

UA/19732/02/02
14.11.2022
БІР

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ

1. НАЙМЕНУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

КАСМІГ 50 мг порошок для приготування розчину для інфузій
КАСМІГ 70 мг порошок для приготування розчину для інфузій

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожен флакон містить 50 мг каспофунгіну (у вигляді ацетату).
Кожен флакон містить 70 мг каспофунгіну (у вигляді ацетату).

Після розведення в 10,5 мл води для ін'єкцій 1 мл концентрату розчину містить 5,2 мг або 7,2 мг каспофунгіну.

Повний список допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Порошок для приготування розчину для інфузій.
Ліофілізований порошок від білого до майже білого кольору.

4. КЛІНІЧНІ ДАНІ

4.1 Показання до застосування

- Лікування інвазивного кандидозу в дорослих та дітей.
- Лікування інвазивного аспергільозу в дорослих та дітей при рефрактерності або непереносимості 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 (таких як *Candida* або *Aspergillus*) у дорослих та дітей з фебрильною нейтропенією.

4.2 Дозування та спосіб застосування

Лікування каспофунгіном повинен призначати лікар, який має досвід лікування інвазивних грибкових інфекцій.

Дозування

Дорослі пацієнти

У перший день слід ввести разову накопичувальну дозу 70 мг з подальшим щоденним введенням по 50 мг. Пацієнтам із масою тіла понад 80 кг після введення початкової накопичувальної дози 70 мг рекомендовано застосовувати каспофунгін у дозі 70 мг на добу. (див. розділ 5.2). Корекція дози залежно від статі та раси не потрібна (див. розділ 5.2).

Діти (від 12 місяців до 17 років)

Для дітей (віком від 12 місяців до 17 років) дозування залежить від площі поверхні тіла пацієнта. (див. Інструкції щодо застосування у дітей, формула Мостеллера^а). Для всіх

^а Мостеллер Р.Д., Спрощений розрахунок площі поверхні тіла, A Engl Med, 22.10.1987, 317 (17): 1098 (лист)

показань: у перший день разова накопичувальна доза становить 70 мг/м² (не перевищувати фактичну дозу 70 мг) з подальшим введенням препарату в дозі 50 мг/м² на добу (не перевищувати фактичну дозу 70 мг). Якщо доза 50 мг/м² на добу переноситься добре, але не спостерігається достатньої клінічної відповіді, то добову дозу можна збільшити до 70 мг/м² (не перевищувати фактичну добову дозу 70 мг).

Безпека та ефективність 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/м² на добу та для лікування дітей (віком від 3 до 11 місяців) у дозі 50 мг/м² на добу. (див. розділ 5.2).

Тривалість лікування

Тривалість емпіричної терапії залежить від клінічної відповіді пацієнта. Лікування слід продовжувати протягом періоду до 72 годин після зникнення нейтропенії (абсолютна кількість нейтрофілів ≥ 500). Пацієнтів із виявленою грибовою інфекцією 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 протигрибової терапії. Загалом протигрибову терапію слід продовжувати принаймні 14 днів після останнього позитивного результату аналізу культури.

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

Інформація про безпеку застосування 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 літнього віку (65 років і старше) 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. (див. розділ 5.2).

Порушення функції нирок

Немає необхідності у коригуванні дози препарату. (див. розділ 5.2).

Порушення функції 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 каспофунгін у дозі 35 мг на добу, беручи до уваги дані фармакокінетики. У перший день слід застосовувати початкову накопичувальну 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 4.4).

Одночасне застосування з індукторами ферментів метаболізму

На підставі обмежених даних слід розглянути можливість збільшення добової дози до 70 мг капсофунгіну після накопичувальної дози 70 мг при одночасному застосуванні капсофунгіну дорослим пацієнтам із певними індукторами ферментів метаболізму (див. розділ 4.5). Коли капсофунгін призначають дітям (віком від 12 місяців до 17 років) одночасно з індукторами ферментів метаболізму (див. розділ 4.5), слід застосувати одну дозу капсофунгіну 70 мг/м² (не можна перевищувати фактичну добову дозу 70 мг).

Спосіб введення

Після відновлення та розведення розчин слід вводити шляхом повільної внутрішньовенної інфузії приблизно протягом 1 години. Інструкції з відновлення див. розділ 6.6.

Доступні два види флаконів на 70мг і на 50мг.

