

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
КАСПОФУНГИН-НАНОЛЕК®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 007338-300821

СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: КАСПОФУНГИН-НАНОЛЕК®

Международное непатентованное или группировочное наименование: каспофунгин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Состав

Каждый флакон содержит:

*действующее вещество**: каспофунгина ацетат 60,6 мг (в пересчете на каспофунгин 54,6 мг) или 83,9 мг (в пересчете на каспофунгин 75,6 мг);

*флакон содержит избыток действующего вещества от заявленного количества

вспомогательные вещества: сахараза 39,0 мг или 54,0 мг, маннитол 26,0 мг или 36,0 мг, диоксид углерода q.s. до pH 4,0-5,0, 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты q.s. до pH 5,0-6,0, 0,1 М раствор натрия гидроксида q.s. до pH 5,0-6,0.

Описание:

Ллиофилизированная масса или порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство.

Код АТХ: J02AX04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Каспофунгин представляет собой полусинтетическое липопептидное соединение (эхинокандин), синтезированное из продукта ферментации *Glarea lozoyensis*.

Каспофунгин ингибирует синтез β -(1,3)-D-глюкана – важнейшего компонента клеточной стенки многих мицелиальных грибов и дрожжей. В клетках млекопитающих β -(1,3)-D-глюкан не присутствует.

In vitro каспофунгин обладает активностью против различных патогенных грибов рода *Aspergillus* (включая *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus terreus* и *Aspergillus candidus*) и *Candida* (включая *Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida*

krusei, *Candida lipolytica*, *Candida lusitaniae*, *Candida parapsilosis*, *Candida rugosa* и *Candida tropicalis*).

Исследования на чувствительность проводились двумя модифицированными методами – М38-А2 (для рода *Aspergillus*) и М27-А3 (для рода *Candida*) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Стандарты интерпретации для каспофунгина против грибов рода *Candida* применимы для микродилуции бульона методом М27-А3 (только для процедуры CLSI) для определения минимальной подавляющей концентрации (МПК), которую рассчитывают в конечной точке частичного ингибирования (24 ч). Величину МПК каспофунгина при CLSI микродилуции бульона методом М27-А3 следует интерпретировать в соответствии с критериями, указанными в Таблице 1.

Таблица 1. Критерии чувствительности для каспофунгина против грибов рода *Candida*.

Патогенные грибы	Микродилуция бульона МПК ^{*,**} (мкг/мл) – 24 ч			
	чувствительные	умеренно чувствительные	резистентные	нечувствительные
Род <i>Candida</i>	≤ 2	-	-	> 2

* Категория «чувствительные» указывает на высокую вероятность ингибирования патогенных грибов при достижении ожидаемой концентрации антимикробного препарата в крови.

** Резистентная категория для эхинокандинов не установлена; изоляты с более высоким значение МПК могут характеризоваться как нечувствительные.

При применении метода Европейского комитета по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST) стандарты интерпретации для каспофунгина против грибов рода *Candida* не установлены.

Для дрожжевых грибов комитетом EUCAST были разработаны стандартизированные методики определения чувствительности. Для грибов рода *Aspergillus* и других мицелиальных грибов не разработано стандартизированных методик определения чувствительности или стандартов интерпретации методами CLSI или EUCAST.

In vivo выявлена активность каспофунгина при парентеральном введении животным с нормальным и сниженным иммунитетом, инфицированным *Aspergillus* и *Candida*. Применение каспофунгина в этих случаях способствует увеличению продолжительности жизни животных (*Aspergillus* и *Candida*) и эрадикации патогенных грибов (*Candida*) в пораженных органах. Также каспофунгин активен у животных с иммунодефицитом, зараженных *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida lusitaniae*, *Candida parapsilosis*,

Candida tropicalis, у которых достигается эрадикация патогенных грибов (*Candida*) в пораженных органах. Каспофунгин проявляет высокую активность при профилактике и лечении легочных аспергиллезов, подтвержденную при исследовании на моделях летальных легочных инфекций *in vivo*.

Перекрестная устойчивость

Каспофунгин активен в отношении штаммов грибов *Candida*, резистентных к флуконазолу, амфотерицину В или флуцитозину.

Лекарственная устойчивость

МПК ≤ 2 мкг/мл каспофунгина (категория «чувствительные» по Таблице 1) при использовании CLSI метода M27-A3 указывает на высокую вероятность ингибирования изолятов *Candida* при достижении терапевтической концентрации каспофунгина.

Прорывные инфекции, вызванные изолятами *Candida*, для подавления роста которых требуются концентрации каспофунгина > 2 мкг/мл, были изучены на модели мышей с инфекцией *C.albicans*. Также, у некоторых пациентов в процессе лечения препаратом, были обнаружены изоляты *Candida* со сниженной чувствительностью к каспофунгину (МПК > 2 мкг/мл каспофунгина при использовании CLSI стандартизированной методики определения МПК). Некоторые из этих изолятов имели мутации в гене FKS1/FKS2. Хотя частота таких случаев низкая, они, как правило, связаны с неблагоприятными клиническими исходами. У грибов рода *Aspergillus* обнаружено развитие *in vitro* лекарственной устойчивости к каспофунгину. В ходе клинического применения препарата обнаружена лекарственная устойчивость к каспофунгину у пациентов с инвазивным аспергиллезом. Механизм резистентности не установлен.

Частота случаев лекарственной устойчивости различных клинических изолятов *Candida* и *Aspergillus* низка.

