

**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
(Листок-вкладыш)**

**Торговое наименование**

КАСПОЛИОФ

**Международное непатентованное название**

Каспофунгин

**Лекарственная форма, дозировка**

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 50 мг

**Фармакотерапевтическая группа**

Противогрибковое средство.

Код АТХ J02AX04

**Показания к применению**

Лечение инвазивного кандидоза у взрослых или детей.

Лечение инвазивного аспергиллеза у взрослых и детей с непереносимостью или рефрактерностью к терапии амфотерицином В, липидными комплексами амфотерицина В и/или итраконазолом. Рефрактерность определяется как прогрессирование инфекции или отсутствие улучшения после как минимум 7 дней приема предшествующих терапевтических доз эффективной противогрибковой терапии

Эмпирическая терапия при предполагаемой грибковой инфекции (такой как *Candida* или *Aspergillus*) у взрослых или детей с фебрильной нейтропенией.

**Перечень сведений, необходимых до начала применения*****Противопоказания***

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.

***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

В исследованиях *in vitro* установлено, что Касполиоф не является ингибитором ферментов системы цитохрома P450 (CYP). В клинических исследованиях установлено, что каспофунгин не является индуктором метаболизма других препаратов, опосредованного изоферментом CYP3A4. Каспофунгин не является

субстратом для Р-гликопротеина и представляет собой слабый субстрат для ферментов цитохрома Р450. Однако в фармакологических и клинических исследованиях было показано, что каспофунгин взаимодействует с другими лекарственными средствами (см. Ниже).

В двух клинических исследованиях, проводившихся с участием здоровых взрослых добровольцев, циклоспорин А (1 раз в дозе 4 мг/кг или 2 раза в дозе 3 мг/кг с интервалом 12 часов) повышал показатель АUC каспофунгина приблизительно на 35%. Такие повышения АUC возможно вызваны снижением накопления каспофунгина в печени. Каспофунгин не повышал уровень циклоспорина в плазме крови. При совместном применении каспофунгина и циклоспорина наблюдались временные повышения уровней АЛТ и АСТ в печени, в 3 или менее раз превышавшие верхнюю границу нормы, которые исчезали с прекращением приема лекарственных средств.

В ретроспективном исследовании, проводившемся в ходе маркетингового применения препарата, 40 пациентов получали каспофунгин и циклоспорин на протяжении от 1 до 290 дней (в среднем 17,5 дней); серьезные побочные реакции со стороны печени не наблюдались. В случае одновременного применения этих двух препаратов следует часто контролировать уровни печеночных ферментов.

Каспофунгин снижал минимальную концентрацию такролимуса на 26% у здоровых взрослых добровольцев. Пациентам, получающим эти два препарата, в обязательном порядке следует проводить стандартный мониторинг концентрации такролимуса в крови и надлежаще корректировать дозу такролимуса.

Клинические исследования с участием взрослых здоровых добровольцев показали, что фармакокинетика каспофунгина не изменяется в клинически значимой степени при применении итраконазола, амфотерицина В, микофенолата, нелфинавира или такролимуса. Каспофунгин не влияет на фармакокинетику амфотерицина В, итраконазола, рифампицина или микофенолата мофетила. Хотя данных по безопасности мало, предполагается что нет необходимости в специальных мерах предосторожности при одновременном применении каспофунгина с амфотерицином В, итраконазолом, нелфинавиром или микофенолата мофетилем.

Обратный эффект рифампицина наблюдается при совместном назначении рифампицина и каспофунгина с первого дня лечения: отмечалось преходящее увеличение концентрации и концентрации каспофунгина в плазме крови в первый день (увеличение АUC приблизительно на 60% и 170% -ное увеличение минимальной концентрации каспофунгина) Уровни каспофунгина постепенно снижались после повторного приема. После двухнедельного введения рифампицин оказывал ограниченное влияние на АUC, но минимальные уровни

были на 30% ниже, чем у взрослых субъектов, получавших только Каспофунгин. Механизм взаимодействия может быть обусловлен начальным ингибированием и последующей индукцией транспортных белков. Аналогичного эффекта можно ожидать и от других лекарственных средств, индуцирующих метаболические ферменты. Данные популяционных фармакокинетических исследований показывают, что одновременный прием каспофунгина с индукторами эфавиренц, невирапин, рифампицин, дексаметазон, фенитоин или карбамазепин может привести к снижению AUC каспофунгина. При одновременном применении индукторов метаболических ферментов у взрослых пациентов следует рассмотреть возможность увеличения суточной дозы каспофунгина до 70 мг после нагрузочной дозы 70 мг (см. Раздел 4.2).