Капсофунгін слід вводити у вигляді одноразової щоденної інфузії.

4.3 Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату, зазначених у розділі 6.1.

4.4 Особливі умови та застереження щодо застосування

Під час введення капсофунгіну повідомлялося про випадки анафілаксії. При її появі введення капсофунгіну 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 капсофунгін неефективний проти дріжджових грибів, що не належать до роду *Candida*, та пліснявих грибів, що не належать до роду *Aspergillus*. Ефективність капсофунгіну проти цих грибкових патогенів не доведена.

Одночасне застосування капсофунгіну 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 капсофунгіну, спостерігали транзиторне підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ) до рівня, який підвищував верхню межу норми (ВМН) у 3 або менше разів. Таке підвищення зникало після перевищував верхню межу норми (ВМН) у 3 або менше разів. Таке підвищення зникало після припинення прийому ліків. У ретроспективному дослідженні 40 пацієнтів отримували капсофунгін 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 капсофунгін можна вводити пацієнтам, які приймають циклоспорин, якщо потенційна користь переважає над потенційним ризиком. Слід контролювати показники активності ферментів печінки, якщо капсофунгін 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 35мг при призначенні препарату дорослим пацієнтам із помірними порушеннями функції печінки. Немає клінічного досвіду застосування дорослим 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 капсофунгін слід призначати з обережністю цим пацієнтам (див. розділи 4.2 і 5.2).

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

Випадки синдрому Стівенса-Джонсона (SJS) та токсичного епідермального некролізу (TEN) спостерігались у постмаркетинговий період після застосування капсофунгину. Слід призначати з обережністю пацієнтам з алергічними реакціями з боку шкіри в анамнезі (див. розділ 4.8).

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії

Дослідження *in vitro* свідчать, що капсофунгін не є інгібітором будь-якого ферменту системи цитохрому P450 (CYP). У клінічних дослідженнях капсофунгін не індукував CYP3A4-метаболізм інших речовин. Капсофунгін не є субстратом для ферментів Р-глікопротеїну і є поганим субстратом для ферментів цитохрому P450. Проте фармакологічні та клінічні дослідження показали взаємодію капсофунгину з іншими лікарськими засобами (див. нижче). 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) капсофунгину приблизно на 35%. Це можливо, пов'язано зі зниженням поглинання капсофунгину печінкою. Капсофунгін не підвищував рівень циклоспорину в плазмі крові. При одночасному застосуванні капсофунгину з циклоспорином спостерігалось тимчасове підвищення активності печінкових трансаміназ (АЛТ та АСТ) (в 3 або менше разів порівняно з верхньою межею норми), яке зникало після припинення прийому препарату. У ретроспективному дослідженні 40 пацієнтів отримували капсофунгін та циклоспорин у післяреєстраційний період протягом 1-290 днів (середня тривалість - 17,5 дня); серйозних побічних реакцій з боку печінки не спостерігалось (див. розділ 4.4). Слід системно контролювати показники активності ферментів печінки, якщо обидва лікарські засоби застосовуються одночасно.

Капсофунгін 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.

Клінічні дослідження за участю здорових дорослих добровольців показали, що ітраконазол, амфотерицин В, мікофенолати, нелфінавір або такролімус не впливають клінічно суттєво на фармакокінетику капсофунгину. Капсофунгін не впливав на фармакокінетику амфотерицину В, ітраконазолу, рифампіцину або мікофенолату мофетилу. Хоча даних щодо безпечності недостатньо, немає спеціальних застережень щодо одночасного застосування капсофунгину та амфотерицину В, ітраконазолу, нелфінавіру або мікофенолату мофетилу.

Рифампіцин спричиняв збільшення AUC на 60% та збільшення мінімальної концентрації капсофунгину на 170% в перший день супутнього введення, коли обидва препарати застосовували здоровим дорослим добровольцям. Мінімальні рівні капсофунгину 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 початковим інгібуванням 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 каспофунгину та індукторів ефавіренцу, невірапіну, рифампіцину, дексаметазону, фенітоїну або карбамазепіну може призводити до зменшення AUC каспофунгину. При одночасному призначенні індукторів метаболізму ферментів слід розглянути питання про збільшення добової дози каспофунгін до 70 мг після призначення накопичувальної дози 70 мг для дорослих пацієнтів (див. розділ 4.2).