Лекарственные взаимодействия

Исследования каспофунгина *in vitro* и *in vivo* в комбинации с амфотерицином В демонстрируют отсутствие антагонизма в отношении противогрибковой активности против *A.fumigatus* или *C.albicans*. Результаты исследований *in vitro* позволяют предположить наличие аддитивного влияния / отсутствие влияния или синергизма против *A.fumigatus* и наличие аддитивного влияния / отсутствие влияния против *C.albicans*. Клиническая значимость полученных результатов неизвестна.

Фармакокинетика

Распределение

После однократной внутривенной инфузии в течение 1 часа концентрация каспофунгина в плазме снижается многофазно. Сразу после инфузии наступает короткая α -фаза, за

которой следует β -фаза с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) от 9 до 11 часов, которая является главной характеристикой профиля распределения препарата и имеет отчетливую логарифмически-линейную зависимость между 6 и 48 часами после введения. За этот период концентрация препарата в плазме существенно снижается. Также имеется дополнительная γ -фаза с $T_{1/2}$ от 40 до 50 часов. Распределение в большей степени, чем экскреция или биотрансформация, оказывает влияние на плазменный клиренс. Каспофунгин в значительной степени связывается с белками плазмы крови (приблизительно на 97%) при минимальном связывании с эритроцитами. Около 92% меченого [^3H]-каспофунгина ацетата обнаруживается в тканях через 36-48 часов после введения разовой дозы 70 мг. В течение первых 30 часов после введения экскреция и биотрансформация каспофунгина незначительны.

Метаболизм

Каспофунгин медленно метаболизируется путем гидролиза и N-ацетилирования с образованием пептидного соединения с открытым кольцом. В более поздние сроки (через 5 и более дней после введения разовой дозы меченого [^3H] каспофунгина ацетата) в плазме отмечается низкий уровень (менее 7 пкмоль/мг белка или 1,3% или менее от введенной дозы препарата) ковалентно связанного с белками меченого [^3H] каспофунгина ацетата, что обусловлено образованием двух активных промежуточных продуктов распада каспофунгина.

Дальнейший процесс метаболизма, включает в себя гидролиз до составляющих аминокислот и их производных, с образованием дигидроксигомотирозина и N-ацетилдигидроксигомотирозина. Эти производные тирозина обнаруживают только в моче, что указывает на высокий почечный клиренс этих метаболитов.

Выведение

Выведению из организма подвергается около 75% препарата (фармакокинетическое исследование с радиоактивно меченым каспофунгином): 41% с мочой и 34% с фекалиями. Концентрации в плазме метки и каспофунгина в течение первых 24-48 часов после введения дозы не различаются, затем концентрация препарата снижается быстрее, причем снижение его концентрации ниже уровня количественного определения наблюдается через 6-8 дней после введения дозы, а радиоактивной метки – через 22,3 недели. Небольшое количество каспофунгина выделяется в неизменном виде с мочой (приблизительно 1,4% дозы). Почечный клиренс исходного препарата низкий и составляет приблизительно 0,15 мл/мин.

Фармакокинетические особенности у отдельных групп пациентов

В зависимости от половой принадлежности

Концентрация каспофунгина в плазме у здоровых мужчин и женщин в 1-й день после введения разовой дозы 70 мг одинаковая. После 13 ежедневных введений по 50 мг концентрация каспофунгина в плазме у некоторых женщин была приблизительно на 20% выше, чем у мужчин.

У пожилых

Содержание каспофунгина в плазме крови здоровых мужчин и женщин пожилого возраста (65 лет и старше) выше на 28% - оценка по показателю площади под кривой «концентрация- время» (AUC), по сравнению со здоровыми молодыми мужчинами. У пациентов пожилого возраста с инвазивным кандидозом или на фоне эмпирической терапии наблюдались такие же умеренные изменения концентрации препарата в плазме, как и в группе здоровых пожилых пациентов по сравнению со здоровыми пациентами молодого возраста. Коррекция режима дозирования для пожилых (65 лет и старше) пациентов не требуется.

У пациентов с печеночной недостаточностью

Концентрация каспофунгина в плазме крови пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) после введения разовой дозы 70 мг увеличивается приблизительно на 55% (AUC) по сравнению со здоровыми лицами. Введение препарата этим пациентам в течение 14 дней (70 мг в 1 день с последующим ежедневным введением по 50 мг) сопровождалось умеренным повышением концентрации каспофунгина в плазме на 19-25% (AUC) на 7 и 14 день по сравнению со здоровыми добровольцами.

У взрослых пациентов с печеночной недостаточностью средней степени (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью), получавших каспофунгин в разовой дозе 70 мг, концентрация каспофунгина в плазме крови увеличилась приблизительно на 76 % (AUC) по сравнению со здоровыми добровольцами.

У детей

Проведено пять длительных клинических исследований с изучением каспофунгина у пациентов до 18 лет, включая исследования фармакокинетики препарата (первоначально исследование у подростков 12-17 лет и детей 2-11 лет, затем – у детей младшего возраста (3-23 месяцев) и у новорожденных и детей первых трех месяцев жизни).

У подростков (12-17 лет), получавших каспофунгин в дозе 50 мг/м² (максимальная суточная доза – 70 мг), экспозиция в плазме крови (AUC_{0-24 ч}) в целом соответствовала концентрации у взрослых, принимавших 50 мг каспофунгина в сутки. Все подростки получали каспофунгин в дозе выше 50 мг, и шесть из восьми пациентов получали максимальную суточную дозу 70 мг. Концентрация каспофунгина в плазме крови у этих

пациентов была ниже по сравнению с концентрацией у взрослых, получавших препарат в суточной дозе 70 мг, именно той дозе, которая наиболее часто назначалась подросткам.