Все исследования взаимодействий у взрослых людей, описанные выше, проводились с применением каспофунгина в суточной дозе 50 или 70 мг. Взаимодействие при применении каспофунгина в более высоких дозах с другими лекарственными средствами официально не изучались.

У детей результаты регрессионного анализа фармакокинетических данных указывают на то, что одновременное применение дексаметазона с каспофунгином может приводить к клинически значимому снижению минимальных концентраций каспофунгина. Этот факт может указывать на то, что у детей будут снижения концентраций при применении индукторов, как и у взрослых. Если детям (в возрасте от 12 месяцев до 17 лет) каспофунгин назначается одновременно с такими индукторами клиренса лекарственных средств, как рифампицин, эфавиренц, невирапин, фенитоин, дексаметазон или карбамазепин, следует рассмотреть вопрос о применении каспофунгина в суточной дозе 70 мг/м<sup>2</sup> (не превышая фактическую суточную дозу 70 мг).

### ***Необходимые меры предосторожности при применении***

Сообщалось о случаях анафилаксии в ходе применения каспофунгина. В этом случае следует прекратить прием каспофунгина и назначить соответствующее лечение. В этом случае прием каспофунгина следует прекратить и назначить соответствующее лечение. Имеются отдельные сообщения об аллергических реакциях, включающих сыпь, отек лица, ангионевротический отек, зуд, чувство жара и бронхоспазме, которые могут потребовать прекращения приема и/или назначения соответствующего лечения.

Ограниченные данные указывают на то, что каспофунгин не действует на менее распространенные дрожжевые грибки, не принадлежащие к роду *Candida*, и на плесневые грибки, не принадлежащие к грибам. Эффективность каспофунгина относительно этих патогенных грибков не установлена.

Одновременное применение каспофунгина с циклоспорином оценивалось у здоровых взрослых добровольцев и взрослых пациентов. У некоторых здоровых взрослых добровольцев, получивших 2 раза циклоспорин в дозе 3 мг/кг и каспофунгин, наблюдалось временное повышение уровней аланинтрансаминазы (АЛТ) и аспартаттрансаминазы (АСТ) в 3 или менее раза по сравнению с верхней границей нормы, которое исчезло после прекращения лечения. В ретроспективном исследовании, проводившемся в ходе маркетингового применения препарата, 40 пациентов получали каспофунгин и циклоспорин на протяжении от 1 до 290 дней (медиана 17,5 дней); серьезные побочные реакции со стороны печени не наблюдались. Эти данные указывают на то, что каспофунгин можно применять у пациентов, получающих циклоспорин, если потенциальные преимущества оправдывают потенциальный риск. В случае одновременного применения каспофунгина и циклоспорина следует часто контролировать уровни печеночных ферментов.

У взрослых пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью AUC увеличивается примерно на 20% и 75%. Уменьшение суточной дозы до 35 мг рекомендуется взрослым с умеренной печеночной недостаточностью. Нет клинического опыта у взрослых с тяжелой печеночной недостаточностью или у педиатрических пациентов с любой степенью печеночной недостаточности. Ожидается более высокая экспозиция, чем при умеренной печеночной недостаточности, и этим пациентам следует применять Каспофунгин с осторожностью (см. Разделы 4.2 и 5.2).

Изменения лабораторных показателей функции печени наблюдались у здоровых добровольцев, а также у пациентов взрослого и детского возраста, получавших лечение препаратом Касполиоф. Сообщалось о случаях клинически значимой дисфункции печени, гепатита и печеночной недостаточности у некоторых взрослых, и педиатрических пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями, которые получали несколько сопутствующих лекарств с каспофунгин; Причинно-следственная связь с каспофунгин не установлена. Пациенты, у которых во время терапии Каспофунгин развиваются отклонения в тестах функции печени, должны находиться под наблюдением с целью выявления признаков нарушения функции печени, в отношении таких пациентов следует оценивать необходимость продолжения терапии препаратом Каспофунгин.

Этот лекарственный препарат содержит сахарозу. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости фруктозы или недостаточностью сахаразы-изомальтазы не следует принимать это лекарственное средство (см. Раздел 2).