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

У дітей результати регресійного аналізу даних фармакокінетики вказують на те, що одночасне призначення дексаметазону та каспофунгину може призводити до клінічно значущого зменшення мінімальних концентрацій каспофунгину. 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) каспофунгін та таких індукторів кліренсу препарату, як рифампіцин, ефавіренц, невірапін, фенітоїн, дексаметазон або карбамазепін, слід розглянути питання про збільшення дози каспофунгину до 70 мг/м² на добу (не перевищуючи добову дозу 70 мг).

4.6 Фертильність, вагітність і лактація

Вагітність

Дані щодо застосування каспофунгину вагітними жінками відсутні або обмежені. Каспофунгін не слід застосовувати під час вагітності, окрім випадків крайньої необхідності. Дослідження на тваринах показали токсичність для розвитку (див. розділ 5.3). У дослідженнях на тваринах показано, що каспофунгін проникає крізь плацентарний бар'єр.

Грудне вигодовування

Невідомо, чи проникає препарат у грудне молоко у жінок. Наявні фармакодинамічні/токсикологічні дані на тваринах показали виділення каспофунгину в грудне молоко. Жінкам, які приймають каспофунгін, не можна годувати груддю.

Фертильність

Каспофунгін не впливав на фертильність у дослідженнях, проведених на самцях і самках щурів (див. розділ 5.3). Немає клінічних даних щодо каспофунгину для оцінки його впливу на фертильність.

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами

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

4.8 Побічні реакції

Повідомлялося про реакції підвищеної чутливості (анафілаксію та побічні реакції, медіатором яких, можливо, виступає гістамін) (див. розділ 4.4).

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

Дорослі пацієнти

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

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

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

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

Під час клінічних досліджень та/або під час постмаркетингового застосування продукту повідомлялося про такі побічні реакції:

Клас системи органів	Часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Невідомо (не можна оцінити на підставі наявних даних)
З боку системи крові та лімфатичної системи	зниження рівня гемоглобіну, зменшення гематокриту, зменшення кількості лейкоцитів	анемія, тромбоцитопенія, коагулопатія, лейкопенія, збільшення кількості еозинофілів, зменшення кількості тромбоцитів, збільшення кількості тромбоцитів, зменшення кількості лімфоцитів, збільшення кількості лейкоцитів, зменшення кількості нейтрофілів	
З боку метаболізму та харчування	гіпокаліємія	затримка рідини, гіпомагніємія, анорексія, електролітний дисбаланс, гіперглікемія, гіпокальціємія, метаболічний ацидоз	
З боку психіки		тривожність, дезорієнтація, безсоння	

З боку нервової системи	головний біль	запаморочення, дисгевзія, парестезії, сонливість, тремор, гіпестезія	
З боку органів зору		жовтушність склер, нечіткість зору, набряк повік, посилене слъзовиділення	
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 гепатобіліарної системи	підвищення показників функції печінки (аланінаміно-трансферази, аспартатаміно-трансферази, лужної фосфатази крові, зв'язаного білірубину, білірубину 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 4.4)
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, болочість, 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 рН сечі	
--	--	--	--

Застосування капсафунгіну в дозі 150 мг на добу (протягом періоду до 51 дня) оцінювали у 100 дорослих пацієнтів (див. розділ 5.1). У цьому дослідженні порівнювали застосування капсофунгіну в дозі 50 мг на добу (після введення накопичувальної дози 70 мг у перший день) та 150 мг на добу при лікуванні інвазивного кандидозу. У цій групі пацієнтів безпека застосування капсофунгіну у вищій дозі була в цілому подібною до безпеки при застосуванні препарату в дозі 50 мг на добу. Кількість пацієнтів із серйозними побічними реакціями, пов'язаними із застосуванням препарату, або реакціями, що призводили до відміни капсофунгіну, була подібною у двох групах лікування.

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 %).

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

Повідомлялося про такі побічні реакції:

<i>Клас системи органів</i>	<i>Дуже часто ($\geq 1/10$)</i>	<i>Часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$)</i>
<i>З боку системи крові та лімфатичної системи</i>		збільшення кількості еозинофілів
<i>З боку нервової системи</i>		головний біль
<i>З боку серця</i>		тахікардія
<i>З боку судинної системи</i>		припливи крові до обличчя, артеріальна гіпотензія
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>		підвищення рівнів ферментів печінки (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази) (АЛТ, АСТ)
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>		висипання, свербіж
<i>Загальний стан та порушення, пов'язані зі способом застосування препарату</i>	гарячка	озноб, біль у місці введення катетера
<i>Обстеження</i>		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.