У детей в возрасте 2-11 лет, получавших каспофунгин в дозе 50 мг/м² в день (максимальная суточная доза 70 мг в день), его экспозиция в плазме крови (AUC₀₋₂₄) была сравнима с аналогичным показателем у взрослых пациентов, которым вводили каспофунгин в дозе 50 мг в день. В первый день применения экспозиция препарата в плазме крови (AUC₀₋₂₄) была несколько выше у детей по сравнению со взрослыми (на 37% при сравниваемых дозах 50 мг/м² и 50 мг один раз в сутки). Однако, необходимо подчеркнуть, что экспозиция в плазме крови (AUC₀₋₂₄) у детей в первый день была все же ниже, чем у взрослых при длительном лечении.

У детей в возрасте 3-23 месяцев, которым назначали каспофунгин в суточной дозе 50 мг/м² (максимальная доза – 70 мг), концентрация каспофунгина в плазме крови при длительном применении была сопоставима с концентрацией у взрослых, которым назначалась доза препарата 50 мг/сутки. Как и у более старших детей, у детей данной возрастной группы, получавших каспофунгин в дозе 50 мг/м², концентрация препарата в плазме крови была выше в первый день лечения по сравнению со взрослыми, получавшими стандартную дозу каспофунгина 50 мг. Фармакокинетические параметры каспофунгина в дозе 50 мг/м² у детей младшей возрастной группы (3-23 месяца) и более старшей группы (2-11 лет) при одинаковом режиме дозирования были сопоставимы.

У новорожденных и детей до 3 мес., которым каспофунгин назначали в дозе 25 мг/м², пиковая концентрация каспофунгина (C_{1ч}) и его пороговая концентрация (C_{24ч}) после повторных введений соответствовали аналогичным показателям у взрослых, получавших препарат в дозе 50 мг в день. В первый день пиковая концентрация C_{1ч} была сопоставима со взрослыми, а пороговая концентрация C_{24ч} была умеренно увеличена у новорожденных и детей грудного возраста по сравнению с соответствующими показателями у взрослых. Определение экспозиции препарата в плазме крови (AUC₀₋₂₄) не проводилось в данном исследовании из-за сложностей отбора проб. Следует учесть, что изучение эффективности и безопасности в ходе проспективных адекватных клинических исследований каспофунгина у новорожденных и детей до 3 месяцев не проводилось.

Показания для применения

- Эмпирическая терапия у пациентов с фебрильной нейтропенией при подозрении на грибковую инфекцию (вызванную *Candida* или *Aspergillus*).
- Инвазивный кандидоз (в т.ч. кандидемия) у пациентов с нейтропенией и без нее.

- Инвазивный аспергиллез у пациентов, рефрактерных к другой терапии или не переносящих ее, включая амфотерицин В, в т.ч. липосомальный и/или итраконазол.
- Эзофагеальный кандидоз.
- Орофарингеальный кандидоз.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата.
- Детский возраст до 3 месяцев.

Препарат содержит сахарозу, поэтому пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости фруктозы или сахарозо-изомальтазной недостаточностью не должны принимать данный препарат.

С осторожностью

- Одновременное применение с циклоспорином.
- Пациенты с печеночной недостаточностью средней степени (от 7 до 9 баллов по шкале Чайлд-Пью).

Нет достаточных данных о применении каспофунгина у детей и взрослых при эндокардите, остеомиелите и менингите, вызванных патогенными штаммами грибов рода *Candida*, а также у детей в качестве терапии первой линии при инвазивном аспергиллезе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Клинического опыта по применению препарата у беременных и женщин в период грудного вскармливания нет.

В исследованиях на крысах применение каспофунгина в дозах, токсичных для беременных самок (5 мг/кг/день), приводило к уменьшению массы тела плода и увеличению случаев неполной оксификации черепа и туловища. Кроме того, при применении каспофунгина в тех же дозах у крыс зафиксировано увеличение числа случаев формирования шейного ребра. У животных каспофунгин проникает через плацентарный барьер.

Каспофунгин не должен назначаться женщинам во время беременности, кроме случаев, когда назначение препарата является жизненно необходимым.

Поскольку нет данных о поступлении каспофунгина в молоко, при необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Взрослые

Суточная доза каспофунгина вводится взрослым (≥ 18 лет) путем медленной внутривенной инфузии (≥ 1 ч) 1 раз в сутки.

Эмпирическая терапия

В первый день вводится разовая нагрузочная доза 70 мг, во второй и последующие дни лечения суточная доза составляет 50 мг в сутки. Продолжительность лечения зависит от клинической и микробиологической эффективности препарата. Эмпирическая терапия должна проводиться до полного разрешения нейтропении. При подтверждении грибковой инфекции пациенты должны получать препарат не менее 14 дней; терапию каспофунгином следует продолжать не менее 7 дней после исчезновения клинических проявлений как грибковой инфекции, так и нейтропении. Суточную дозу каспофунгина можно увеличить до 70 мг в том случае, если суточная доза 50 мг хорошо переносится пациентом, но не дает ожидаемого клинического эффекта. Несмотря на то, что увеличение суточной дозы до 70 мг не продемонстрировало увеличения эффективности, данные по безопасности предполагают, что прием препарата в вышеуказанной дозе имеет хорошую переносимость.

Инвазивный кандидоз

В первый день вводится разовая нагрузочная доза 70 мг, во второй и последующие дни лечения суточная доза составляет 50 мг в сутки. Продолжительность лечения инвазивного кандидоза определяется клиническим эффектом и микробиологической эффективностью. Общим правилом является продолжение противогрибковой терапии не менее 14 суток после последнего получения положительного результата гемокультуры. Пациентам с персистирующей нейтропенией может потребоваться более длительное лечение до разрешения нейтропении.