Случаи развития синдрома Стивенса-Джонсона (SJS) и токсического эпидермального некролиза (TEN) были зарегистрированы в ходе

пострегистрационного мониторинга применения каспофунгина. Препарат следует принимать с осторожностью у пациентов с аллергическими реакциями кожи в анамнезе (см. Раздел 4.8).

## **Рекомендации по применению**

### ***Режим дозирования***

Каспофунгин должен назначать врач с опытом лечения инвазивных грибковых инфекций.

#### ***Взрослые***

В первый день вводится разовая нагрузочная доза 70 мг, во второй и следующие дни лечения доза составляет 50 мг в сутки. Для пациентов с массой тела более 80 кг после первой нагрузочной дозы 70 мг рекомендовано в последующие дни вводить каспофунгин в дозе 70 мг/сут. Нет необходимости корректировать дозу в зависимости от пола или расы.

#### ***Детей (от 12 месяцев до 17 лет)***

Для детей (в возрасте от 12 месяцев до 17 лет) дозу следует рассчитывать с учетом площади поверхности тела пациента по формуле Мостеллера<sup>1</sup> (см. «приготовление раствора Касполиоф для внутривенным инфузий детям»).

При всех показаниях в первый день следует разово ввести нагрузочную дозу 70 мг/м<sup>2</sup> (не превышая фактическую дозу 70 мг в сутки); в последующие дни суточная доза составляет 50 мг/м<sup>2</sup> (не превышая фактическую дозу 70 мг в сутки). Если препарат в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> в сутки переносится хорошо пациентом, но не обеспечивает надлежащего клинического ответа, суточная доза может быть увеличена до 70 мг/м<sup>2</sup> ежедневно (не превышая фактическую суточную дозу 70 мг).

В клинических исследованиях с участием новорожденных и детей в возрасте до 12 месяцев безопасность и эффективность применения каспофунгина в достаточной степени не изучались. Рекомендовано с осторожностью проводить лечение в этой возрастной группе. Ограниченные данные свидетельствуют о возможности рассмотрения вопроса о применении каспофунгина в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> в сутки у новорожденных и детей в возрасте до 3 месяцев и в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> в сутки у детей в возрасте от 3 до 11 месяцев.

---

<sup>1</sup> Mosteller RD: Упрощенный расчет площади поверхности тела. *N Engl J Med* 1987 Oct 22; 317(17):1098 (письмо)

### *Продолжительность лечения*

Продолжительность эмпирической терапии зависит от клинического эффекта у пациента. Терапию следует продолжать до 72 часов после разрешения нейтропении (Абсолютное число нейтрофилов  $\geq 500$ ). При подтверждении у пациента грибковой инфекции, лечение следует проводить на протяжении не менее 14 дней; терапию следует продолжать не менее 7 дней после исчезновения нейтропении и клинических симптомов.

Продолжительность лечения инвазивного кандидоза определяется клиническим эффектом и микробиологической эффективностью. После улучшения состояния при признаках и симптомах инвазивного кандидоза, а также после негативного результата посева культуры, можно рассмотреть вопрос о переходе на лечение пероральной формой противогрибкового препарата. Как правило, противогрибковую терапию следует продолжать на протяжении не менее 14 суток после получения последнего положительного результата посева культуры.

Продолжительность лечения инвазивного аспергиллеза определяется в каждом конкретном случае и должна основываться на тяжести основного заболевания пациента, восстановлении после иммуносупрессии и клинической реакции. Как правило, лечение следует продолжать не менее 7 дней после исчезновения симптомов.

Информация о безопасности при продолжительности лечения более 4 недель ограничена. Однако имеющиеся данные позволяют предположить, что каспофунгин хорошо переносится и при более длительных курсах терапии (до 162 дней у взрослых пациентов и до 87 дней у детей).

### **Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

Сообщалось о реакциях гиперчувствительности (анафилаксии и симптомах, возможно, опосредованных гистамином).

Также у пациентов с инвазивным аспергиллезом сообщалось о легочном отеке, респираторном дистресс-синдроме у взрослых и рентгенологических инфильтратах.