Національне агентство з лікарських засобів
Просп. Месоґіон, 284,
155 62, Холарґос, Афіни
Тел.: + 30 21 32040380/337
Факс: + 30 21 06549585
Веб-сайт: <http://www.eof.gr>

4.9 Передозування

Повідомлялося про випадкове призначення каспофунґіну в дозі 400 мг за 1 добу. Ці випадки не викликали клінічно значущих побічних реакцій. Каспофунґін не виводиться при діалізі.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1. Фармакодинаміка

Фармакотерапевтична група: протигрибкові засоби для системного застосування, код АТС: J02AX04.

Механізм дії

Каспофунґіну ацетат являє собою напівсинтетичну ліпopeптидну сполуку (ехінокандин), синтезовану з продукту ферментації *Glarea lozoyensis*. Каспофунґіну 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 каспофунґіну була продемонстрована проти дріжджів *Candida*. Дослідження *in vitro* та *in vivo* демонструють, що експозиція *Aspergillus* до каспофунґіну призводить до лізису та смерті верхніх кінців та точок розгалуження гіфів, де відбувається ріст та розподіл клітин.

Фармакодинамічні ефекти

Каспофунґін *in vitro* демонструє активність проти штамів *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52] та *Aspergillus candidus* [N = 3]). Каспофунґін *in vitro* також є активним проти штамів *Candida* (*Candida albicans* [N = 1032], *Candida dubliniensis* [N = 100], *Candida glabrata* [N = 151], *Candida guilliermondii* [N = 67], *Candida kefyr* [N = 62], *Candida krusei* [A = 147], *Candida lipolytica* [N = 20], *Candida lusitanae* [N = 80], *Candida parapsilosis* [N = 215], *Candida rugosa* [N = 1] та *Candida tropicalis* [N = 258]), включаючи ізоляти з множинними транспортними мутаціями та ізоляти з набутою внутрішньою резистентністю до флуконазолу, амфотерицину В та 5-флуцитозину. Випробування на чутливість проводили відповідно до модифікації обох методів Інституту клінічних і лабораторних стандартів (CLSI, офіційно відомий як Національний комітет з клінічних лабораторних стандартів (NCCLS), метод M38-A2 (для штамів *Aspergillus*) і метод M27-A3 (для штамів *Candida*).

Стандартизовані методи тестування чутливості для дріжджів були встановлені EUCAST. Межі чутливості для каспофунґіну ще не встановлені EUCAST через значні міжлабораторні відмінності в діапазоні МІК для цієї діючої речовини. Замість порогів чутливості ізоляти *Candida* чутливі до анідулафунґіну, а також мікафунґіну, слід вважати чутливими до каспофунґіну. Подібним чином, ізольовані *C. parapsilosis* проміжні продукти анідулафунґіну та мікафунґіну можна вважати проміжними продуктами каспофунґіну.

Механізм витривалості

Ізоляти *Candida* зі зниженою чутливістю до каспофунгіну були виявлені у невеликої кількості пацієнтів під час лікування (значення МІК для каспофунгіну >2 мг/л (підвищення МІК у 4-30 разів) було зареєстровано за допомогою стандартних методів скринінгу МІК, затверджених Інститутом клінічних і лабораторних стандартів CLSI). Виявленим механізмом резистентності є FKS1 та/або FKS2 (для *C. Glabrata*) генні мутації. Ці випадки були пов'язані з поганими клінічними результатами.

Розвиток резистентності до каспофунгіну *in vitro* було виявлено у штамів *Aspergillus*. На основі обмеженого клінічного досвіду резистентність до каспофунгіну спостерігалася у пацієнтів з інвазивним аспергільозом. Механізм резистентності не встановлений. Випадки резистентності до каспофунгіну різних клінічних штамів *Aspergillus* зустрічаються рідко. Стійкість до каспофунгіну спостерігалася у *Candida*, але частота може відрізнятися залежно від виду або регіон.

