

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

Каспофунгін-Віста (Caspofungin-Vista)

Склад:

діюча речовина: каспофунгін;

1 флакон містить каспофунгін ацетату 55,52 мг або 77,69 мг, що еквівалентно каспофунгін 50 мг або 70 мг;

допоміжні речовини: цукроза, маніт (Е 421), оцтова кислота льодяна, натрію гідроксид.

Лікарська форма. Порошок для концентрату для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізований порошок білого або майже білого кольору.

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 ліпopeптидну 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 зафіксовано. Фунгіцидна активність каспофунгін була продемонстрована проти дріжджів *Candida*. Дослідження *in vitro* та *in vivo* демонструють, що дія каспофунгін на *Aspergillus* призводить до лізису та смерті верхніх кінців та точок розгалуження гіфів, де відбувається ріст та 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*, *Canida dubliniensis*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida krusei*, *Candida lipolytica*, *Candida lusitaniae*, *Candida parapsilosis*, *Candida rugosa* та *Candida tropicalis*), включаючи ізоляти з множинними транспортними мутаціями та ізоляти з набутою внутрішньою резистентністю до флуконазолу, амфотерицину В та 5-флуцитозину.

Частота появи резистентності до каспофунгін в різних клінічних ізолятів *Candida* та *Aspergillus* є низькою.

Фармакокінетика.

Розподіл.

Лікарський засіб Каспофунгін-Віста активно зв'язується з білками крові. Частка незв'язаної фракції каспофунгін в плазмі крові варіює від 3,5 % у здорових добровольців до 7,6 % у пацієнтів з інвазивним кандидозом. Розподіл відіграє основну роль у фармакокінетиці каспофунгін в 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 лікарського засобу, коли 92 % прийнятої дози розподілено у тканинах. Вірогідно, лише мала фракція каспофунгін, що проник у тканини, пізніше знову проникає у плазму крові у вигляді вихідної речовини. Тому виведення відбувається за відсутності рівноваги розподілу, правильно визначити об'єм розподілу каспофунгін дотепер 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 каспофунгін 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] каспофунгін ацетату) в плазмі крові 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 каспофунгін. 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 лікарських засобів. 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) концентрація каспофунгін у плазмі крові знижується 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 та 34 % — у калі. Спостерігається незначне виведення або біотрансформація каспофунгін протягом перших 30 годин після застосування лікарського засобу. Концентрації у плазмі крові мітки і каспофунгін були однаковими протягом перших 24–48 годин після введення дози, після чого рівень лікарського засобу знижувався швидше. Радіоактивна мітка кількісно визначалась до 22,3 тижня, тоді як концентрація каспофунгін 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 каспофунгін виводиться зі сечею у незміненому вигляді (приблизно 1,4 % дози). Нирковий кліренс вихідного лікарського засобу 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 каспофунгін спостерігалось у дорослих пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого ступеня тяжкості та порушеннями функції нирок і у пацієнтів літнього віку. Зазвичай зростання було помірним і не таким вираженим, щоб виникала необхідність у коригуванні дози лікарського засобу. Для дорослих пацієнтів із порушеннями функції печінки помірного ступеня тяжкості або для пацієнтів із більшою масою тіла може бути потрібним коригування дози лікарського засобу.

Маса тіла. При аналізі фармакокінетики дорослих пацієнтів із кандидозом було встановлено, що фармакокінетика каспофунгін залежить від маси тіла. Концентрація лікарського засобу в плазмі крові зменшується зі збільшенням 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 порушеннями функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості площа під фармакокінетичною кривою «концентрація —

