莫司（FK-506、Prograf®）的血AUC_{0-12}、最大血药浓度（C_{max}）和12小时血液浓度（$C_{12小时}$）分别降低了约20%、16%和26%。对接受两种药物联合治疗的患者，应对他克莫司的血液浓度进行标准监测，同时建议对他克莫司的治疗剂量进行适当调整。

利福平：一项在健康成人志愿者中进行的利福平-卡泊芬净相互作用研究显示，联合给药时卡泊芬净的谷浓度降低了30%。

其他肝脏CYP 酶诱导剂：

成人：另外，成年患者药代动力学数据的回归分析提示其他肝脏CYP酶诱导剂（依非韦伦、奈韦拉平、苯妥英、地塞米松或卡马西平）在与本品联合用药时可能会导致卡泊芬净浓度出现有临床意义的降低。尚不清楚卡泊芬净分布被哪种药物清除机制诱导。

儿童患者：在儿童患者中，药代动力学数据回归分析的结果提示本品在与地塞米松联合用药时可能会导致卡泊芬净谷浓度出现有临床意义的降低。该发现提示在与诱导剂联合给药时儿童患者可能也会出现类似成人的药物浓度降低现象。

【贮　　藏】

密闭，2°C～8°C保存。

药瓶中复溶液：在制备患者的输注液之前，复溶液在25°C或25°C以下最长可储存1小时。

稀释后用于患者的输注液：在静注袋或瓶中的最终用于患者的输注液在25°C或25°C以下最长可储存24小时，而在2°C～8°C的冰箱中最长可储存48小时。

【包　　装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶、注射制剂用溴化丁基橡胶塞和抗生素瓶用铝塑组合盖包装。1瓶/盒，1瓶/盒×10盒/中盒。

【有 效 期】24个月

【执行标准】国家药品监督管理局药品注册标准YBH01552023

【批准文号】国药准字H20233210（50mg）

【上市许可持有人】

企业名称：广州一品红制药有限公司
注册地址：广州市经济技术开发区东区东博路6号
邮政编码：510760
电话号码：020-28877666
传真号码：020-28877668
服务热线：400-1833-668
网　　址：www.gdyph.com

【生产企业】

企业名称：广州一品红制药有限公司
注册地址：广州市经济技术开发区东区东博路6号
邮政编码：510760
电话号码：020-28877666
传真号码：020-28877668
服务热线：400-1833-668
网　　址：www.gdyph.com

00版