Клінічна ефективність і безпека

Інвазивний кандидоз у дорослих пацієнтів: Двісті тридцять дев'ять пацієнтів ввійшли до початкового дослідження порівняння каспофунгіну та амфотерицину В для лікування інвазивного кандидозу. У двадцяти чотирьох пацієнтів спостерігалася нейтропенія. Найчастішим діагнозом були інфекції крові (кандидемія) (77 %, n=186) та кандидозний перитоніт (8 %, n=19). Пацієнти з кандидозним ендокардитом, остеомієлітом або менінгітом були виключені з дослідження. Каспофунгін 50 мг призначали щодня після накопичувальної дози 70 мг, а амфотерицин В призначали у дозі 0,6–0,7 мг/кг/добу пацієнтам, у яких не було нейтропенії, або 0,7–1,0 мг/кг/добу пацієнтам з нейтропенією. Середня тривалість внутрішньовенної терапії становила 11,9 дня з діапазоном від 1 до 28 днів. Для позитивної відповіді необхідно було зникнення симптомів і мікробіологічне очищення від інфекції *Candida*. Двісті двадцять чотири пацієнти були включені в первинний аналіз ефективності (аналіз МІТТ) результату наприкінці дослідження при внутрішньовенній (в/в) терапії. Показники позитивного результату при лікуванні інвазивного кандидозу можна було порівняти для каспофунгіну (73% [80] /109) та амфотерицину В (62 % [71/115]) [% різниця 120,7 (95,6 % ДІ -0,7, 26,0)]. Серед пацієнтів із кандидемією показники позитивної відповіді наприкінці дослідження при внутрішньовенній (в/в) терапії можна було порівняти для каспофунгіну (72% [66/92]) та амфотерицину В (63% [59/94]) під час первинного аналізу ефективності (аналіз МІТТ) [% різниця 10,0 (95,0 % ДІ -4,5, 24,5)]. Є обмежені дані щодо пацієнтів з інфекцією негематогенних локалізацій. Частота позитивного результату у пацієнтів з нейтропенією становила 7/14 (50 %) у групі каспофунгіну та 4/10 (40 %) у групі амфотерицину В. Ці обмежені дані підтверджуються результатами досліджуваного лікування.

У другому дослідженні пацієнти з інвазивним кандидозом отримували добову дозу каспофунгіну 50 мг/добу (після накопичувальної дози 70 мг у перший день) або каспофунгіну 150 мг/добу (див. розділ 4.8). У цьому дослідженні дозу каспофунгіну вводили з 2-годинним інтервалом (замість стандартного одногодинного введення). Дослідження виключало пацієнтів із підозрою на кандидозний ендокардит, менінгіт або остеомієліт. Оскільки це було дослідження основного лікування, пацієнти, які були стійкі до попередніх протигрибкових засобів, також були виключені. Кількість пацієнтів з нейтропенією, залучених до цього дослідження, також була обмеженою (8,0%). Ефективність була другорядною метою цього дослідження. Пацієнти, які відповідали критеріям включення та отримали одну або кілька доз досліджуваного препарату каспофунгіну, були включені в аналіз ефективності. Загальна частота позитивної відповіді наприкінці лікування каспофунгіном була подібною у 2 групах лікування: 72 % (73/102) і 78 % (74/95) для груп лікування каспофунгіном 50 мг і 150 мг відповідно (різниця 6,3 % [95 % ДІ -5,9, 18,4]).

Інвазивний аспергільоз у дорослих пацієнтів: шістдесят дев'ять дорослих пацієнтів (віком 18-80 років) з інвазивним аспергільозом були залучені до відкритого непорівняльного

