ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КАНСИДАЗ®

(CANCIDAS®)

Склад:

діюча речовина: caspofungin;

1 флакон містить каспофунгіну ацетату 60,6 мг, що еквівалентно безводній основі 50 мг;

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

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: тверда пориста маса від білого до 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

Каспофунгіну ацетат являє собою напівсинтетичну ліпопептидну сполуку (ехінокандин), синтезовану з продукту ферментації *Glarea lozoyensis.* Каспофунгіну 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 каспофунгіну була продемонстрована проти дріжджів *Candida*. Дослідження *in vitro* та *in vivo* демонструють, що експозиція *Aspergillus* до каспофунгіну 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 каспофунгіну в різних клінічних ізолятів *Candida* та *Aspergillus* є рідкою.

Фармакокінетика.

Розподіл

Каспофунгін активно зв'язується з білками крові. Незв'язана фракція каспофунгіну в плазмі крові варіює від 3,5 % у здорових добровольців до 7,6 % у пацієнтів із інвазивним кандидозом. Розподіл відіграє основну роль у фармакокінетиці каспофунгіну 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 препарату, коли 92 % прийнятої дози розподілено в тканинах. Вірогідно, лише мала фракція каспофунгіну, що проник у тканини, пізніше знову проникає у плазму крові у вигляді вихідної речовини. Тому виведення відбувається при відсутності рівноваги розподілу, і правильне визначення об'єму розподілу каспофунгіну на цей час отримати 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, призводячи до невисокого рівня та необоротного зв'язування з білками крові. Пізніше (≥ 5 днів після введення разової дози міченого [^{3}H] каспофунгіну ацетату) в плазмі спостерігається низький рівень (≤ 7 пікомоль/мг білка або ≤ 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 та 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 та у пацієнтів літнього віку. Як правило, зростання було помірним і не таким вираженим, щоб виникала 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 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) та 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 Кансидаз® 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. Спостерігалося 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/м^2 на добу (максимальна доза – 70 мг на добу), значення AUC_{0-24} у плазмі крові були, як правило, зіставними 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/м^2 на добу (максимальна доза – 70 мг на добу), значення AUC_{0-24} у плазмі крові після багатократного застосування препарату були зіставними 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/м^2 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/м^2 на добу (максимальна доза – 70 мг на добу), значення AUC_{0-24} у плазмі крові після багатократного застосування препарату були зіставними 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/м^2 на добу.

У новонароджених та немовлят (віком < 3 місяців), яким призначали каспофунгін у дозі 25 мг/м^2 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 зіставними 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 спостерігалася мінливість 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 та безпечність застосування лікарського засобу Кансидаз® новонародженим та немовлятам віком до 3 місяців вивчені недостатньо.

Клінічні характеристики.

Показання.

· Лікування інвазивного кандидозу в дорослих та дітей.

· 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.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату (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 (CYP). У клінічних дослідженнях каспофунгін не індукував CYP3A4-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. Кансидаз® не підвищував рівні циклоспорину в плазмі крові. Спостерігалося тимчасове підвищення активності печінкових трансаміназ (АЛТ та АСТ) (в 3 або менше разів порівняно з верхньою межею норми) при одночасному застосуванні каспофунгіну та 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 та циклоспорин застосовують одночасно.

Кансидаз® зменшував на 26 % мінімальну концентрацію такролімусу в крові у здорових добровольців. Пацієнтам, 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 лікарського засобу Кансидаз® 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 та 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 лікарського засобу Кансидаз® 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 лікарського засобу Кансидаз® 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.

У дітей результати регресійного аналізу даних фармакокінетики вказують на те, що одночасне призначення дексаметазону та лікарського засобу Кансидаз® може призводити до клінічно значущого зменшення мінімальних концентрацій каспофунгіну. Ці дані можуть свідчити про те, що при застосуванні індукторів у дітей спостерігатимуться такі ж зменшення мінімальних концентрацій, як і в дорослих. При одночасному призначенні дітям (у віці від 12 місяців до 17 років) лікарського засобу Кансидаз® та таких індукторів кліренсу препарату, як рифампіцин, ефавіренц, невірапін, фенітоїн, дексаметазон або карбамазепін, слід розглянути питання про збільшення дози лікарського засобу Кансидаз® до 70 мг/м^2 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, такі реакції можуть вимагати припинення лікування та/або призначення відповідної терапії.