Безопасность и эффективность многократного применения суточных доз до 150 мг (диапазон: от 1 до 51 дня, среднее: 14 дней) были изучены у 100 взрослых пациентов с инвазивным кандидозом. Высокая доза каспофунгина, в целом, хорошо переносится пациентами, однако эффективность препарата в высокой дозе была в целом схожа с эффективностью препарата у пациентов, принимавших препарат в суточной дозе 50 мг.

Инвазивный аспергиллез

В первый день вводится разовая нагрузочная доза 70 мг, во второй и последующие дни лечения суточная доза составляет 50 мг в сутки. Продолжительность лечения зависит от тяжести основного заболевания, степени восстановления пациента от иммуносупрессии и клинического эффекта. Информация об эффективности введения суточной дозы 70 мг пациентам, у которых суточная доза 50 мг не приводит к ожидаемому клиническому ответу, отсутствует. Данные по безопасности указывают на хорошую переносимость при

увеличении суточной дозы до 70 мг. Эффективность доз выше 70 мг у пациентов с инвазивным аспергиллезом изучена недостаточно.

Эзофагеальный и орофарингеальный кандидоз

Суточная доза составляет 50 мг в сутки, терапию следует продолжать не менее 7-14 дней после исчезновения симптомов. Информация об эффективности введения нагрузочной дозы 70 мг отсутствует.

Пожилые пациенты

Пожилым пациентам (65 лет и старше) коррекция дозы не требуется.

Снижение функции почек, половые и расовые различия

Не требуют коррекции дозы.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Взрослым пациентам с легкой степенью печеночной недостаточности (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. При печеночной недостаточности средней степени (от 7 до 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) поддерживающая суточная доза каспофунгина уменьшается до 35 мг в сутки (на основании фармакокинетических данных), однако нагрузочная доза 70 мг в первые сутки лечения сохраняется, если имеются соответствующие показания.

Клинического опыта применения препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нет.

При одновременном применении каспофунгина с индукторами клиренса лекарственных препаратов (рифампицином, эфавирензом, невирапином, фенитоином, дексаметазоном или карбамазепином) должна рассматриваться возможность повышения суточной дозы каспофунгина до 70 мг/м² для указанной группы пациентов (но не превышая допустимую дозу 70 мг).

Дети

Суточная доза каспофунгина вводится детям (от 3 месяцев до 18 лет) путем медленной внутривенной инфузии (≥ 1 часа) 1 раз в сутки.

Доза препарата рассчитывается с учетом площади поверхности тела пациента по формуле Мостеллера (см. «Приготовление раствора каспофунгина для внутривенных инфузий детям»).

Для всех показаний в первый день вводится разовая нагрузочная доза 70 мг/м² (не должна превышать допустимую дозу 70 мг), в последующие дни – 50 мг/м² в сутки (не должна превышать допустимую дозу 70 мг). Продолжительность терапии определяется индивидуально и зависит от показания к назначению (см. общие рекомендации по применению у взрослых пациентов в данном разделе).

Суточную дозу каспофунгина можно увеличить до 70 мг/м² в том случае, если суточная доза 50 мг/м² хорошо переносится пациентом, но не дает ожидаемого клинического эффекта (не должна превышать допустимую дозу 70 мг). Несмотря на то, что увеличение суточной дозы до 70 мг/м² не продемонстрировало увеличения эффективности, данные по безопасности предполагают, что прием препарата в вышеуказанной дозе имеет хорошую переносимость. При одновременном применении каспофунгина с индукторами клиренса лекарственных препаратов (рифампицином, эфавирензом, невирапином, фенитоином, дексаметазоном или карбамазепином) должна рассматриваться возможность повышения суточной дозы каспофунгина до 70 мг/м² для указанной группы пациентов (но не превышая допустимую дозу 70 мг).

Клинического опыта применения препарата у детей с любой степенью печеночной недостаточности нет.

Применение у детей

Эффективность и безопасность применения каспофунгина у детей с 3 месяцев до 18 лет коррелирует с достаточной доказательной базой клинических исследований у взрослых пациентов, исследований фармакокинетики у детей и дополнительных данных проспективных исследований, на основании которых препарат успешно применяется у детей по тем же показаниям, что и у взрослых пациентов (см. раздел «Показания для применения»).

Нет данных о безопасности и эффективности препарата у новорожденных детей и детей младше 3 месяцев.

Инструкция по приготовлению раствора

Не использовать растворители, содержащие декстрозу (α-d-глюкозу), поскольку в инфузионных растворах, содержащих декстрозу КАСПОФУНГИН-НАНОЛЕК® не стабилен. Каспофунгин не смешивается и не вводится одновременно с любыми другими лекарственными препаратами, поскольку нет данных о его совместимости с другими препаратами для внутривенного введения.

Следует осмотреть готовый инфузионный раствор, чтобы убедиться в отсутствии в нем взвешенных частиц или изменения цвета.

Этап 1. Приготовление первичного раствора во флаконе

Перед разведением холодный флакон с каспофунгином необходимо довести до комнатной температуры и в условиях соблюдения асептики добавить 10,8 мл одного из следующих растворителей: стерильная вода для инъекций, 0,9 % раствор натрия хлорида для инфузий, бактериостатической воды для инъекций с метилпарабеном, пропилпарабеном или

бактериостатической воды для инъекций с 0,9 % бензиловым спиртом. Концентрация препарата в растворе составит 5,0 мг/мл (флакон 50 мг) или 7,0 мг/мл (флакон 70 мг). Белый или почти белый порошок каспофунгина должен полностью раствориться. Осторожно перемешивают содержимое флакона до получения прозрачного раствора. Осматривают первичный раствор, чтобы убедиться в отсутствии взвешенного осадка или изменения цвета. Приготовленный таким образом первичный раствор можно хранить во флаконе до 24 часов при температуре ниже 25°C.