дослідження для оцінки безпеки, переносимості та ефективності каспофунгіну. Пацієнти повинні були бути або стійкими (прогресування захворювання або відсутність покращення за допомогою інших протигрибкових препаратів, які застосовувалися протягом щонайменше 7 днів) (84% пацієнтів, які поступили на лікування), або непереносимості (16% пацієнтів, які поступили) до інших встановлених протигрибкових препаратів. Багато пацієнтів мали супутні захворювання (гематологічні злоякісні пухлини [N = 24], аlogenну трансплантацію кісткового мозку або трансплантацію стовбурових клітин [N = 18], трансплантацію органів [N = 8], солідну пухлину [N = 3] або інші захворювання [N = 10]). Використовувалися суворі визначення відповідно до критеріїв дослідницької групи грибкових інфекцій, діагностики інвазивного аспергільозу та результату лікування (для оцінки сприятливої відповіді було необхідне клінічно значуще покращення рентгенограм, а також ознак і симптомів). Середня тривалість лікування становила 33,7 дня з діапазоном від 1 до 162 днів. Незалежна група експертів виявила, що 41% (26/63) пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу каспофунгіну, мали сприятливу відповідь. 3 пацієнтів, які отримували більше 7 днів лікування каспофунгіном 50 % (26/52) продемонстрували сприятливу відповідь. Найбільш сприятливий рівень відповіді для пацієнтів, які були або стійкими, або не переносили попереднє лікування, становив 36% (19/53) і 70% (7/10) відповідно. Хоча дози попередньої протигрибкової терапії у 5 пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, були нижчими, ніж дози, які часто призначали для лікування інвазивного аспергільозу, швидкість сприятливої відповіді під час терапії каспофунгіном у цих пацієнтів була подібною до такої в інших пацієнтів, які були резистентними (2/5 проти 17/48 відповідно). Рівень відповіді серед пацієнтів із захворюваннями легенів і позалегеновими захворюваннями становив 47% (21/45) і 28% (5/18) відповідно. Серед пацієнтів із позалегеновими захворюваннями 2 з 8 пацієнтів, які мали певне, ймовірне або можливе ураження центральної нервової системи (ЦНС), показали сприятливу відповідь.

Емпіричне лікування дорослих пацієнтів з лихоманкою та нейтропенією. Загалом 1111 пацієнтів зі стійкою лихоманкою та нейтропенією були включені до клінічного дослідження та отримували каспофунгін у дозі 50 мг на день після накопичувальної дози 70 мг або ліпосомальний амфотерицин у дозі 3,0 мг/кг/день. Відповідні пацієнти отримували хіміотерапію з приводу злоякісних новоутворень або мали трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин і мали нейтропенію (<500 клітин/мм³ протягом 96 годин) і лихоманку (>38,0 C), які не відповідали на парентеральне антибактеріальне лікування протягом >96 годин. Пацієнти мали отримувати лікування протягом 72 годин після зникнення нейтропенії з максимальною тривалістю 28 днів. Однак пацієнти з діагнозом грибкової інфекції можуть лікуватися довше. Якщо препарат переносився добре, але у пацієнта лихоманка зберігалася, а клінічний стан погіршився після 5 днів лікування, дозу досліджуваного препарату можна було збільшити до 70 мг/добу каспофунгіну (13,3% пацієнтів лікування) або до 5,0 мг/кг /день ліпосомального амфотерицину В (14,3% пацієнтів лікування). 1095 пацієнтів були включені в первинний аналіз ефективності модифікованого наміру лікування (MITT) щодо загальної сприятливої відповіді. Каспофунгін (33,9 %) мав таку саму ефективність, як і ліпосомальний амфотерицин В (33,7 %) [% різниця 0,2 (95,2 % 0-5,6, 6,0)]. Загальна сприятлива відповідь вимагала відповідності одному з 5 критеріїв: (1) успішне лікування основної грибкової інфекції (каспофунгін 51,9% [14/27], ліпосомальний амфотерицин В 25,9% [7/27]), (2) відсутність нових грибкових інфекцій під час досліджуваного лікування або протягом 7 днів після завершення лікування (каспофунгін 94,8% [527/556], ліпосомальний амфотерицин В 95,5% [515/539]), (3) виживання протягом 7 днів після завершення досліджуваного лікування (каспофунгін 92,6% [515/556], ліпосомальний амфотерицин В 89,2% [48/539]), (4) відсутність припинення прийому досліджуваного препарату через токсичність, пов'язану з препаратом, або недостатню ефективність (каспофунгін 89,7% [499/556], ліпосомальний амфотерицин В 85,5 % [461/539]) та (5) зниження температури протягом періоду з нейтропенією (каспофунгін 41,2 % [229/556], ліпосомальний амфотерицин В 41,4 % [223/539]). Діапазон відповіді на каспофунгін та ліпосомальний амфотерицин В для базової лінії грибкових інфекцій,

викликаних штамми *Aspergillus* становили відповідно 41,7 % (5/12) і 8,3 % (1/12), а штамми *Candida* — 66,7 % (8/12) і 41,7 % (5/12). У пацієнтів у групі каспофунгіну виникали нові інфекції, викликані такими незвичайними дріжджами та грибами: штам *Trichosporon* (1), штам *Fusarium* (1), штам *Mucor* (1) і штам *Rhizopus* (1).