### *Взрослые*

В клинических исследованиях 1865 взрослых пациентов получали каспофунгин разово или в многократных дозах: 564 пациента с фебрильной нейтропенией

(исследование эмпирической терапии), 382 пациента с инвазивным кандидозом, 228 пациентов с инвазивным аспергиллезом, 297 пациентов с локализованными инфекциями *Candida*, и 394 пациента участвовавших в Фазе 1 исследований. В исследовании эмпирической терапии пациенты получали химиотерапию по причине злокачественного заболевания или подвергались трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (включая 39 случаев аллогенной трансплантации). В исследованиях с участием пациентов с подтвержденной инфекцией, вызванной *Candida*, у большинства пациентов с инвазивной инфекцией были серьезные основные заболевания (например, гематологические или другие злокачественные опухоли, недавно перенесенное обширное оперативное вмешательство, ВИЧ), требующие применения многих сопутствующих препаратов. У пациентов несравнительного исследования *Aspergillus* часто были серьезные предрасполагающие состояния (например, трансплантация костного мозга или периферических стволовых клеток, гематологические злокачественные опухоли, солидные опухоли или трансплантация органов), требующие применения многих сопутствующих препаратов.

Во всех группах пациентов часто сообщалось о флебите как о местной побочной реакции в области инъекции. Другими местными реакциями были эритема, боль/болезненность, зуд, выделения и чувство жжения.

Сообщавшиеся клинические и лабораторные патологические изменения у всех взрослых пациентов (всего 1 780 пациентов), получавших лечение каспофунгином, были, как правило, легкой степени тяжести и редко требовали отмены препарата.

Сообщалось о следующих побочных реакциях с частотой: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ).

*Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы:* часто - снижение уровня гемоглобина, снижение уровня гематокрита, снижение количества лейкоцитов; нечасто - анемия, тромбоцитопения, коагулопатия, лейкопения, повышение количества эозинофилов, снижение количества тромбоцитов, повышение количества тромбоцитов, снижение количества лимфоцитов, повышение количества лейкоцитов, снижение количества нейтрофилов.

*Нарушения со стороны метаболизма и питания:* часто - гипокалиемия; нечасто - гипергидратация, гипомagneмия, анорексия, электролитный дисбаланс, гипергликемия, гипокальциемия, метаболический ацидоз.

*Нарушения психики:* нечасто - тревожность, дезориентация, бессонница.

*Нарушения со стороны нервной системы: часто* - головная боль; *нечасто* - головокружение, дисгевзия, парестезия, сонливость, тремор, гипестезия.

*Нарушения со стороны органов зрения: нечасто* - желтушность склер, нечеткость зрения, отек века, усиление слезоотделения.

*Нарушения со стороны сердца: нечасто* - сердцебиение, тахикардия, аритмия, фибрилляция предсердий, застойная сердечная недостаточность.

*Нарушения со стороны сосудистой системы: часто* - флебит; *нечасто* - тромбофлебит, приливы крови, чувство жара, гипертензия, гипотензия.

*Нарушения со стороны респираторного тракта, органов грудной клетки и средостения: часто* - диспноэ; *нечасто* - заложенность носа, боль в глотке и гортани, тахипноэ, бронхоспазм, кашель, пароксизмальная ночная одышка, гипоксия, хрипы, свистящее дыхание.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто* - тошнота, диарея, рвота; *нечасто* - абдоминальная боль, боль в верхней части живота, сухость во рту, диспепсия, ощущение дискомфорта в области желудка, вздутие живота, асцит, запор, дисфагия, метеоризм.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто* - повышение показателей функции печени (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы крови, конъюгированного билирубина, общего билирубина); *нечасто* - холестаз, гепатомегалия, гипербилирубинемия, желтуха, патологические изменения функции печени, гепатотоксичность, нарушение функции печени.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто* - сыпь, зуд, эритема, гипергидроз; *нечасто* - мультиформная эритема, макулярная сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, крапивница, аллергический дерматит, генерализованный зуд, эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, кореподобная сыпь, повреждения кожи.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто* - артралгия; *нечасто* - боль в спине, конечностях, костях, слабость в мышцах, миалгия.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто* - почечная недостаточность, острая почечная недостаточность.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто* - пирексия, озноб, зуд в месте инфузии; *нечасто* - боль, боль в месте установки катетера, усталость, чувство холода, чувство жара, эритема в месте инфузии, индурация в месте инфузии, боль в месте инфузии, отечность в месте инфузии, флебит в месте инъекции, периферические отеки, болезненность, ощущение дискомфорта в грудной клетке, боль в грудной клетке, отек лица, ощущение изменения температуры тела, индурация, экстравазация в месте инфузии, раздражение в

месте инфузии, флебит в месте инфузии, сыпь в месте инфузии, крапивница в месте инфузии, эритема в месте инъекции, отек в месте инъекции, боль в месте инъекции, отечность в месте инъекции, недомогание, отек.

*Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: часто* - снижение уровня калия в крови, снижение уровня белка в крови; *нечасто* - повышение уровня креатинина в крови, положительный тест мочи на эритроциты, снижение уровня общего белка, наличие белка в моче, удлинение протромбинового времени, сокращение протромбинового времени, снижение уровня натрия в крови, повышение уровня натрия в крови, снижение уровня кальция в крови, повышение уровня кальция в крови, снижение уровня хлорида в крови, повышение уровня глюкозы в крови, снижение уровня магния в крови, снижение уровня фосфора в крови, повышение уровня фосфора в крови, повышение уровня мочевины крови, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, снижение уровня бикарбоната в крови, повышение уровня хлорида в крови, повышение уровня калия в крови, повышение АД, снижение уровня мочевой кислоты в крови, наличие крови в моче, патологические шумы при дыхании, снижение уровня углекислого газа, повышение уровня иммунодепрессантов, повышение уровня международного нормализованного соотношения, цилиндры в моче, положительный тест мочи на лейкоциты, повышение рН мочи.

Также оценивалось применение каспофунгина в дозировке 150 мг в сутки (на протяжении до 51 дня) у 100 взрослых пациентов. В исследовании сравнивалось применение каспофунгина в суточной дозе 50 мг (после нагрузочной дозы 70 мг в 1-й день) и суточной дозе 150 мг для лечения инвазивного кандидоза. В этой группе пациентов безопасность каспофунгина в таких высоких дозах была, в общем, аналогичной таковой в группе пациентов, получавших каспофунгин в суточной дозе 50 мг. Количество пациентов с серьезными побочными реакциями, связанными с применением препарата, или с побочными реакциями, приводящими к отмене каспофунгина, было сопоставимым в двух группах лечения.

### *Дети*

Данные 5 клинических исследований, проводившихся с участием 171 ребенка, свидетельствуют о том, что общая частота возникновения клинических побочных реакций (26,3 %; 95 % ДИ -19,9; 33,6) не выше частоты, наблюдавшейся у взрослых, получавших лечение каспофунгином (43,1 %; 95 % ДИ -40,0; 46,2). Однако, профиль побочных реакций у детей, возможно, отличается от профиля у взрослых. Наиболее частыми клиническими реакциями, связанными с применением каспофунгина у детей, были пирексия (11,7 %), сыпь (4,7 %) и головная боль (2,9 %).

Сообщалось о следующих побочных реакциях с частотой: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ).

*Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы:* часто - повышение количества эозинофилов.

*Нарушения со стороны нервной системы:* часто - головная боль.

*Нарушения со стороны сердца:* часто - тахикардия.

*Нарушения со стороны сосудистой системы:* часто - приливы крови, гипотензия.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто - повышение уровня ферментов печени (АСТ, АЛТ).

*Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:* часто - сыпь, зуд.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* очень часто - лихорадка; часто - озноб, боль в месте установки катетера.

*Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:* часто - снижение уровня калия, гипомагниемия, повышение уровня глюкозы, снижение уровня фосфора, повышение уровня фосфора.

*Опыт постмаркетингового применения*

В постмаркетинговый период сообщалось о следующих побочных реакциях:

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

*Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:* токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* отечность и периферические отеки.

*Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:* гиперкальциемия, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы.

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов.**

## **Фармакологические свойства**

*Механизм действия*

Каспофунгина ацетат представляет собой полусинтетическое липопептидное соединение (эхинокандин), синтезируемое из продукта ферментации *Glarea Lozoyensis*. Каспофунгин ацетат ингибирует синтез бета (1,3)-D-глюкана, важного компонента клеточной стенки многих мицелиальных грибов и дрожжей. В клетках млекопитающих бета (1,3)-D-глюкан не присутствует.

Фунгицидная активность каспофунгина была продемонстрирована против дрожжевых грибов рода *Candida*.

Исследования *in vitro* и *in vivo* демонстрируют, что воздействие каспофунгина на *Aspergillus* приводит к лизису и гибели апикальных кончиков гиф и точек ветвлений, где происходит рост и деление клеток.