Обмежені 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 та 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 аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ) до рівня, який перевищував верхню межу норми (ВМН) у 3 або менше разів. Таке підвищення зникало після

припинення прийому ліків. У ретроспективному дослідженні 40 пацієнтів отримували каспофунгін та циклоспорин у післяреєстраційний період протягом 1–290 днів (середня тривалість – 17,5 днів); 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 та 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 лікарського засобу Кансидаз® 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 ступені тяжкості порушення функції печінки, тому Кансидаз® слід призначати з обережністю цим пацієнтам.

У здорових добровольців, а також у дорослих пацієнтів і дітей, які приймали Кансидаз®, спостерігались відхилення у лабораторних показниках функції печінки. У деяких дорослих пацієнтів та дітей із тяжким основним захворюванням, які паралельно з препаратом Кансидаз® отримували декілька супутніх препаратів, було зафіксовано окремі випадки клінічно значущої дисфункції печінки, гепатит та печінкову недостатність. Однак взаємозв’язку із прийомом препарату Кансидаз® виявлено не було. З метою своєчасного виявлення ознак погіршення функції печінки та оцінки співвідношення ризик – користь подовження терапії лікарським засобом Кансидаз® необхідно спостерігати за пацієнтами, у яких під час лікування препаратом Кансидаз® виникають відхилення в лабораторних показниках функції печінки.

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

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 препарату у період вагітності відсутні або обмежені. Каспофунгін 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.

Годування груддю.

Каспофунгін проникає у молоко лактуючих щурів.

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

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

Дослідження впливу препарату 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

Для дітей віком від 12 місяців до 17 років дозування залежить від площі поверхні тіла пацієнта. Для всіх показань: у перший день разова навантажувальна доза становить 70 мг/м^2 (не перевищувати фактичну дозу 70 мг) з подальшим введенням препарату в дозі 50 мг/м^2 на добу (не перевищувати фактичну дозу 70 мг). Якщо доза 50 мг/м^2 на добу переноситься добре, але не спостерігається достатньої клінічної відповіді, то добову дозу можна збільшити до 70 мг/м^2 (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. Препарат з обережністю призначають цій групі пацієнтів. Обмежені дані вказують на можливість застосування каспофунгіну для лікування новонароджених та немовлят віком до 3 місяців у дозі 25 мг/м^2 на добу та для лікування дітей віком від 3 до 11 місяців у дозі 50 мг/м^2 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 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 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

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

Пацієнти з порушеннями функцій нирок

Немає необхідності у коригуванні дози препарату.

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 препарату. 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 в дітей із будь-якими порушеннями функцій печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування з індукторами ферментів метаболізму

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

При одночасному призначенні дітям віком 12 місяців – 17 років лікарського засобу Кансидаз® та вищевказаних індукторів ферментів метаболізму слід розглянути питання про збільшення

добової дози лікарського засобу Кансидаз® до 70 мг/м^2 (не перевищувати фактичну добову дозу 70 мг).

Спосіб введення

Після відновлення та розведення розчин слід вводити шляхом повільної внутрішньовенної інфузії приблизно протягом 1 години.

Відновлення лікарського засобу Кансидаз®

Етап 1-й. Відновлення стандартних флаконів.

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 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 нижче 25 °C.

Етап 2-й. Додавання відновленого лікарського засобу Кансидаз® 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.

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

Розчин препарату, 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 25 °C або нижче та упродовж 48 годин при температурі від 2 до 8 °C.

З точки зору мікробіології, препарат слід застосувати безпосередньо після приготування. Якщо препарат не застосовується безпосередньо після приготування, тривалість та умови зберігання, які не повинні перевищувати 24 годин при температурі 2–8 °C, слід контролювати.

Таблиця 1

Приготування розчину для інфузії для застосування дорослим

Примітка: лікарський засіб Кансидаз® не представлений у флаконах по 70 мг.

Доза*	Об’єм відновленого препарату Кансидаз® для перенесення у мішок чи пляшку з розчинником для інфузій	Стандартний препарат (відновлений Кансидаз® додається до 250 мл) Кінцева концентрація	Зменшений об’єм інфузії (відновлений Кансидаз® 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 (з двох флаконів по 50 мг)**	14 мл	0,28 мг/мл	Не рекомендується

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

**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:

$$\text{Площа поверхні тіла } (м^2) = \frac{\text{зріст (см)} \times \text{маса тіла (кг)}}{3\,600}$$

Приготування розчину для інфузій для введення у дозах 70 мг/м^2 та 50 мг/м^2 дітям у віці від 3 місяців (використовуючи флакони по 50 мг).