час» (AUC) збільшується приблизно на 20 % та 75 % відповідно. Немає клінічного досвіду застосування лікарського засобу дорослим пацієнтам із тяжкою формою порушення функції печінки і дітям із будь-якими порушеннями функції печінки. У дослідженні застосування багаторазових доз відзначено, що при зниженні добової дози до 35 мг у дорослих пацієнтів із порушеннями 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) та в термінальній стадії (кліренс креатиніну < 10 мл/хв та проведення діалізу) концентрація каспофунгіну в плазмі крові помірно зростала після застосування разової дози (AUC — у діапазоні від 30 до 49 %). Однак у пацієнтів з інвазивним кандидозом, кандидозом стравоходу або інвазивним аспергільозом, яким вводили багаторазово лікарський засіб у дозі 50 мг на добу, не спостерігали значущого впливу на концентрацію 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 $C_{24\text{ год}}$ (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 зазвичай були порівнянними зі значеннями, що спостерігалися у дорослих при застосуванні каспофунгіну в дозі 50 мг на добу. Всі підлітки отримували лікарський засіб у дозі понад 50 мг на добу, а 6 із 8 пацієнтів отримували максимальну дозу — 70 мг на добу. Концентрація каспофунгіну в плазмі крові підлітків була менша порівняно з дорослими, яким вводили лікарський засіб 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 багаторазового застосування лікарського засобу були порівнянними зі значеннями, що спостерігалися у дорослих при застосуванні каспофунгіну в дозі 50 мг на добу. Після першого дня застосування лікарського засобу 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 значення AUC у цих дітей у перший день були нижчими, ніж значення у дорослих при досягненні рівноважного стану.

У дітей молодшого віку (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 багаторазового застосування лікарського засобу були порівнянними зі значеннями, що спостерігалися у дорослих при застосуванні каспофунгіну в дозі 50 мг на добу та у старших дітей (2–11 років), які отримували лікарський засіб 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 ($C_{1\text{ год}}$) та мінімальна ($C_{24\text{ год}}$) концентрації каспофунгіну після застосування багаторазових 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 лікарського засобу значення $C_{1\text{ год}}$ було подібним до такого у дорослих, а значення $C_{24\text{ год}}$ — помірно вищим (36 %). Однак спостерігалася змінність значень як $C_{1\text{ год}}$ (на 4-й день геометричне значення — 11,73 мкг/мл, діапазон — від 2,63 до 22,05 мкг/мл), так і $C_{24\text{ год}}$ (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 та безпека застосування лікарського засобу 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 непереносності 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.
- Для емпіричної терапії при підозрі на грибкові інфекції (*Candida* або *Aspergillus*) у дорослих та дітей із фебрильною нейтропенією.

Протипоказання. 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 АUC каспофунгіну приблизно на 35 %, що, можливо, пов'язано зі зниженням поглинання каспофунгіну печінкою. Лікарський засіб не підвищував рівень циклоспорину в плазмі крові. Спостерігалася тимчасове підвищення активності печінкових трансаміназ (аланінамінотрансферази [АЛТ] та аспартатамінотрансферази [АСТ]) (у 3 або менше рази порівняно з верхньою межею норми [ВМН]) при одночасному застосуванні каспофунгіну і циклоспорину, що зникало після відміни лікарських засобів.

У ретроспективному дослідженні 40 пацієнтів застосовували каспофунгін і 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. Якщо пацієнти отримують ці два лікарські засоби, 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 безпеки застосування недостатньо, немає особливих застережень щодо одночасного застосування каспофунгіну й амфотерицину В, ітраконазолу, нелфінавіру або мікофенолату мофетилу. Рифампіцин спричиняв збільшення АUC на 60 % та збільшення мінімальної концентрації каспофунгіну на 170 % у перший день супутнього введення, коли обидва лікарські засоби застосовували здоровим дорослим добровольцям. Мінімальні рівні каспофунгіну поступово зменшувалися 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 лікарськими засобами, що індукують метаболізм ферментів.

Деякі дані досліджень фармакокінетики вказують на те, що одночасне застосування каспофунгіну й індукторів ефавіренцу, невірапіну, рифампіцину, дексаметазону, фенітоїну або карбамазепіну може призводити до зменшення AUC каспофунгіну. У разі одночасного призначення 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 з іншими лікарськими засобами, проведених за участю дорослих пацієнтів, каспофунгін застосовували у дозах 50 або 70 мг на добу. Взаємодії каспофунгіну в більших дозах та з іншими лікарськими засобами не вивчали. У дітей результати регресійного аналізу даних фармакокінетики вказують на те, що одночасне застосування 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 (віком від 12 місяців до 17 років) каспофунгіну й індукторів його кліренсу, таких як рифампіцин, ефавіренц, невірапін, фенітоїн, дексаметазон або карбамазепін, слід розглянути питання про збільшення дози лікарського засобу до 70 мг/м² на добу (не перевищувати добову дозу 70 мг).

Особливості застосування

Під час введення каспофунгіну зафіксовано 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. Такі 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 за участю 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 АЛТ та АСТ до рівня, який перевищував ВМН у 3 або менше рази. Таке підвищення зникало після припинення прийому лікарських засобів. 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 очікувана користь переважає над потенційним ризиком. Слід контролювати показники активності ферментів печінки, якщо каспофунгін і циклоспорин застосовують одночасно. У дорослих пацієнтів із порушеннями функції печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості показник AUC збільшувався приблизно на 20 % та 75 % відповідно. Рекомендовано зменшувати добову дозу до 35 мг у разі призначення лікарського засобу 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 каспофунгіну буде вищою, ніж при помірному ступені тяжкості порушення функції печінки, тому лікарський засіб 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 лікарських засобів, 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 порушення функції печінки та оцінки співвідношення ризику і користі продовження терапії лікарським засобом Каспофунгін-Віста необхідно спостерігати за пацієнтами, у яких під час застосування лікарського засобу виникають відхилення в лабораторних показниках функції печінки.

Випадки синдрому Стівенса — Джонсона та токсичного епідермального некролізу спостерігалися у постмаркетинговий період. Лікарський засіб Каспофунгін-Віста слід з обережністю призначати пацієнтам з алергічними реакціями з боку шкіри в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Важлива інформація про допоміжні речовини. До складу лікарського засобу входить цукроза. Пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносність фруктози або недостатність сахарази-ізомальтази, не слід застосовувати цей лікарський засіб.

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. Лікарський засіб Каспофунгін-Віста не слід призначати протягом періоду вагітності, якщо немає безумовної необхідності. Немає відповідних даних про застосування каспофунгіну 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.

Період грудного годування. Каспофунгін проникає у молоко лактуючих щурів. Невідомо, чи проникає лікарський засіб у грудне молоко. Тому жінкам, які застосовують цей лікарський засіб, не можна годувати грудьми.

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

Лікарський засіб Каспофунгін-Віста призначає лікар, який має досвід лікування інвазивних грибкових інфекцій.

Дозування.

Дорослі пацієнти. У перший день слід ввести разову навантажувальну дозу 70 мг, а далі щоденно вводити 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), далі вводити лікарський засіб у 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 каспофунгіну в клінічних дослідженнях за участю новонароджених та немовлят віком до 12 місяців вивчені недостатньо. Лікарський засіб слід з обережністю призначати цій групі пацієнтів. Деякі дані вказують на можливість застосування каспофунгіну для лікування новонароджених та 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 грибовою інфекцією потрібно лікувати мінімум 14 днів, 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 протигрибової терапії. Загалом протигрибову терапію слід продовжувати принаймні 14 днів після останнього позитивного результату аналізу культури. Тривалість лікування інвазивного аспергільозу визначається у кожному окремому випадку та повинна базуватись на оцінці тяжкості основного захворювання пацієнта, відновлення після імуносупресії та клінічної відповіді. Загалом терапію слід продовжувати принаймні 7 днів після зникнення симптомів.

Інформація про безпеку застосування лікарського засобу 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 та до 87 днів у дітей).

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку. Досвід застосування лікарського засобу пацієнтам віком від 65 років обмежений. У таких пацієнтів спостерігається збільшення AUC приблизно на 30 %. Однак немає потреби у коригуванні дозування.

Пацієнти з порушеннями функції нирок. Немає необхідності у коригуванні дози лікарського засобу.