Этап 2. Приготовление конечного инфузионного раствора

Раствор для инфузий готовится в условиях соблюдения асептики. В качестве растворителей используются 0,9% раствор натрия хлорида для инфузий или раствор Рингера с лактатом. Для приготовления конечного инфузионного раствора, предназначенного для введения пациенту, в пластиковый инфузионный мешок или флакон, содержащий 250 мл инфузионного растворителя (стерильный 0,9% раствор натрия хлорида для инфузий или раствор Рингера с лактатом), добавляется соответствующее количество подготовленного на 1 этапе первичного раствора каспофунгина (как показано в Таблице 2 ниже). При введении суточной дозы 50 мг или 35 мг объем добавляемого растворителя может быть уменьшен до 100 мл.

Нельзя использовать мутный или содержащий осадок раствор.

Готовый конечный инфузионный раствор необходимо использовать:

в течение 24 часов при хранении при комнатной температуре (не выше 25 °C);

в течение 48 часов при условии хранения в холодильнике (2-8 °C).

Препарат вводится путем медленной внутривенной инфузии (≥ 1 часа).

Таблица 2. Приготовление конечного инфузионного раствора каспофунгина для взрослых

Доза* каспофунгина	Объем первичного раствора каспофунгина для добавления в емкость с растворителем для в/в инфузии	Стандартное разведение (первичный раствор каспофунгина + 250мл растворителя); концентрация конечного инфузионного раствора	Разведение в уменьшенном объеме (первичный раствор каспофунгина + 100 мл растворителя); концентрация конечного инфузионного раствора
70 мг	10 мл	0,27 мг/мл	Не рекомендуется

70 мг (из 2 фл. по 50 мг)**	14 мл	0,27 мг/мл	Не рекомендуется
50 мг	10 мл	0,19 мг/мл	0,45 мг/мл
35 мг (из 1 флакона 70 мг) при печеночной недостаточности средней степени	5 мл	0,14 мг/мл	0,33 мг/мл
35 мг (из 1 флакона 50 мг) при печеночной недостаточности средней степени	7 мл	0,14 мг/мл	0,33 мг/мл

* во флакон с каспофунгином всегда добавляется 10,8 мл растворителя, независимо от его дозы (50 мг или 70 мг).

** при отсутствии флакона по 70 мг, дозу можно приготовить из 2 флаконов по 50 мг.

Приготовление раствора каспофунгина для внутривенных инфузий детям

Определение площади поверхности тела (ППТ) для расчета дозы у детей

Перед приготовлением инфузионного раствора необходимо рассчитать площадь поверхности тела (ППТ) ребенка по следующей формуле Мостеллера:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Рост (см)} \times \text{Вес (кг)}}{3600}}$$

Подготовка препарата для введения детям в возрасте старше 3 месяцев (используя флакон 70 мг)

1. Определяют необходимую для данного ребенка нагрузочную дозу, используя ППТ (рассчитанную как описано выше) и следующее уравнение:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} \times 70 \text{ мг/м}^2 = \text{Нагрузочная доза}$$

Максимальная нагрузочная доза в первый день лечения не должна превышать 70 мг, независимо от расчетной дозы для данного пациента.

2. Перед разведением холодный флакон с каспофунгином необходимо довести до комнатной температуры.

3. В условиях соблюдения асептики добавляют 10,5 мл одного из следующих растворителей: стерильная вода для инъекций, 0,9% раствора натрия хлорида для инфузий, бактериостатическая вода для инъекций с метилпарабеном, пропилпарабеном или бактериостатическая вода для инъекций с 0,9% бензиловым спиртом. Приготовленный таким образом первичный раствор можно хранить во флаконе до 24 часов при комнатной температуре не выше 25°C. Концентрация препарата в растворе составит 7,2 мг/мл.

4. Извлекают из флакона объем препарата, равный рассчитанной нагрузочной дозе (пункт 1). В асептических условиях переносят этот объем (мл) восстановленного каспофунгина в емкость для внутривенных инфузий, содержащую 250 мл 0,9%, 0,45% или 0,225% раствора натрия хлорида для инъекций, либо раствор Рингера с лактатом для инъекций. При необходимости объем добавляемого растворителя может быть уменьшен так, чтобы итоговая концентрация препарата не превышала 0,5 мг/мл.

Готовый инфузионный раствор следует использовать в течение 24 часов при хранении при температуре не выше 25 °С или в течение 48 часов при хранении в холодильнике при 2-8°C.

5. Если величина нагрузочной дозы, определенная по приведенной выше формуле, составляет менее 50 мг, тогда можно приготовить инфузионный раствор из флакона 50 мг (см. ниже пункты 2-4 раздела «Подготовка препарата для введения детям в возрасте старше 3 месяцев (используя флакон 50 мг)»). При использовании флакона 50 мг концентрация препарата в первичном растворе составит 5,2 мг/мл.

Подготовка препарата для введения детям в возрасте старше 3 месяцев (используя флакон 50 мл)

1. Определяют необходимую для данного ребенка **суточную поддерживающую дозу**, используя ППТ (рассчитанную как описано выше) и следующее уравнение:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} \times 50 \text{ мг/м}^2 = \text{Суточная поддерживающая доза}$$

Суточная поддерживающая доза не должна превышать 70 мг, независимо от расчетной дозы для данного пациента.