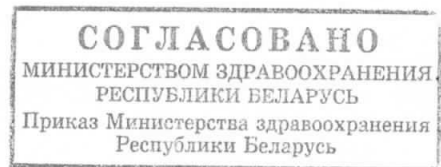
### Фармакодинамика

*In vitro* каспофунгин обладает активностью против различных патогенных грибов рода *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52] и *Aspergillus Candidus* [N = 3]). Каспофунгин также обладает активностью *in vitro* в отношении видов *Candida* (*Candida albicans* [N = 1032], *Candida dubliniensis* [N = 100], *Candida glabrata* [N = 151], *Candida guilliermondii* [N = 67], *Candida kefyr* [N = 62], *Candida krusei* [N = 147], *Candida lipolytica* [N = 20], *Candida lusitanae* [N = 80], *Candida parapsilosis* [N = 215], *Candida rugosa* [N = 1] и *Candida tropicalis* [N = 258]), включая изоляты с множественными транспортными мутациями устойчивости и изоляты с приобретенной или внутренней устойчивостью к флуконазолу, амфотерицину В и 5-флуцитозину.

Исследования на чувствительность проводились в соответствии с модифицированными методами-М38-А2 (для рода *Aspergillus*) и метода М27-А3 (для рода *Candida*) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI, ранее известный как Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам [НКЛС]).

Для дрожжевых грибов комитетом ЕКТЧАП (Европейский комитет по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам) были разработаны стандартизированные методики определения чувствительности. Контрольные точки *EUCAST* для каспофунгина еще не установлены из-за значительных межлабораторных различий в диапазонах МИК для каспофунгина. Вместо контрольных точек изоляты *Candida*, чувствительные к анидулафунгину, а также микафунгину, должны считаться чувствительными к каспофунгину. Точно так же изоляты *C. parapsilosis*, с промежуточной чувствительностью к анидулафунгину и микафунгину, могут считаться промежуточной чувствительностью к каспофунгину.

НД РБ  
9829 - 2023



#### *Механизм резистентности:*

У небольшого количества пациентов во время лечения были идентифицированы изоляты *Candida* со сниженной чувствительностью к каспофунгину (при использовании стандартизированных методик определения МИК, одобренных ИКЛС, сообщалось о МИК для каспофунгина > 2 мг/л (повышение МИК в 4-30 раз). Механизмом возникновения идентифицированной резистентности была мутация в FKS1/FKS2 (для *C. glabrata*) гене. Эти случаи были ассоциированы с плохими клиническими результатами.

В ходе клинического применения препарата обнаружена лекарственная устойчивость к каспофунгину *in vitro* и к видам *Aspergillus*. В ограниченном клиническом опыте наблюдалась устойчивость к каспофунгину у пациентов с инвазивным аспергиллезом. Механизм резистентности не установлен. Частота случаев лекарственной устойчивости различных клинических изолятов *Candida* и *Aspergillus* возникает редко. Резистентность к каспофунгину у *Candida* наблюдалась, но частота может отличаться в зависимости от вида или региона.

#### **Особые группы пациентов**

##### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) показатели площади под кривой (AUC) увеличивается примерно на 30%. Однако, нет необходимости в систематической коррекции дозы. Опыт лечения пациентов в возрасте 65 лет и старше ограничен (см. Раздел 5.2)

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Коррекция дозировки не требуется при почечной недостаточности.

##### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Нет необходимости в коррекции дозы для взрослых пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью). Для взрослых пациентов с нарушением функции печени умеренной степени тяжести (7 до 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуемая доза каспофунгина составляет 35 мг в сутки (что основано на фармакокинетических данных). В 1-й день следует применять нагрузочную дозу 70 мг. Нет клинического опыта у взрослых пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и у детей с любой степенью печеночной недостаточности (см. Раздел 4.4).

Совместное применение с индукторами ферментов метаболизма

Ограниченные данные позволяют предположить, что увеличение суточной дозы каспофунгина до 70 мг после нагрузочной дозы 70 мг следует рассматривать при одновременном назначении каспофунгина взрослым пациентам с некоторыми индукторами ферментов метаболизма. Если детям (в возрасте от 12 месяцев до 17 лет) каспофунгин назначается одновременно с такими индукторами ферментов метаболизма, следует рассмотреть вопрос о применении каспофунгина в дозе 70 мг/м<sup>2</sup> в сутки (не превышая фактическую суточную дозу 70 мг).

### **Способ применения**

После восстановления и разведения препарата, полученный раствор следует вводить в виде медленной внутривенной инфузии на протяжении более 1 часа. Смотреть инструкцию по растворению.

Касполиоф следует вводить один раз в день.

### **Инструкция по применению у взрослых**

#### ***Этап 1. Приготовление первичного раствора во флаконе***

Перед разведением холодный флакон с препаратом Касполиоф необходимо довести до комнатной температуры и в условиях соблюдения асептики добавить 10,5 мл воды для инъекций. Концентрация восстановленного препарата во флаконе составит 5,2 мг/мл.

Белый или почти белый порошок препарата Касполиоф должен полностью раствориться. Осторожно перемешайте до получения прозрачного раствора. Восстановленный раствор следует визуально проверять на наличие механических частиц или изменения цвета. Приготовленный таким образом первичный раствор можно хранить до 24 часов при 25 °С.

#### ***Этап 2. Приготовление конечного инфузионного раствора Касполиоф***

В качестве растворов для приготовления конечного раствора для инфузий используются: раствор натрия хлорида для инъекций или раствор Рингера с лактатом. Раствор для инфузий готовится в условиях асептики, путем асептического добавления соответствующего количества восстановленного

концентрата (как показано в таблице ниже) в инфузионный мешок или флакон емкостью 250 мл.

При медицинской необходимости можно использовать меньший объем инфузии, в 100 мл, для суточных доз 50 мг или 35 мг. Нельзя использовать мутный или содержащий осадок раствор.

### ПРИГОТОВЛЕНИЕ ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ

Доза*	Объем восстановленного препарата Касполиоф для добавления в емкость растворителем для в/в инфузии	Стандартное разведение (восстановленный препарат Касполиоф + 250 мл растворителя) концентрация конечного инфузионного раствора	Разведение в уменьшенном объеме (первичный раствор препарата Касполиоф + 100 мл растворителя) концентрация конечного инфузионного раствора
50 мг	10 мл	0.20 мг/мл	-
50 мг при уменьшенном объеме	10 мл	-	0.47 мг/мл
35 мг при нарушении функции печени умеренной степени тяжести (из 1 флакона 50 мг)	7 мл	0.14 мг/мл	-
35 мг при печеночной недостаточности средней степени (из 1 флакона 50 мг) при уменьшенном объеме	7 мл	-	0.34 мг/мл
70 мг (из двух флаконов по 50 мг)	14 мл	0.28 мг/мл	Не рекомендовано

\*во флакон с препаратом Касполиоф всегда добавляют 10,5 мл растворителя независимо от его дозы.

## Инструкции по применению у детей

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

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

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

***Приготовление инфузии 70 мг/м<sup>2</sup> для детей в возрасте > 3 месяцев (используя флакон по 70 мг)***

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

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

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

Перед разведением холодный флакон с препаратом Касполиоф необходимо довести до комнатной температуры.

В условиях соблюдения асептики добавляют 10,5 мл воды для инъекций. Приготовленный таким образом первичный раствор можно хранить до 24 часов при 25 °С. Концентрация препарата в флаконе составит 5,2 мг / мл.

Извлекают из флакона объем препарата, равный рассчитанной нагрузочной дозе (пункт 1). В асептических условиях переносят этот объем (мл) восстановленного препарата Касполиоф, в емкость для в/в инфузий, содержащую 250 мл 0,9%, 0,45% или 0,225% раствора хлорида натрия для инъекций или раствора Рингера с лактатом для инъекции. При необходимости объем добавленного растворителя может быть уменьшен так, чтобы итоговая концентрация препарата не превышала концентрацию 0,5 мг/мл. Готовый инфузионный раствор следует использовать в течении 24 часов при хранении при температуре не выше 25°С или в течение 48 часов при хранении в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С.

***Приготовление инфузии 50 мг/м<sup>2</sup> для детей в возрасте > 3 месяцев (используя флакон по 50 мг)***

Определяют необходимую для данного ребенка суточную поддерживающую дозу, которая будет использоваться педиатрическим пациентом, используя ППТ пациента (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 расчётной дозы для пациента.

Перед разведением холодный флакон с препаратом Касполиф необходимо довести до комнатной температуры.

В условиях соблюдения асептики добавляют 10,5 мл воды для инъекций. Приготовленный таким образом раствор можно хранить до 24 часов при 25 °С. Концентрация препарата в флаконе составит 5,2 мг/мл.