Пацієнти з порушеннями функції печінки. Для дорослих пацієнтів із легкими порушеннями функції печінки (5–6 балів за шкалою Чайлда — П'ю) немає потреби в коригуванні дози лікарського засобу. Дорослим пацієнтам із помірними порушеннями функції печінки (7–9 балів за шкалою Чайлда — П'ю) рекомендовано призначати лікарський засіб 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 лікарського засобу дорослим пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки (понад 9 балів за шкалою Чайлда — П'ю) та дітям із будь-якими порушеннями функції печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування з індукторами ферментів метаболізму

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

У разі одночасного призначення дітям віком 12 місяців — 17 років лікарського засобу Каспофунгін-Віста і вищевказаних індукторів ферментів метаболізму слід розглянути питання про збільшення добової дози лікарського засобу 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.

Приготування лікарського засобу Каспофунгін-Віста для введення.

Етап 1-й. Відновлення лікарського засобу Каспофунгін-Віста

Для відновлення лікарського засобу 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 білий 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 нижче 25 °С.

Етап 2-й. Додавання відновленого лікарського засобу Каспофунгін-Віста до розчину для інфузії

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 (див. таблицю 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.

Розчин для інфузій необхідно застосовувати протягом 24 годин, якщо він зберігається при температурі не вище 25 °С, або протягом 48 годин, якщо він зберігається у холодильнику при 2–8 °С.

Розчин лікарського засобу, розведений у стерильному розчині Рінгера з лактатом або у 0,9 % розчині натрію хлориду для інфузій у концентраціях 9 мг/мл (0,9 %), 4,5 мг/мл (0,45 %) та 2,25 мг/мл (0,225 %), є хімічно та фізично стабільним протягом 24 годин при температурі не вище 25 °С і протягом 48 годин при температурі від 2 до 8 °С.

З точки зору мікробіології, лікарський засіб потрібно застосувати безпосередньо після приготування. Якщо лікарський засіб не застосовується безпосередньо після приготування, тривалість та умови зберігання слід контролювати: зберігати не більше 24 годин при температурі не вище 25 °С або не більше 48 годин при температурі 2–8 °С.

Таблиця 1

Приготування розчину для інфузії для застосування дорослим

Доза*	Об'єм відновленого лікарського засобу Каспофунгін-Віста для перенесення у мішок чи пляшку з розчинником для інфузій	Стандартний препарат (відновлений Каспофунгін-Віста додається до 250 мл), кінцева концентрація	Зменшений об'єм інфузії (відновлений Каспофунгін-Віста 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 віком 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-Віста дістати з холодильника та залишити до досягнення кімнатної температури.

3. В асептичних умовах додати 10,5 мл води для ін'єкцій. Ліюфілізована маса білого або майже білого кольору розчиниться повністю. Обережно перемішати до отримання прозорого розчину. Цей відновлений розчин можна зберігати протягом 24 годин при температурі ≤ 25 °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 % або 0,225 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій або розчину Рінгера з лактатом для ін'єкцій. Також цей об'єм* відновленого лікарського засобу Каспофунгін-Віста може бути доданий до зменшеного об'єму 0,9 %, 0,45 % або 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 24 годин за умови зберігання при температурі ≤ 25 °С або протягом 48 годин за умови зберігання у холодильнику при температурі 2–8 °С.

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

Діти. Лікарський засіб застосовують дітям. Ефективність та безпека застосування лікарського засобу Каспофунгін-Віста дітям віком до 12 місяців вивчені недостатньо.

Передозування. Повідомлялося про випадкове застосування 400 мг каспофунгіну 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 з інвазивним аспергільозом зафіксовано 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 з 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 із 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 вимагало застосування кількох супутніх лікарських засобів. У непорівняльному дослідженні *Aspergillus* часто були пацієнти зі серйозним медичним станом (трансплантація кісткового мозку або периферичних стовбурових клітин, гематологічні онкологічні захворювання, солідні пухлини або трансплантований орган), що вимагало застосування комбінованого лікування. Найчастіше повідомлялося про флебіт як побічну реакцію, пов'язану зі способом введення каспофунгіну, 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, зазвичай були легкої форми та рідко призводили до відміни лікарського засобу.

Побічні реакції представлено у таблиці 2.

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 $< 1/100$)	Частота невідома (не можна оцінити на підставі наявних даних)
Кров та лімфатична система	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	
Обмін речовин, метаболізм	гіпокаліємія	затримка рідини, гіпомагніємія, анорексія, електролітний дисбаланс, гіперглікемія, гіпокальціємія, метаболічний ацидоз	
Психіка		тривожність, дезорієнтація, безсоння	
Нервова система	головний біль	запаморочення, дисгевзія, парестезія, сонливість, тремор, гіпестезія	

Органи зору		жовтушність склери, нечіткість зору, набряк повік, посилене слюзовиділення	
Серцево-судинна система	флебіт	пальпітація, тахікардія, аритмія, фібриляція передсердь, застійна серцева недостатність, тромбофлебіт, припливи крові до обличчя, припливи крові, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія	
Респіраторна система, органи грудної клітки та середостіння	задишка	закладеність носа, фаринголарингеальний біль, тахіпное, бронхоспазм, кашель, нічна пароксизмальна задишка, гіпоксія, хрипи, свистяче дихання	
Шлунково-кишковий тракт	нудота, діарея, блювання	абдомінальний біль, біль у верхній ділянці живота, сухість у роті, диспепсія, відчуття дискомфорту в шлунку, здуття живота, асцит, запор, дисфагія, метеоризм	
Печінка і жовчовивідні шляхи	підвищення показників функції печінки: АЛТ, АСТ, лужної фосфатази крові, зв'язаного білірубину, білірубину крові	холестаз, гепатомегалія, гіпербілірубінемія, жовтяниця, порушення функції печінки, гепатотоксичність, захворювання печінки, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази	
Шкіра та підшкірна клітковина	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 Стівенса — Джонсона (див. розділ «Особливості застосування»)
Опорно-рухова система та сполучна тканина	артралгія	біль у спині, біль у кінцівках, біль у кістках, м'язова слабкість, міалгія	
Нирки та сечовивідні шляхи		ниркова недостатність, гостра ниркова недостатність	
Загальний стан та стан місця введення	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, нежить, набряк	

Лабораторні показники	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) та 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 в дозі 50 мг на добу.

У двох групах лікування кількість пацієнтів із серйозними побічними реакціями, пов'язаними із застосуванням каспофунгіну, або реакціями, що призводили до відміни каспофунгіну, була подібною.

Діти.

Дані 5 завершених клінічних досліджень, у 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.

Найчастіші клінічні побічні реакції, пов'язані з прийомом каспофунгіну, які спостерігалися у дітей: підвищена температура тіла (11,7 %), висипання (4,7 %) та головний біль (2,9 %).

Побічні реакції представлено у таблиці 3.

Таблиця 3

Системи органів	Дуже часто (≥ 1/10)	Часто (від ≥ 1/100 до < 1/10)
Кров та лімфатична система		збільшення кількості еозинофілів
Нервова система		головний біль
Серцево-судинна система		тахікардія, припливи крові до обличчя, артеріальна гіпотензія

Гепатобіліарна система		підвищення рівня ферментів печінки (АЛТ, АСТ)
Шкіра та підшкірна клітковина		висипання, свербіж
Загальний стан та стан місця введення	гарячка	озноб, біль у місці введення катетера
Лабораторні показники		зниження рівня калію, гіпомагніємія, підвищення рівня глюкози, зниження рівня фосфору, підвищення рівня фосфору

Повідомлення 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-Віста у флаконах. Ресуспендований каспофунгін можна зберігати при температурі не вище 25 °С протягом 24 годин до приготування розчину для введення.

Розчинений для інфузії Каспофунгін-Віста. Готовий для введення розчин у мішку або пляшці для внутрішньовенних введень можна зберігати при температурі не вище 25 °С протягом 24 годин або при температурі від 2 до 8 °С протягом 48 годин.

Не можна застосовувати лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

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

Несумісність. Не слід застосовувати розчинники, що містять глюкозу, оскільки лікарський засіб Каспофунгін-Віста нестабільний у таких розчинах.

Оскільки відсутні дослідження сумісності, не слід змішувати лікарський засіб Каспофунгін-Віста з іншими лікарськими засобами.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ЕЛПЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО. ІНК.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Марафонос Авеню 95, Пікермі, 190 09, Греція.

Виробник. ФАРМАТЕН СА.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Дервенакіон 6, Палліні Аттика, 15351, Греція.