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

Для дози 70 мг/м^2:

площа поверхні тіла (м^2) × 70 мг/м^2 навантажувальна доза.

Для дози 50 мг/м^2:

площа поверхні тіла (м^2) × 50 мг/м^2 = денна підтримуюча доза.

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

Денна підтримуюча доза не має перевищувати 70 мг незалежно від того, якою є вирахувана доза.

2. Охолоджений флакон лікарського засобу Кансидаз® 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 протягом до 24 годин при температурі ≤ 25 ºС. 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).

4. Із флакона з відновленим розчином набрати об'єм, що відповідає вирахуваній навантажувальній дозі/ денній підтримуючій 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 Кансидаз® 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 каспофунгіну (50 мг).

Діти.

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

Ефективність та безпека застосування лікарського засобу Кансидаз® дітям віком до 12 місяців вивчені недостатньо.

-

Передозування.

Повідомлялося про випадкове призначення каспофунгіну 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 Кансидаз® 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 Кансидаз®, були, як правило, легкої форми та рідко призводили до відміни препарату.

Побічні реакції представлено у таблиці 2

Таблиця 2

Побічні реакції, які було визначено під час клінічних досліджень та/або пост-маркетингового застосування

Клас системи органів	Часто (від ≥ 1/100 до < 1/10)	Нечасто (від ≥ 1/1 000 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 склер, 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, тахіпное, бронхоспазм, кашель, нічна пароксизмальна задишка, гіпоксія, хрипи, свистяче дихання	
З боку ШКТ	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 гепатобілі-арної системи	підвищення показників функції печінки –аланінаміно-трансферази (АЛТ), аспартатаміно-трансферази (АСТ), лужної фосфатази крові, зв’язаного білірубіну, білірубіну крові	холестаз, 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, кореподібне висипання, ураження шкіри	токсичний епідермальний некроліз та синдром Стівенса–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 тромбопластинового часу, зменшення рівня бікарбонату крові, збільшення рівня хлору в крові, збільшення рівня калію у крові, підвищення АТ, 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 pH сечі	

Застосування лікарського засобу Кансидаз® в дозі 150 мг на добу (протягом періоду до 51 дня) оцінювали у 100 дорослих пацієнтів. У цьому дослідженні порівнювали застосування лікарського засобу Кансидаз® 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 лікарського засобу Кансидаз® 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 призводили до 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 % інтервал довіри – 19,9, 33,6) не є більшою, ніж така у дорослих пацієнтів, які приймали каспофунгін (43,1 %; 95 % інтервал довіри – 40,0, 46,2). Однак діти, ймовірно, мають інший профіль побічних реакцій, ніж дорослі пацієнти. Найчастішими пов’язаними з прийомом препарату клінічними побічними реакціями, про які повідомлялося у дітей, що лікувались каспофунгіном, були: підвищена температура тіла (11,7 %), висипання (4,7 %) та головний біль (2,9 %).

Побічні реакції представлено у таблиці 3

Таблиця 3

Клас 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 (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази) (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

Важливо звітувати про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дає змогу й надалі контролювати співвідношення користь/ризик при застосуванні лікарського засобу. Кваліфікованих працівників у галузі охорони здоров'я просять повідомляти про всі підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 2 роки.

Ресуспендований Кансидаз® у флаконах

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

Розчинений для інфузії Кансидаз®

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.

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

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі від 2 до 8 °С.

Несумісність.

Не слід застосовувати розчинники, що містять глюкозу, оскільки Кансидаз® нестабільний у таких розчинах.

Оскільки відсутні дослідження сумісності, не слід змішувати Кансидаз® з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

Порошок у флаконі об’ємом 10 мл; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ФАРЕВА Мірабель, Франція/

FAREVA Mirabel, France.

Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди/

Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ру де Марса, Ріом 63963 Клермон-Ферран Седекс 9, Франція/

Route de Marsat, Riom 63963 Clermont-Ferrand Cedex 9, France.

Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нідерланди/

Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands.