

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КАСПОФУНГІН ЗЕНТІВА
(CASPOFUNGIN ZENTIVA)

Склад:

діюча речовина: каспофунгін;

1 флакон містить каспофунгін у 50 мг або 70 мг (у вигляді каспофунгін ацетату 55,52 мг або 77,69 мг);

допоміжні речовини: сахароза, маніт (E 421), кислота оцтова льодяна і натрію гідроксид для корекції рН.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: білий або майже білий ліофілізований порошок.

Фармакотерапевтична група.

Протигрибкові засоби для системного застосування. Інші протигрибкові засоби для системного застосування. Каспофунгін. Код АТХ J02A X04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Каспофунгін ацетат являє собою напівсинтетичну ліпопептидну сполуку (ехінокандин), синтезовану з продукту ферментації *Glarea lozoyensis*. Каспофунгін ацетат пригнічує синтез β -(1,3)-D-глюкану — важливого компонента клітинної стінки багатьох гіфоміцетів і дріжджів. У клітинах ссавців β -(1,3)-D-глюкан не присутній.

Фунгіцидна активність каспофунгін була продемонстрована проти дріжджів *Candida*. Дослідження *in vitro* та *in vivo* демонструють, що дія каспофунгін на *Aspergillus* спричиняє лізис і смерть верхніх кінців та точок розгалуження гіфів, де відбувається ріст і розподіл клітин.

Фармакодинамічні ефекти

Каспофунгін *in vitro* демонструє активність проти штамів *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus terreus* та *Aspergillus candidus*). Каспофунгін *in vitro* також є активним проти штамів *Candida* (*Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida krusei*, *Candida lipolytica*, *Candida lusitanae*, *Candida parapsilosis*, *Candida rugosa* та *Candida tropicalis*), включаючи ізоляти з множинними транспортними мутаціями й ізоляти з набутою внутрішньою резистентністю до флуконазолу, амфотерицину В та 5-флуцитозину.

Резистентність до каспофунгін у різних клінічних ізолятів *Candida* та *Aspergillus* виникає рідко.

Фармакокінетика.

Розподіл

Каспофунгін активно зв'язується з білками крові. Частка незв'язаної фракції каспофунгін у плазмі крові варіює від 3,5 % у здорових добровольців до 7,6 % у пацієнтів із інвазивним кандидозом. Розподіл відіграє основну роль у фармакокінетиці каспофунгін у плазмі крові та є етапом, що контролює швидкість фаз альфа- та бета-диспозиції. Максимальний розподіл у тканинах спостерігається через 1,5–2 дні після застосування препарату, коли 92 % прийнятої дози розподілено в тканинах. Вірогідно, лише мала фракція каспофунгін, що проник у тканини, пізніше знову проникає у плазму крові у вигляді вихідної речовини. Тому виведення відбувається при відсутності рівноваги розподілу, і правильно визначити об'єм розподілу каспофунгін на цей час неможливо.

Біотрансформація

Каспофунгін зазнає спонтанного розпаду до сполуки з відкритим кільцем. Подальший метаболізм відбувається шляхом гідролізу білка та N-ацетилювання. Каспофунгін також

підлягає спонтанному хімічному розпаду до пептидної сполуки з відкритим кільцем. Два проміжні продукти, що утворюються під час розпаду каспофунгіну до сполуки з відкритим кільцем, формують ковалентні продукти приєднання до білків плазми крові, спричиняючи невисокий рівень та необоротне зв'язування з білками крові. Пізніше (≥ 5 днів після введення разової дози міченого [^3H] каспофунгіну ацетату) в плазмі спостерігається низький рівень (≤ 7 пмоль/мг білка або $\leq 1,3$ % введеної дози) ковалентного зв'язування радіоактивної мітки, що може бути зумовлено утворенням двох реактивних проміжних продуктів хімічного розпаду каспофунгіну. Додатковий метаболізм включає гідроліз до конститутивних амінокислот і їх похідних, включаючи дигідроксигомотирозин та N-ацетил-дигідроксигомотирозин. Ці дві похідні тирозину виявляються лише в сечі, що вказує на їх швидкий нирковий кліренс. Дослідження *in vitro* показують, що каспофунгін не є інгібітором ферментів 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 або 3A4 системи цитохрому P450. У клінічних дослідженнях каспофунгін не індукував або інгібував CYP3A4-метаболізм інших препаратів. Каспофунгін не є субстратом P-глікопротеїну та є слабким субстратом ферментів цитохрому P450.

Виведення

Каспофунгін повільно виводиться із плазми крові; кліренс становить 10–12 мл/хв. Після разової внутрішньовенної інфузії (тривалістю 1 годину) концентрації каспофунгіну в плазмі крові знижуються поліфазно. Коротка α -фаза настає одразу після проведення інфузії, після чого починається β -фаза з періодом напіввиведення від 9 до 11 годин. Також спостерігається додаткова γ -фаза з періодом напіввиведення 45 годин. Розподіл, порівняно з виведенням або біотрансформацією, є основним механізмом, що впливає на кліренс плазми крові. У дослідженні з фармакокінетики із застосуванням разової дози з ізотопною міткою протягом 27 днів збирали плазму крові, сечу і фекалії. Приблизно 75 % від введеної радіоактивної дози визначалося протягом 27 днів: 41 % — у сечі і 34 % — у калі. Спостерігається незначне виведення або біотрансформація каспофунгіну протягом перших 30 годин після застосування препарату. Концентрації у плазмі крові мітки і каспофунгіну були однаковими протягом перших 24–48 годин після введення дози, після чого рівень препарату знижувався швидше. Радіоактивна мітка кількісно визначалась до 22,3 тижня, тоді як концентрація каспофунгіну падала нижче рівня кількісного визначення через 6–8 днів після введення дози. Виведення відбувається повільно, з кінцевим періодом напіввиведення радіоактивної дози від 12 до 15 днів. Незначна кількість каспофунгіну виводиться із сечею у незміненому вигляді (приблизно 1,4 % дози). Нирковий кліренс вихідного препарату був низьким (приблизно 0,15 мл/хв). Каспофунгін виявляє помірну нелінійну фармакокінетику зі зростанням кумуляції при збільшенні дози, а також дозозалежність на час встановлення рівноважного стану при застосуванні повторних доз.