2. Перед разведением холодный флакон с каспофунгином необходимо довести до комнатной температуры.

3. В условиях соблюдения асептики добавляют 10,5 мл одного из следующих растворителей: стерильная вода для инъекций, 0,9 % раствор натрия хлорида для инфузий, бактериостатическая вода для инъекций с метилпарабеном, пропилпарабеном или бактериостатическая вода для инъекций с 0,9% бензиловым спиртом. Приготовленный

таким образом первичный раствор можно хранить во флаконе до 24 часов при комнатной температуре не выше 25°C. Концентрация препарата в растворе составит 5,2 мг/мл.

4. Извлекают из флакона объем препарата, равный рассчитанной нагрузочной дозе (пункт 1). В асептических условиях переносят этот объем (мл) восстановленного каспофунгина в емкость для внутривенных инфузий, содержащую 250 мл 0,9%, 0,45% или 0,225% раствора хлорида натрия для инъекций, либо раствор Рингера с лактатом для инъекций. При необходимости, объем добавляемого растворителя может быть уменьшен так, чтобы итоговая концентрация препарата не превышала 0,5 мг/мл.

Готовый инфузионный раствор следует использовать в течение 24 часов при хранении при температуре не выше 25 °С или в течение 48 часов при хранении в холодильнике при 2-8°C.

5. Если вычисленная суточная поддерживающая доза составляет более 50 мг, тогда можно использовать флакон 70 мг (см. выше пункты 2-4 раздела «Подготовка препарата для введения детям в возрасте старше 3 месяцев (используя флакона 70 мг)»). При этом концентрация препарата в первичном растворе составит 7,2 мг/мл.

Побочное действие

Имеются отдельные сообщения о реакциях гиперчувствительности (анафилаксия и аллергические реакции) – см. раздел «Особые указания».

У пациентов с инвазивным аспергиллезом были зарегистрированы отек легких, респираторный дистресс-синдром, инфильтраты на рентгенограмме.

У взрослых

Зарегистрированные побочные эффекты классифицированы по частоте их возникновения, согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$ назначений), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$ назначений) и нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$ назначений).

Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы

Часто – снижение гемоглобина, снижение гематокрита, снижение числа лейкоцитов.

Нечасто – анемия, тромбоцитопения, коагулопатия, лейкопения, повышение числа эозинофилов, повышение числа тромбоцитов, снижение числа лимфоцитов, повышение числа лейкоцитов, снижение числа нейтрофилов.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто – гипокалиемия.

Нечасто – гиперволемия, гипомagneмия, анорексия, нарушение электролитного баланса, гипергликемия, гипокальциемия, метаболический ацидоз.

Нарушения психики

Нечасто – тревога, дезориентация, бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто – головная боль.

Нечасто – головокружение, нарушение вкуса, парестезия, сонливость, тремор, гипестезия.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто – желтушность склер, нечеткость зрения, отек века, повышенное слезотечение.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто – ощущение сердцебиения, тахикардия, аритмия, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудов

Часто – флебит.

Нечасто – тромбофлебит, гиперемия («прилив крови»), повышение артериального давления, снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто – одышка.

Нечасто – заложенность носа, боль в горле, учащенное дыхание, бронхоспазм, кашель, пароксизмальная ночная одышка, гипоксия, хрипы, затрудненное дыхание.

Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто – тошнота, диарея, рвота.

Нечасто – боль в животе, боль в верхней части живота, ощущение сухости во рту, диспепсия, ощущение дискомфорта в желудке, вздутие живота, асцит, запор, затрудненное глотание, метеоризм.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто – повышение функциональных показателей печени – аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), прямого и непрямого билирубина.

Нечасто – холестаза, гепатомегалия, гипербилирубинемия, желтуха, нарушение функции печени, гепатотоксичность, поражение печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто – сыпь, зуд, эритема, повышенная потливость.

Нечасто – мультиформная эритема, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, крапивница, аллергический дерматит, генерализованный зуд, эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, кореподобная сыпь, поражение кожи.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Часто – артралгия.

Нечасто – боль в спине, боль в конечности, боль в костях, мышечная слабость, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто – почечная недостаточность, острая почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения.

Часто – лихорадка, озноб, зуд в месте введения.

Нечасто – боль, утомление, ощущение холода, ощущение жара, боль в месте введения, эритема в месте введения, уплотнение в месте введения, припухлость в месте введения, флебит в месте введения, периферический отек, слабость, ощущение дискомфорта в грудной клетке, боль в грудной клетке, отек лица, ощущение изменения температуры тела, уплотнение, экстравазация в месте введения, раздражение в месте введения, сыпь в месте введения, крапивница в месте введения, отек в месте введения, недомогание, отек.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто – уменьшение содержания калия в крови, уменьшение концентрации альбумина в крови.

Нечасто – повышение концентрации креатинина в крови, наличие эритроцитов в моче, уменьшение концентрации общего белка, наличие белка в моче, увеличение или уменьшение протромбинового времени, увеличение или уменьшение содержания натрия в крови, увеличение или уменьшение содержания кальция в крови, увеличение или уменьшение содержания хлоридов в крови, увеличение концентрации глюкозы в крови, уменьшение содержания магния в крови, увеличение или уменьшение содержания фосфора в крови, увеличение активности гамма-глутамилтрансферазы, увеличение частичного тромбопластинового времени, уменьшение содержания гидрокарбонатов в крови, увеличение содержания калия в крови, повышение артериального давления, уменьшение концентрации мочевой кислоты в крови, наличие крови в моче, патологические дыхательные шумы, снижение концентрации углекислого газа, повышение концентрации иммунодепрессивных препаратов, увеличение международного нормализованного отношения, цилиндрурия, лейкоцитурия, повышение pH мочи, увеличение концентрации мочевины в крови.

У детей

Данные 5 клинических исследований с участием 171 ребенка указывают, что общая частота побочных эффектов (26,3%; 95% доверительный интервал – 19,9; 33,6) не превышала таковую при лечении каспофунгином взрослых пациентов (43,1%; 95% доверительный интервал – 40,0; 46,2). Однако, в сравнении со взрослыми пациентами, дети имеют иной профиль побочных эффектов. Наиболее частыми побочными реакциями,

зарегистрированными при применении каспофунгина у детей, были лихорадка (11,7%), сыпь (4,7%) и головная боль (2,9%).

Зарегистрированные побочные эффекты классифицированы по частоте их возникновения, согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$ назначений), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$ назначений) и нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$ назначений).

Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы

Часто – повышение числа эозинофилов.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто – головная боль.

Нарушения со стороны сердца

Часто – тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов

Часто – гиперемия, снижение артериального давления.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто – повышение функциональных показателей печени – аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто – сыпь, зуд.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто – лихорадка.

Часто – озноб, боль в месте введения.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто – уменьшение содержания калия в крови, уменьшение содержания магния в крови, увеличение концентрации глюкозы в крови, уменьшение содержания фосфора в крови, увеличение содержания фосфора в крови.

Пострегистрационный опыт применения

В пострегистрационной практике сообщалось о следующих нежелательных эффектах:

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нарушение функции печени.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: припухлость и периферический отек.

Лабораторные и инструментальные данные: увеличение содержания кальция в крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Передозировка

В клинических исследованиях хорошо переносилась самая высокая из испытанных доз – однократная разовая доза 210 мг (6 здоровых добровольцев).

Также была показана хорошая переносимость препарата при его введении в суточной дозе 150 мг в течение 51 дня (100 здоровых добровольцев).

При передозировке каспофунгина диализ не показан (не удаляется при диализе).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В исследованиях *in vitro* установлено, что каспофунгин не является ингибитором какого-либо фермента системы цитохрома P450 (CYP), а также не является индуктором метаболизма других препаратов, опосредованного изоферментом CYP3A4. В клинических исследованиях установлено, что каспофунгин не является субстратом для Р-гликопротеина и представляет собой слабый субстрат для ферментов цитохрома P450.

В двух клинических исследованиях у взрослых пациентов циклоспорин (однократная доза 4 мг/кг или две дозы 3 мг/кг) увеличивал AUC каспофунгина приблизительно на 35%. Увеличение AUC, вероятно, связано с уменьшением печеночной экстракции каспофунгина. Каспофунгин не увеличивал концентрацию циклоспорина в плазме крови. При совместном применении этих препаратов было отмечено транзиторное повышение активности АСТ и АЛТ. В ретроспективном исследовании 40 пациентов, принимавших каспофунгин, и/или циклоспорин длительностью до 290 дней (в среднем 17,5 дней), не было отмечено серьезных нежелательных явлений со стороны печени (см. раздел «Особые указания»)

В клинических исследованиях у взрослых здоровых добровольцев установлено, что итраконазол, амфотерицин В, микофенолата мофетил, нелфинавир или такролимус не оказывают влияния на фармакокинетику каспофунгина.

В свою очередь, каспофунгин не оказывает влияния на фармакокинетические показатели итраконазола, амфотерицина В, рифампицина или активных метаболитов микофенолата мофетила.

Каспофунгин снижает показатель 12-часовой концентрации ($C_{12\text{час}}$) в крови такролимуса на 26%. У пациентов, получающих оба препарата, рекомендуется контролировать концентрацию такролимуса в крови и, при необходимости, корректировать его дозу.

Результаты двух клинических исследований взаимодействий лекарственных препаратов у взрослых здоровых добровольцев показывают, что рифампицин может как ускорять, так и замедлять распределение каспофунгина. В одном из исследований рифампицин и каспофунгин назначали в течение 14 дней одновременно с первого дня лечения. Во втором исследовании первоначально назначали только рифампицин в течение 14 дней до

достижения равновесной концентрации препарата в плазме крови, а затем в течение еще 14 дней оба препарата применяли одновременно. На этапе равновесной концентрации рифампицина было отмечено лишь незначительное изменение AUC каспофунгина или концентрации в момент завершения инфузии, однако остаточная концентрация каспофунгина снижалась приблизительно на 30%.

Обратный эффект рифампицина наблюдался при одновременном применении рифампицина и каспофунгина с первого дня лечения: отмечалось преходящее увеличение концентрации каспофунгина в плазме крови в первый день (увеличение AUC приблизительно на 60%). В то же время, при введении каспофунгина на фоне проводившейся в течение 14 дней монотерапии рифампицином, не отмечалось влияния рифампицина на концентрацию каспофунгина.

Кроме того, результаты фармакокинетического скрининга у взрослых пациентов показывают, что одновременное применение каспофунгина с индукторами клиренса лекарственных препаратов (эфавиренз, невирапин, фенитоин, дексаметазон или карбамазепин) может приводить к клинически значимому снижению концентрации каспофунгина. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что индуцированное этими препаратами снижение концентрации каспофунгина происходит скорее за счет ускорения элиминации, нежели метаболизма. Поэтому у взрослых пациентов при сочетанном применении каспофунгина с эфавирензом, нелфинавиром, невирапином, рифампицином, дексаметазоном, фенитоином или карбамазепином следует рассмотреть возможность сохранения суточной дозы каспофунгина 70 мг, не снижая ее после нагрузочной дозы 70 мг, назначаемой в первые сутки лечения.