Извлекают из флакона объем препарата, равный расчетной нагрузочной дозе (Этап 1). В асептических условиях переносят этот объем (мл) восстановленного препарата Касполиф в емкость для в/в инфузий, содержащую 250 мл 0,9% или 0,225% раствора хлорида натрия для инъекций или раствора Рингера с лактатом для инъекций. В качестве альтернативы объем (мл) добавляемого растворителя препарата Касполиф 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 25 °С или в течение 48 часов при хранении в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С.

#### ***Примечания по приготовлению растворов:***

- a. Лиофилизированная масса белого или почти белого цвета растворяется полностью. Осторожно перемешайте до получения прозрачного раствора.
- b. Визуально проверьте восстановленный раствор на наличие механических частиц или изменения цвета, как в ходе восстановления, так и перед проведением инфузии. Не используйте мутный или содержащий осадок раствор.
- c. Лекарственная форма препарата Касполиф содержит полную заявленную дозу (50 мг) в 10 мл раствора, извлеченного из флакона.

#### **Применение в период беременности и кормления грудью**

##### ***Беременность***

Данные по применению препарата Касполифа беременным женщинам отсутствуют или ограничены. Каспофунгин не следует применять в период

НД РБ

9829 - 2023

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

беременности, кроме случаев крайней необходимости. В исследованиях на животных наблюдалось токсическое влияние на развитие и продемонстрировано, что каспофунгин проникает через плацентарный барьер.

#### *Кормление грудью*

Неизвестно, проникает ли каспофунгин в грудное молоко человека. Данные фармакодинамических/токсикологических исследований на животных свидетельствуют об экскреции каспофунгина с молоком. Женщины, получающие препарат каспофунгин, не должны кормить грудью.

#### *Фертильность*

В исследованиях, проводившихся на самках и самцах крыс, не наблюдалось влияния каспофунгина на фертильность. Нет клинических данных относительно каспофунгина, чтобы сделать выводы о влиянии на фертильность.

#### **Передозировка**

Сообщалось о неумышленном применении 400 мг каспофунгина в один день. В этом случае клинически важных побочных реакций не наблюдалось. Каспофунгин не выводится из организма при проведении диализа.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Исследования по влиянию на способность управлять автотранспортом и механизмами не проводились.

#### **Несовместимость**

Препарат нельзя смешивать с растворителями, содержащими глюкозу, поскольку Касполиоф не стабилен в растворах. При отсутствии исследований совместимости этот лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.

#### **Дополнительные сведения**

##### ***Состав лекарственного препарата***

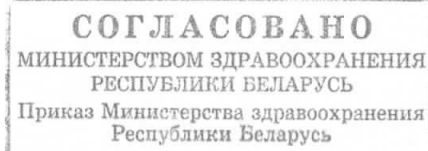
Состав на один флакон, в миллиграммах

*активное вещество* – 50 мг каспофунгина (в виде каспофунгина ацетата)\*

\* включая избыток 9% для обеспечения соответствующей дозировки активного вещества 50 мг (каспофунгин 54,60 мг (в виде каспофунгина ацетата 60,60 мг)  
*вспомогательные вещества*: сахараза 39,0 мг, маннитол 26,0 мг, уксусная кислота или раствора натрия гидроксид q.s. до pH 5,0 – 6,0.

НД РБ

9829 - 2023



**Описание внешнего вида, запаха, вкуса**

Лиофилизированная масса от белого до почти белого цвета.

**Форма выпуска и упаковка**

По 50 мг каспофунгина во флакон из бесцветного стекла тип I вместимостью 10 мл, укупоренном резиновой пробкой и уплотненной сверху алюминиевым колпачком с отрывающейся пластмассовой крышечкой. Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

**Срок хранения**

2 года.

Не применять по истечении срока годности!

**Условия хранения**

Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Сведения о производителе**

**К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л., Румыния**

075100, г. Отопень, ул. Ероилор, № 1А, Румыния

телефон: + 4021 3504640, факс: + 4021 3504641

электронная почта: [office@rompharm.ro](mailto:office@rompharm.ro)

**Держатель регистрационного удостоверения**

ООО Ромфарм Компани Грузия,

ул. Саакадзе, спуск №8, офис №7а, г. Тбилиси, Грузия

телефон: + 995 32 2 29 55 85, факс: + 995 577 477 901

электронная почта: [keti.kakabadze@gmail.com](mailto:keti.kakabadze@gmail.com)