Окремі групи пацієнтів

Зростання експозиції каспофунгіну спостерігалися у дорослих пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого ступеня тяжкості та порушеннями функції нирок, у жінок і у пацієнтів літнього віку. Як правило, зростання було помірним і не таким вираженим, щоб виникла необхідність у коригуванні дози препарату.

Для дорослих пацієнтів із порушенням функції печінки помірного ступеня тяжкості або для пацієнтів із більшою масою тіла може бути необхідним коригування дози препарату.

Маса тіла. При аналізі фармакокінетики у дорослих пацієнтів із кандидозом було встановлено, що фармакокінетика каспофунгіну залежить від маси тіла. Концентрації препарату в плазмі крові зменшуються при збільшенні маси тіла. Розраховано, що середня експозиція у дорослих пацієнтів із масою тіла 80 кг на 23 % нижча, ніж у пацієнтів із масою тіла 60 кг.

Порушення функції печінки. У дорослих пацієнтів із порушенням функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості значення AUC збільшується приблизно на 20 та 75 % відповідно. Немає клінічного досвіду застосування препарату дорослим пацієнтам із тяжкою формою порушення функції печінки та дітям із будь-якими порушеннями функції печінки. У дослідженні застосування багатократних доз відзначено, що при зниженні добової дози до 35 мг у дорослих пацієнтів із порушенням функції печінки помірного ступеня тяжкості

значення AUC таке ж, як і в дорослих із нормальною функцією печінки при стандартному режимі дозування.

Порушення функції нирок. У клінічному дослідженні при застосуванні разової дози 70 мг фармакокінетика каспофунгіну була подібною у дорослих добровольців із легкою формою порушення функції нирок (кліренс креатиніну від 50 до 80 мл/хв) та в учасників контрольної групи. При порушенні функції нирок помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну від 31 до 49 мл/хв), прогресуючому порушенні (кліренс креатиніну від 5 до 30 мл/хв) і в термінальній стадії (кліренс креатиніну <10 мл/хв та проведення діалізу) концентрації каспофунгіну в плазмі крові помірно зростали після застосування разової дози (AUC — у діапазоні від 30 до 49 %). Однак у пацієнтів з інвазивним кандидозом, кандидозом стравоходу або інвазивним аспергільозом, яким вводили багатократно каспофунгін у дозах 50 мг на добу, не спостерігали значущого впливу на концентрації каспофунгіну при легких та прогресуючих порушеннях функції нирок. Немає необхідності у коригуванні дози пацієнтам із порушеннями функції нирок. Каспофунгін не виводиться при проведенні діалізу, тому немає потреби у введенні додаткових доз після гемодіалізу.

Стать. Концентрація каспофунгіну в плазмі крові у жінок була в середньому на 17–38 % вищою, ніж у чоловіків.

Літній вік. Спостерігалось помірне зростання значень AUC (на 28 %) та C_{24h} (на 32 %) у чоловіків літнього віку порівняно з молодшими чоловіками. У пацієнтів при емпіричному лікуванні та у хворих на інвазивний кандидоз спостерігали подібний помірно виражений вплив, що залежав від віку пацієнтів.

Раса. Дані фармакокінетики у пацієнтів вказують на відсутність клінічно значущих відмінностей фармакокінетичних показників у європейців, афроамериканців, іспанців та метисів.

Діти. У підлітків (12–17 років), які отримували каспофунгін у дозі 50 мг/м² на добу (максимальна доза — 70 мг на добу), значення AUC_{0–24} у плазмі крові були, як правило, порівнянними зі значеннями, що спостерігаються у дорослих при застосуванні каспофунгіну в дозі 50 мг на добу. Всі підлітки отримували препарат у дозах понад 50 мг на добу, а 6 із 8 пацієнтів отримували максимальну дозу — 70 мг на добу. Концентрації каспофунгіну в плазмі крові підлітків були меншими порівняно з дорослими, яким вводили препарат у дозі 70 мг на добу (доза, яку найчастіше призначають підліткам).

У дітей (2–11 років), які отримували каспофунгін у дозі 50 мг/м² на добу (максимальна доза — 70 мг на добу), значення AUC_{0–24} у плазмі крові після багатократного застосування препарату були порівнянними зі значеннями, що спостерігаються у дорослих при застосуванні каспофунгіну в дозі 50 мг на добу. Після першого дня застосування препарату значення AUC_{0–24} було дещо вищим у дітей, ніж у дорослих (збільшення на 37 % при порівнянні дозування 50 мг/м² на добу та 50 мг на добу). Однак слід відзначити, що значення AUC у цих дітей у перший день були нижчими, ніж значення у дорослих при досягненні рівноважного стану.

У дітей молодшого віку (віком 12–23 місяці), які отримували каспофунгін у дозі 50 мг/м² на добу (максимальна доза — 70 мг на добу), значення AUC_{0–24} у плазмі крові після багатократного застосування препарату були порівнянними зі значеннями, що спостерігаються у дорослих при застосуванні каспофунгіну в дозі 50 мг на добу та у старших дітей (2–11 років), які отримували препарат у дозі 50 мг/м² на добу.

У новонароджених та немовлят (віком <3 місяців), яким призначали каспофунгін у дозі 25 мг/м² на добу (середня добова доза — 2,1 мг/кг), максимальна ($C_{1 год}$) та мінімальна ($C_{24 год}$) концентрації каспофунгіну після застосування багатократних доз були порівнянними з концентраціями, що визначалися у дорослих при застосуванні каспофунгіну в дозі 50 мг на добу. У таких дітей у перший день застосування препарату значення $C_{1 год}$ було подібним до такого у дорослих, а значення $C_{24 год}$ — помірно вищим (36 %). Однак спостерігалась змінність значень як $C_{1 год}$ (на 4-й день геометричне значення — 11,73 мкг/мл, діапазон — від 2,63 до 22,05 мкг/мл), так і $C_{24 год}$ (на 4-й день геометричне значення — 3,55 мкг/мл, діапазон — від 0,13 до 7,17 мкг/мл). Показник AUC_{0–24} у цьому дослідженні не визначали з причини нечастого

забору зразків. Ефективність і безпечність застосування каспофунгіну новонародженим та немовлятам віком до 3 місяців вивчені недостатньо.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Для лікування інвазивного кандидозу в дорослих та дітей.
- Для лікування інвазивного аспергільозу в дорослих та дітей при рефрактерності або непереносимості до амфотерицину В, ліпідних форм амфотерицину В та/або ітраконазолу. Рефрактерність визначена як прогресування інфекції або недостатнє покращення стану після як мінімум 7 днів проведення ефективної протигрибкової терапії у терапевтичних дозах.
- Емпірична терапія при підозрі на грибкові інфекції (*Candida* або *Aspergillus*) у дорослих та дітей з фебрильною нейтропенією.

Противоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу (див. розділ «Склад»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження *in vitro* свідчать, що каспофунгін не є інгібітором будь-якого ферменту системи цитохрому Р450 (СYP). У клінічних дослідженнях каспофунгін не індукував СYP3A4-метаболізм інших речовин. Каспофунгін не є субстратом для ферментів Р-глікопротеїну і є поганим субстратом для ферментів цитохрому Р450.

У двох клінічних дослідженнях за участю здорових добровольців циклоспорин А (1 доза 4 мг/кг або 2 дози 3 мг/кг через 12 годин) підвищував показник площі під кривою «концентрація — час» (AUC) каспофунгіну приблизно на 35 %, що, можливо, пов'язано зі зниженням поглинання каспофунгіну печінкою. Каспофунгін не підвищував рівні циклоспорину в плазмі крові. Спостерігалось тимчасове підвищення активності печінкових трансаміназ [аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ)] (в 3 або менше разів порівняно з верхньою межею норми) при одночасному застосуванні каспофунгіну і циклоспорину, що зникало після відміни препаратів.

У ретроспективному дослідженні 40 пацієнтів отримували каспофунгін та циклоспорин у післяреєстраційний період протягом 1–290 днів (середня тривалість — 17,5 дня); серйозних побічних реакцій з боку печінки не спостерігали (див. розділ «Особливості застосування»). Слід контролювати показники активності ферментів печінки, якщо каспофунгін і циклоспорин застосовують одночасно.

Каспофунгін зменшував на 26 % мінімальну концентрацію такролімусу в крові у здорових добровольців. У пацієнтів, які отримують ці два препарати, обов'язково проводять стандартний моніторинг концентрацій у крові та відповідну корекцію дози такролімусу.

У клінічних дослідженнях за участю здорових добровольців фармакокінетика каспофунгіну суттєво не змінювалася при застосуванні ітраконазолу, амфотерицину В, мікофенолату, нелфінавіру або такролімусу. Каспофунгін не впливав на фармакокінетику амфотерицину В, ітраконазолу, рифампіцину або мікофенолату мофетилу. Хоча даних щодо безпечності недостатньо, немає спеціальних застережень щодо одночасного застосування каспофунгіну й амфотерицину В, ітраконазолу, нелфінавіру або мікофенолату мофетилу.

Рифампіцин спричиняв збільшення AUC на 60 % та збільшення мінімальної концентрації каспофунгіну на 170 % в перший день супутнього введення, коли обидва препарати застосовували здоровим дорослим добровольцям. Мінімальні рівні каспофунгіну поступово зменшувались після повторного введення. Після 2 тижнів введення рифампіцин мав обмежений вплив на AUC, але мінімальні концентрації були нижчими на 30 %, ніж у дорослих пацієнтів, які приймали тільки каспофунгін. Механізм взаємодії пов'язаний, можливо, з початковою інгібіцією та наступною індукцією транспортування білків. Подібний ефект може спостерігатися з іншими препаратами, що індукують метаболізм ферментів.

Обмежені дані досліджень фармакокінетики вказують на те, що одночасне застосування каспофунгіну та індукторів ефавіренцу, невірапіну, рифампіцину, дексаметазону, фенітоїну або карбамазепіну може призводити до зменшення AUC каспофунгіну. При одночасному призначенні індукторів метаболізму ферментів слід розглянути питання про збільшення добової дози каспофунгіну до 70 мг після призначення навантажувальної дози 70 мг для дорослих пацієнтів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У всіх згаданих вище дослідженнях взаємодій із іншими препаратами, проведених за участю дорослих пацієнтів, каспофунгін застосовували у дозах 50 або 70 мг на добу. Взаємодії каспофунгіну в більших дозах та з іншими препаратами не вивчали.

Результати регресійного аналізу даних фармакокінетики у дітей вказують на те, що одночасне призначення дексаметазону і каспофунгіну може призводити до клінічно значущого зменшення мінімальних концентрацій каспофунгіну. Ці дані можуть свідчити про те, що при застосуванні індукторів у дітей спостерігатиметься таке ж зменшення мінімальних концентрацій, як і в дорослих. При одночасному призначенні дітям (у віці від 12 місяців до 17 років) каспофунгіну і таких індукторів кліренсу препарату, як рифампіцин, ефавіренц, невірапін, фенітоїн, дексаметазон або карбамазепін, слід розглянути необхідність збільшення дози каспофунгіну до 70 мг/м² на добу (не перевищуючи добову дозу 70 мг).

Особливості застосування.

Під час введення каспофунгіну повідомлялося про випадки анафілаксії. При її появі введення каспофунгіну слід припинити та призначити відповідне лікування. Повідомлялося про побічні реакції, медіатором яких, можливо, є гістамін, такі як висипання, набряк обличчя, ангіоневротичний набряк, свербіж, відчуття тепла або бронхоспазм; ці реакції можуть вимагати припинення лікування та/або призначення відповідної терапії.

Деякі дані вказують на те, що каспофунгін неефективний проти дріжджових грибів, що не належать до роду *Candida*, та пліснявих грибів, що не належать до роду *Aspergillus*. Ефективність каспофунгіну проти цих грибкових патогенів не доведена.

Одночасне застосування каспофунгіну і циклоспорину оцінювали у здорових дорослих добровольців та дорослих пацієнтів. У деяких дорослих здорових добровольців, які отримували по 2 дози по 3 мг/кг циклоспорину і каспофунгіну, спостерігали транзиторне підвищення рівнів АЛТ і АСТ з перевищенням верхньої межі норми (ВМН) у 3 або менше рази. Таке підвищення зникало після припинення прийому ліків. У ретроспективному дослідженні 40 пацієнтів отримували каспофунгін і циклоспорин у післяреєстраційний період протягом 1–290 днів (середня тривалість — 17,5 дня); серйозних побічних реакцій з боку печінки не спостерігали. Ці дані вказують на те, що каспофунгін можна вводити пацієнтам, які приймають циклоспорин, якщо потенційна користь переважає над потенційним ризиком. Слід контролювати показники активності ферментів печінки, якщо каспофунгін і циклоспорин застосовують одночасно.

У дорослих пацієнтів із порушенням функції печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості показник AUC збільшувався приблизно на 20 % та 75 % відповідно. Рекомендовано зменшувати добову дозу до 35 мг при призначенні препарату дорослим пацієнтам із помірними порушеннями функції печінки. Немає клінічного досвіду застосування каспофунгіну пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки та дітям із будь-якими порушеннями функції печінки. Очікується, що у таких пацієнтів експозиція препарату буде вищою, ніж при помірному порушенні функції печінки, тому каспофунгін слід призначати з обережністю цим пацієнтам.

У здорових добровольців, а також у дорослих пацієнтів і дітей, які приймали каспофунгін, спостерігалися відхилення у лабораторних показниках функції печінки. У деяких дорослих пацієнтів та дітей із тяжким основним захворюванням, які паралельно з каспофунгіном отримували декілька супутніх препаратів, було зафіксовано окремі випадки клінічно значущої дисфункції печінки, гепатит та печінкову недостатність. Однак зв'язку із прийомом каспофунгіну виявлено не було. З метою своєчасного виявлення ознак погіршення функції печінки та оцінки співвідношення ризик/користь у разі подовження терапії каспофунгіном необхідно спостерігати за пацієнтами, у яких під час лікування каспофунгіном виникають відхилення в лабораторних показниках функції печінки.

До складу лікарського засобу входить сахароза. Пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість фруктози або недостатність сахарази-ізомальтази, не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Випадки синдрому Стівенса — Джонсона та токсичного епідермального некролізу спостерігалися у постмаркетинговий період.

Каспофунгін слід призначати з обережністю пацієнтам з алергічними реакціями з боку шкіри в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Клінічні дані про застосування лікарського засобу у період вагітності відсутні або обмежені. Каспофунгін не слід призначати протягом періоду вагітності, якщо немає безумовної необхідності. Немає відповідних даних про застосування каспофунгін у вагітним жінкам.

У вагітних щурів, яким вводили токсичну дозу 5 мг/кг, каспофунгін спричиняв зменшення маси плода і збільшення частоти неповної осифікації кісток хребта, груднини та черепа, що супроводжувалося такими побічними реакціями у вагітних самок, як викид гістаміну. Також відзначено збільшення частоти розвитку шийних ребер. У дослідженнях на тваринах показано, що каспофунгін проникає крізь плацентарний бар'єр.

Годування груддю. Каспофунгін проникає у молоко лактуючих щурів.

Невідомо, чи проникає препарат у грудне молоко у жінок. Тому жінкам, які застосовують каспофунгін, не можна годувати груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу лікарського засобу на здатність керувати автотранспортом та іншими механізмами не проводилися.

Спосіб застосування та дози.

Каспофунгін призначає лікар, який має досвід лікування інвазивних грибкових інфекцій.

Дозування

Дорослі пацієнти

У перший день слід ввести разову навантажувальну дозу 70 мг з подальшим щоденним введенням по 50 мг.

Для пацієнтів із масою тіла понад 80 кг після введення початкової навантажувальної дози 70 мг рекомендовано застосовувати каспофунгін у дозі 70 мг на добу.

Немає потреби в корекції дози залежно від статі або раси пацієнта.

Діти

Дозування для дітей віком від 12 місяців до 17 років залежить від площі поверхні тіла пацієнта. Для всіх показань: у перший день разова навантажувальна доза становить 70 мг/м² (не перевищувати фактичну дозу 70 мг) з подальшим введенням лікарського засобу в дозі 50 мг/м² на добу (не перевищувати фактичну дозу 70 мг). Якщо доза 50 мг/м² на добу переноситься добре, але не спостерігається достатньої клінічної відповіді, то добову дозу можна збільшити до 70 мг/м² (не перевищувати фактичну добову дозу 70 мг).

Ефективність та безпека застосування каспофунгін у клінічних дослідженнях за участю новонароджених і немовлят віком до 12 місяців вивчені недостатньо. Препарат з обережністю призначають цій групі пацієнтів. Деякі дані вказують на можливість застосування каспофунгін для лікування новонароджених і немовлят віком до 3 місяців у дозі 25 мг/м² на добу та для лікування дітей віком від 3 до 11 місяців у дозі 50 мг/м² на добу.

Тривалість лікування

Тривалість емпіричної терапії залежить від клінічної відповіді пацієнта. Лікування слід продовжувати протягом періоду до 72 годин після зникнення нейтропенії (абсолютна кількість нейтрофілів ≥ 500). Пацієнтів із виявленою грибковою інфекцією слід лікувати мінімум 14 днів,

і після зникнення нейтропенії та клінічних симптомів лікування слід продовжувати принаймні 7 днів.

Тривалість лікування інвазивного кандидозу визначається клінічною та мікробіологічною відповіддю пацієнта. Після того як зникли симптоми інвазивного кандидозу та отримано негативний результат аналізу культури, можна розглянути можливість застосування пероральної протигрибкової терапії. Загалом протигрибкову терапію слід продовжувати принаймні 14 днів після останнього позитивного результату аналізу культури.

Тривалість лікування інвазивного аспергільозу визначається у кожному окремому випадку залежно від оцінки тяжкості основного захворювання пацієнта, відновлення після імуносупресії та клінічної відповіді. Загалом терапію слід продовжувати принаймні 7 днів після зникнення симптомів.

Інформація про безпеку застосування протягом періоду понад 4 тижні є обмеженою. Однак наявні дані вказують на те, що каспофунгін переноситься добре при триваліших курсах терапії (тривалістю до 162 днів у дорослих пацієнтів і до 87 днів у дітей).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів віком від 65 років спостерігається збільшення показника площі під кривою «концентрація — час» (AUC) приблизно на 30 %. Однак немає потреби у коригуванні дозування. Досвід застосування препарату пацієнтам віком від 65 років є обмеженим.

Пацієнти з порушеннями функцій нирок

Немає необхідності у коригуванні дози лікарського засобу.

Пацієнти з порушеннями функцій печінки

Для дорослих пацієнтів із легкими порушеннями функцій печінки (5–6 балів за шкалою Чайлда — П'ю) немає потреби в коригуванні дози лікарського засобу. Дорослим пацієнтам із помірними порушеннями функцій печінки (7–9 балів за шкалою Чайлда — П'ю) рекомендовано призначати препарат у дозі 35 мг на добу, беручи до уваги дані фармакокінетики. У перший день слід застосовувати початкову навантажувальну дозу 70 мг. Немає клінічного досвіду застосування препарату дорослим пацієнтам із тяжкими порушеннями функцій печінки (понад 9 балів за шкалою Чайлда — П'ю) та дітям із будь-якими порушеннями функцій печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування з індукторами ферментів метаболізму

При одночасному призначенні дорослим каспофунгину і певних індукторів ферментів метаболізму (ефавіренц, невірапін, рифампіцин, дексаметазон, фенітоїн або карбамазепін) добову дозу каспофунгину слід збільшити до 70 мг (після введення навантажувальної дози 70 мг).

При одночасному призначенні дітям віком 12 місяців – 17 років каспофунгину та вищевказаних індукторів ферментів метаболізму слід розглянути питання про збільшення добової дози каспофунгину до 70 мг/м² (не перевищувати фактичну добову дозу 70 мг).

Спосіб введення

Після відновлення та розведення розчин слід вводити шляхом повільної внутрішньовенної інфузії приблизно протягом 1 години. Каспофунгін слід вводити один раз на добу.

Відновлення лікарського засобу Каспофунгін Зентіва

Етап 1-й. Відновлення препарату у флаконах.

Для відновлення препарату охолоджений флакон дістати з холодильника та залишити до досягнення кімнатної температури, потім асептично додати 10,5 мл води для ін'єкцій. Концентрація відновленого розчину становитиме 7,2 мг/мл (у флаконах по 70 мг) або 5,2 мг/мл (у флаконах по 50 мг).

Білий або майже білого кольору ліофілізований порошок розчиниться повністю. Обережно перемішати до отримання прозорого розчину. Оглянути відновлений розчин, щоб упевнитися у відсутності механічних часток або зміни кольору. Цей відновлений розчин можна зберігати до 24 годин при температурі 25 °C або 5 ± 3 °C.

Етап 2-й. Додавання відновленого лікарського засобу Каспофунгін Зентіва до розчину для інфузій.

Розчинники для отримання кінцевого розчину для інфузій: 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій або розчин Рінгера з лактатом. Стандартний інфузійний розчин для введення хворому готується в асептичних умовах шляхом додавання відповідної кількості відновленого концентрату (як показано у таблиці 1) у мішок або пляшку з розчинником для інфузій ємністю 250 мл. Для добових доз 50 мг або 35 мг, якщо є терапевтична потреба, об'єм інфузії зменшують до 100 мл.

Не застосовувати розчин, якщо він каламутний або містить осад.

Таблиця 1

Приготування розчину для інфузії для застосування дорослим

Доза*	Об'єм відновленого лікарського засобу Каспофунгін Зентіва для перенесення у мішок чи пляшку з розчинником для інфузій	Стандартний препарат (відновлений лікарський засіб Каспофунгін Зентіва додається до 250 мл) Кінцева концентрація	Зменшений об'єм інфузії (відновлений лікарський засіб Каспофунгін Зентіва додається до 100 мл) Кінцева концентрація
50 мг	10 мл	0,20 мг/мл	–
50 мг при зменшеному об'ємі	10 мл	–	0,47 мг/мл
35 мг при помірних порушеннях функції печінки (з одного флакона по 50 мг)	7 мл	0,14 мг/мл	–
35 мг при помірних порушеннях функції печінки (з одного флакона по 50 мг) при зменшеному об'ємі	7 мл	–	0,34 мг/мл
70 мг	10 мл	0,28 мг/мл	Не рекомендується
70 мг (з двох флаконів по 50 мг)**	14 мл	0,28 мг/мл	Не рекомендується
35 мг при помірних порушеннях функції печінки (з одного флакона по 70 мг)	5 мл	0,14 мг/мл	0,34 мг/мл

* Вміст усіх флаконів слід відновлювати у 10,5 мл.

**Якщо немає флакона по 70 мг, дозу 70 мг можна приготувати з двох флаконів по 50 мг.

Приготування розчину для інфузії для застосування дітям

Визначення площі поверхні тіла.

Перед приготуванням розчину для інфузії визначають площу поверхні тіла пацієнта за такою формулою:

$$\text{Площа поверхні тіла (м}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{зріст (см)} \times \text{маса тіла (кг)}}{3600}}$$

Приготування розчину для інфузії для введення у дозах 70 мг/м² та 50 мг/м² дітям у віці від 3 місяців (використовуючи флакони по 50 мг та по 70 мг).

1. Вирахувати фактичну навантажувальну дозу / денну підтримувальну дозу для дитини, використовуючи показник площі поверхні тіла:

Для дози 70 мг/м²:

площа поверхні тіла (м²) × 70 мг/м² = навантажувальна доза.

Для дози 50 мг/м²:

площа поверхні тіла (м²) × 50 мг/м² = денна підтримувальна доза.

Максимальна навантажувальна доза в перший день не має перевищувати 70 мг незалежно від того, якою є вирахована доза.

Денна підтримувальна доза не має перевищувати 70 мг незалежно від того, якою є вирахована доза.

2. Охолоджений флакон лікарського засобу Каспофунгін Зентіва дістати з холодильника та залишити до досягнення кімнатної температури.

3. В асептичних умовах додати 10,5 мл води для ін'єкцій. Ліофілізована маса білого або майже білого кольору розчиниться повністю. Обережно перемішати до отримання прозорого розчину. Цей відновлений розчин можна зберігати до 24 годин при температурі 25 °С або нижче або при температурі 5 ± 3 °С. Оглянути відновлений розчин, щоб упевнитися у відсутності механічних часток або зміни кольору. Не застосовувати розчин, якщо він каламутний або містить осад. Остаточна концентрація відновленого розчину становитиме 5,2 мг/мл (у флаконах по 50 мг) та 7,2 мг/мл (у флаконах по 70 мг).

4. Із флакона з відновленим розчином набрати об'єм, що відповідає вирахованій навантажувальній дозі / денній підтримувальній дозі (див. пункт 1 вище). В асептичних умовах перенести цей об'єм* у мішок або пляшку для інфузій, що містить 250 мл 0,9 %, 0,45 % чи 0,225 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій або розчину Рінгера з лактатом для ін'єкцій. Також цей об'єм* відновленого лікарського засобу Каспофунгін Зентіва може бути доданий до зменшеного об'єму 0,9 %, 0,45 % чи 0,225 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій або розчину Рінгера з лактатом для ін'єкцій. Не перевищувати остаточну концентрацію розчину — 0,5 мг/мл. Цей розчин для інфузій слід застосувати протягом 48 годин за умови зберігання у холодильнику при температурі 2–8 °С або при кімнатній температурі (25 °С).

* При заборі з флакона 10 мл відновленого розчину забезпечується повна заявлена доза каспофунгину (50 мг або 70 мг).

Діти.

Лікарський засіб застосовують дітям (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Ефективність та безпека застосування каспофунгину дітям віком до 12 місяців вивчені недостатньо.

Передозування.

Повідомлялося про випадкове призначення каспофунгину в дозі 400 мг за 1 добу, що не призвело до виникнення клінічно значущих побічних реакцій.

Каспофунгін не виводиться при діалізі.

Побічні реакції.

Повідомлялося про реакції підвищеної чутливості (анафілаксію та побічні реакції, медіатором яких, можливо, виступає гістамін).

У пацієнтів із інвазивним аспергільозом також повідомлялося про набряк легень, респіраторний дистрес-синдром у дорослих та інфільтрати при рентгенографічному обстеженні.

Дорослі

У клінічних дослідженнях 1865 дорослих отримували каспофунгін у разових та багаторазових дозах: 564 пацієнти з фебрильною нейтропенією (дослідження емпіричної терапії), 382 пацієнти з інвазивним кандидозом, 228 пацієнтів із інвазивним аспергільозом, 297 пацієнтів з локалізованою інфекцією, спричиненою *Candida*, та ще 394 особи були зареєстровані у дослідженнях фази I. У дослідженні емпіричної терапії пацієнти отримували хіміотерапію з причини злоякісного новоутворення або їм було проведено трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (включаючи 39 алогенних трансплантатів). У дослідженнях за участю пацієнтів з підтвердженою інфекцією, спричиненою *Candida*, у більшості пацієнтів з інвазивним кандидозом було серйозне основне захворювання (наприклад гематологічні або інші форми злоякісних процесів, недавно проведене оперативне втручання, ВІЛ), що вимагали застосування кількох супутніх препаратів. У непорівняльному дослідженні *Aspergillus* пацієнти часто мали серйозні медичні стани (такі як трансплантація кісткового мозку або периферичних стовбурових клітин, гематологічні онкологічні захворювання, солідні пухлини або трансплантований орган), що вимагали застосування комбінованого лікування.

Найчастіше повідомлялося про флебіт як побічну реакцію, пов'язану зі способом введення препарату, у всіх групах пацієнтів. Інші місцеві реакції включали: еритему, біль/чутливість, свербіж, виділення секрету та відчуття печіння.

Клінічні та лабораторні зміни у всіх дорослих пацієнтів (загалом 1780), які застосовували каспофунгін, були, як правило, легкої форми і рідко вимагали відміни препарату.

Таблиця 2

Побічні реакції, які було визначено під час клінічних досліджень та/або постмаркетингового застосування

Системи органів	Часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Невідомо (не можна оцінити на підставі наявних даних)
З боку системи крові та лімфатичної системи	зниження рівня гемоглобіну, зменшення гематокриту, зменшення кількості лейкоцитів	анемія, тромбоцитопенія, коагулопатія, лейкопенія, збільшення кількості еозинофілів, зменшення кількості тромбоцитів, збільшення кількості тромбоцитів, зменшення кількості лімфоцитів, збільшення кількості лейкоцитів, зменшення кількості нейтрофілів	
З боку метаболізму та харчування	гіпокаліємія	затримка рідини, гіпомагніємія, анорексія, електролітний дисбаланс, гіперглікемія, гіпокальціємія, метаболічний ацидоз	
З боку психіки		тривожність, дезорієнтація, безсоння	
З боку нервової системи	головний біль	запаморочення, дисгевзія, парестезії, сонливість, тремор, гіпестезія	
З боку органів зору		жовтушність склери, нечіткість зору, набряк повік, посилене сльозовиділення	
З боку серця		пальпітація, тахікардія, аритмія, фібриляція передсердь, застійна серцева недостатність	
З боку судинної системи	флебіт	тромбофлебіт, припливи крові до обличчя, припливи крові, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія	
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	задишка	закладеність носа, фаринголарингеальний біль, тахіпноє, бронхоспазм, кашель, нічна пароксизмальна задишка, гіпоксія, хрипи, свистяче дихання	
З боку шлунково-кишкового тракту	нудота, діарея, блювання	абдомінальний біль, біль у верхній ділянці живота, сухість у роті, диспепсія, відчуття дискомфорту в шлунку, здуття живота, асцит, запор, дисфагія, метеоризм	
З боку гепатобіліарної системи	підвищення показників функції печінки: АЛТ, АСТ, лужної фосфатази крові, зв'язаного білірубину, білірубину крові	холестаза, гепатомегалія, гіпербілірубінемія, жовтяниця, порушення функції печінки, гепатотоксичність, захворювання печінки, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази	
З боку шкіри та підшкірної клітковини	висипання, свербіж, еритема, гіпергідроз	мультиформна еритема, макулярне висипання, макуло-папульозне висипання, сверблячий висип, кропив'янка, алергійний дерматит, генералізований свербіж, еритематозне висипання, генералізований висип, короподібне висипання, ураження шкіри	токсичний епідермальний некроліз та синдром — Стивенса — Джонсона (див. розділ «Особливості застосування»)

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	артралгія	біль у спині, біль у кінцівках, біль у кістках, м'язова слабкість, міалгія	
З боку нирок та сечовивідних шляхів		ниркова недостатність, гостра ниркова недостатність	
Загальний стан та порушення, пов'язані зі способом застосування препарату	підвищення температури тіла, озноб, свербіж у місці інфузії	біль, біль у місці введення катетера, слабкість, відчуття холоду, відчуття жару, еритема у місці інфузії, індурація у місці інфузії, біль у місці інфузії, припухлість у місці інфузії, флебіт у місці введення, периферичні набряки, болючість, дискомфорт у грудній клітці, біль у грудній клітці, набряк обличчя, відчуття зміни температури тіла, індурація, крововилив у місці інфузії, подразнення у місці інфузії, флебіт у місці інфузії, висипання у місці інфузії, кропив'янка у місці інфузії, еритема у місці введення, набряк у місці введення, біль у місці введення, припухлість у місці введення, недомагання, набряки	
Обстеження	зниження рівня калію у крові, зниження рівня альбуміну в крові	підвищення рівня креатиніну у крові, позитивний аналіз сечі на кров, зниження рівня загального білка, білок у сечі, подовження протромбінового часу, скорочення протромбінового часу, зменшення рівня натрію у крові, збільшення рівня натрію у крові, зменшення рівня кальцію у крові, збільшення рівня кальцію у крові, зменшення рівня хлору в крові, збільшення рівня глюкози в крові, зменшення рівня магнію у крові, зменшення рівня фосфору в крові, збільшення рівня фосфору в крові, збільшення рівня сечовини крові, подовження активованого часткового тромбoplastинового часу, зменшення рівня бікарбонату крові, збільшення рівня хлору в крові, збільшення рівня калію у крові, підвищення артеріального тиску, зменшення рівня сечової кислоти у крові, кров у сечі, патологічні дихальні шуми, зменшення рівня вуглекислого газу, збільшення рівня імуносупресорних препаратів у крові, збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення, циліндри у сечі, позитивний аналіз сечі на лейкоцити, підвищення рН сечі	

Застосування каспофунгіну в дозі 150 мг на добу (протягом періоду до 51 дня) оцінювали у 100 дорослих пацієнтів. У цьому дослідженні порівнювали застосування каспофунгіну в дозі 50 мг на добу (після введення навантажувальної дози 70 мг у перший день) і 150 мг на добу при лікуванні інвазивного кандидозу. У цій групі пацієнтів безпека застосування каспофунгіну у вищій дозі була в цілому подібною до безпеки при застосуванні препарату в дозі 50 мг на добу. У двох групах лікування кількість пацієнтів із серйозними побічними реакціями, пов'язаними із застосуванням препарату, або реакціями, що вимагали відміни препарату, була подібною.

Діти

Дані 5 завершених клінічних досліджень, в яких брала участь 171 дитина, свідчать, що загальна частота появи клінічних побічних реакцій (26,3 %; 95 % довірчий інтервал (ДІ) — 19,9, 33,6) не є більшою, ніж така у дорослих пацієнтів, які приймали каспофунгін (43,1 %; 95 % ДІ — 40,0, 46,2). Однак діти, ймовірно, мають інший профіль побічних реакцій, ніж дорослі пацієнти. Найчастішими пов'язаними з прийомом препарату клінічними побічними реакціями у дітей, що лікувались каспофунгіном, були: підвищена температура тіла (11,7 %), висипання (4,7 %) та головний біль (2,9 %). Побічні реакції у дітей представлено у таблиці 3.

Таблиця 3

Системи органів	Дуже часто (≥1/10)	Часто (від ≥1/100 до <1/10)
З боку системи крові та лімфатичної системи		збільшення кількості еозинофілів
З боку нервової системи		головний біль
З боку серця		тахікардія
З боку судинної системи		припливи крові до обличчя, артеріальна гіпотензія
З боку гепатобіліарної системи		підвищення рівнів ферментів печінки (АЛТ, АСТ)
З боку шкіри та підшкірної клітковини		висипання, свербіж
Загальний стан та порушення, пов'язані зі способом застосування препарату	гарячка	озноб, біль у місці введення катетера
Обстеження		зниження рівня калію, гіпомагніємія, підвищення рівня глюкози, зниження рівня фосфору, підвищення рівня фосфору

Звітування про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Ресуспендований Каспофунгін Зентіва у флаконах.

Ресуспендований Каспофунгін Зентіва можна зберігати при температурі 25 °С або нижче протягом 24 годин до приготування розчину для введення.

Розчинений для інфузії Каспофунгін Зентіва.

Готовий для введення розчин у мішку або пляшці для внутрішньовенних введень можна зберігати при температурі 25 °С або нижче протягом 24 годин або при температурі від 2 до 8 °С протягом 48 годин.

З мікробіологічної точки зору, розчин слід одразу використовувати. Якщо розчин було використано не одразу, то за термін та умови його зберігання відповідає користувач. Як правило, розчини слід зберігати не довше 24 годин при температурі 2–8 °С, крім відновлених та розведених у контрольованих та валідованих стерильних умовах.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці, при температурі 2–8 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Не слід застосовувати розчинники, що містять глюкозу, оскільки Каспофунгін Зентіва нестабільний у таких розчинах.

Оскільки відсутні дослідження сумісності, не слід змішувати Каспофунгін Зентіва з іншими лікарськими засобами.

Упаковка. По 50 мг або по 70 мг порошку у флаконі. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

ФАРМАТЕН С.А.

ЕЛПЕН ФАРМАСЬЮТІКАЛ КО., ІНК.

Місцезнаходження виробників та адреси місця провадження їхньої діяльності.

6, Дервенакіон, Палліні Аттікі, 15351, Греція.

Маратонос Аве. 95, Пікермі Аттікі, 19009, Греція.