У детей результаты регрессивного анализа фармакокинетических данных показывают, что совместное применение дексаметазона и каспофунгина может сопровождаться клинически значимым снижением пороговой концентрации каспофунгина. Эти данные могут указывать на то, что при одновременном применении с индукторами клиренса лекарственных препаратов у детей будет отмечаться такое же снижение концентрации каспофунгина, как и у взрослых пациентов. Одновременное назначение с каспофунгином индукторов клиренса лекарственных препаратов (рифампицин, эфавиренз, невирапин, фенитоин, дексаметазон или карбамазепин) у детей, как и у взрослых требует увеличения суточной дозы до 70 мг/м² (суточная доза не должна превышать 70 мг, независимо от величины расчетной дозы для данного пациента).

Особые указания

При применении каспофунгина наблюдались случаи возникновения анафилаксии. При анафилаксии применение каспофунгина должно быть прекращено и назначено соответствующее лечение. Имеются отдельные сообщения об аллергических реакциях, включающих сыпь, отек лица, ангионевротический отек, зуд, ощущение жара и бронхоспазм, при возникновении которых может потребоваться прекращение применения каспофунгина и/или назначение соответствующего лечения.

Случаи развития синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза были зарегистрированы в ходе постмаркетингового мониторинга применения каспофунгина. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с аллергическими реакциями кожи в анамнезе.

Одновременное применение каспофунгина и циклоспорина изучалось на взрослых здоровых добровольцах и взрослых пациентах. У некоторых здоровых взрослых добровольцев, принимавших две дозы циклоспорина 3 мг/кг с каспофунгином, наблюдалось транзитное повышение активности АЛТ и АСТ (не более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы), которое исчезало при отмене препаратов. Также при одновременном применении каспофунгина и циклоспорина наблюдалось увеличение показателя AUC для каспофунгина приблизительно на 35 % без изменения концентрации циклоспорина. В ретроспективном исследовании 40 пациентов, которым терапия каспофунгином и циклоспорином совместно проводилась в течение 1-290 дней (в среднем 17,5 дней), не было отмечено серьезных нежелательных явлений со стороны печени. Как и следовало ожидать, у пациентов с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток или трансплантацией цельного органа отклонения со стороны «печеночных» ферментов встречались в большинстве случаев, однако ни у одного пациента не было отмечено повышения активности АЛТ, связанного с применением каспофунгина. Повышение активности АСТ, возможно связанное с терапией каспофунгином и/или циклоспорином, было отмечено у 5 пациентов, но во всех случаях не более чем в 3,6 раза по сравнению с верхней границей нормы. У 4 пациентов каспофунгин был отменен в связи с отклонениями показателей активности «печеночных» ферментов по различным причинам. Из них 2 случая отмены могли быть обусловлены как терапией каспофунгином и/или циклоспорином, так и другими возможными причинами. В исследованиях инвазивного аспергиллеза принимали участие 6 взрослых пациентов, которым терапия каспофунгином и циклоспорином совместно проводилась в течение 2-56 дней; ни у одного из этих пациентов не отмечалось повышения активности «печеночных» ферментов. Полученные данные позволяют предположить, что каспофунгин может назначаться одновременно с циклоспорином в тех случаях, когда потенциальная польза

такого назначения превышает возможный риск. При одновременном применении каспофунгина и циклоспорина необходим мониторинг «печеночных» ферментов.

У здоровых добровольцев и пациентов взрослого и детского возраста, принимавших каспофунгин, наблюдались отклонения лабораторных показателей функции печени. У некоторых пациентов взрослого и детского возраста с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, принимавших каспофунгин в составе комплексного лечения, были выявлены отдельные случаи клинически значимых нарушений функции печени, гепатита и печеночной недостаточности; причинно-следственная связь с приемом каспофунгина не установлена. Пациенты, у которых на фоне приема каспофунгина наблюдались отклонения лабораторных показателей функции печени, должны находиться под наблюдением в целях выявления признаков нарушения функции печени. В отношении таких пациентов следует оценить необходимость продолжения терапии каспофунгином в зависимости от соотношения польза/риск.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Нет данных о влиянии каспофунгина на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 50 мг, 70 мг.

По 50 мг или 70 мг каспофунгина во флаконах вместимостью 10 мл из бесцветного стекла 1 гидролитического класса, укупоренных пробками из бутылкачука и завальцованных алюминиевыми колпачками с пластиковой крышечкой типа флип-офф красного (для дозировки 50 мг) или оранжевого (для дозировки 70 мг) цвета. На флакон наклеена этикетка.

Один флакон вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

Гланд Фарма Лимитед, Индия

Участки № 143-148, 150-151, возле Гандимайсамма Кросс Роудз, Д.П.Палли, Дандигал Пост, Дандигал- Мандал, округ Медчал-Малкаджигири, Хайдарабад-500 043, Телангана, Индия, Доммара Почампалли (В.), Дандигал Гандимайсамма (М), Медчал-Малкаджигири (Округ).

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

ООО «Нанолек», Россия

127055, г. Москва, ул. Бутырский вал, д. 68/70, стр.1, этаж 2, пом. I, ком. 23-37,

тел.: +7 (495) 648-26-87, эл. почта: info@nanolek.ru.

Претензии потребителей направлять по адресу:

127055, г. Москва, ул. Бутырский вал, д. 68/70, стр. 1, этаж 2, пом. I, ком. 23-37,

тел.: + 7 (495) 648-26-87, эл. почта: gmp@nanolek.ru.

Менеджер по регистрации
стратегических проектов
ООО «Нанолек»



О.С. Валько