Діти

Безпека та ефективність каспофунгіну оцінювали у дітей віком від 3 місяців до 17 років у двох перспективних багатоцентрових клінічних дослідженнях. Схема дослідження, діагностичні критерії та критерії оцінки ефективності були подібні до таких у відповідних дослідженнях за участю дорослих пацієнтів (див. розділ 5.1).

Перше дослідження, яке охоплювало 82 пацієнтів віком від 2 до 17 років, було рандомізованим подвійним сліпим порівняльним дослідженням каспофунгіну (50 мг/м² (в/в) внутрішньовенно один раз на добу після накопичувальної дози 70 мг/м² у перший день (без перевищення 70 мг на добу) з ліпосомальним амфотерицином В (3 мг/кг (в/в) внутрішньовенно на добу) у співвідношенні 2:1 (56 на каспофунгін, 26 на ліпосомальний амфотерицин В) у якості емпіричної терапії у дітей зі стійкою лихоманкою та нейтропенією. Загальна кількість успіху в аналізі МІТТ результатів з поправкою на стратифікацію ризику були такими: 46,6% (26/56) для каспофунгіну та 32,2% (8/25) для ліпосомального амфотерицину В.

Друге дослідження було проспективним відкритим непорівняльним дослідженням, у якому оцінювали безпеку та ефективність каспофунгіну у дітей (віком від 6 місяців до 17 років) з інвазивним кандидозом, кандидозом стравоходу та інвазивним аспергільозом (як рятувальна терапія). Було зареєстровано сорок дев'ять пацієнтів, які отримували каспофунгін у дозі 50 мг/м² (в/в) внутрішньовенно один раз на добу після накопичувальної дози 70 мг/м² у перший день (не перевищувати 70 мг на добу), з яких 48 були включені в аналіз МІТТ. З них 37 мали інвазивний кандидоз, 10 – інвазивний аспергільоз, 1 пацієнт – кандидоз стравоходу. Частота сприятливої відповіді за показаннями наприкінці лікування каспофунгіном була наступною за аналізом МІТТ: 81% (30/37) при інвазивному кандидозі, 50% (5/10) при інвазивному аспергільозі та 100% (1/1) при кандидоз стравоходу.

5.1 Фармакокінетичні властивості

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.

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 Р-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 каспофунгін у 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.

Приблизно 75 % від введеної радіоактивної дози визначалося протягом 27 днів: 41 % – у сечі та 34 % – у калі. Спостерігається незначне виведення або біотрансформація каспофунгін протягом перших 30 годин після застосування препарату. Виведення відбувається повільно, з кінцевим періодом напіввиведення радіоактивної дози від 12 до 15 днів. Незначна кількість каспофунгін виводиться із сечею у незміненому вигляді (приблизно 1,4 % дози).

Каспофунгін виявляє помірну нелінійну фармакокінетику зі зростанням кумуляції при збільшенні дози, а також дозозалежність на час встановлення рівноважного стану при застосуванні повторних доз.

Окремі групи пацієнтів

Зростання експозиції каспофунгін 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 (див. нижче).

Маса тіла. При аналізі фармакокінетики дорослих пацієнтів із кандидозом було встановлено, що фармакокінетика каспофунгін 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 (див. розділ 4.2).

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 (див. розділ 4.2).

Порушення функції нирок. У клінічному дослідженні при застосуванні разової дози 70 мг фармакокінетика каспофунгін 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 каспофунгін у дозах 50 мг на добу, не спостерігали значущого впливу на концентрації каспофунгіну при легких та прогресуючих порушеннях функції нирок. Немає необхідності у коригуванні дози пацієнтам із порушеннями функції нирок. Каспофунгін не виводиться при проведенні діалізу, тому немає потреби у введенні додаткових доз після гемодіалізу.

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

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

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

Діти

У підлітків (12–17 років), які отримували каспофунгін у дозі 50 мг/м² на добу (максимальна доза – 70 мг на добу), значення AUC₀₋₂₄ 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/м² на добу (максимальна доза – 70 мг на добу), значення AUC₀₋₂₄ у плазмі крові після багатократного застосування препарату були зіставними зі значеннями, що спостерігаються у дорослих при застосуванні каспофунгіну в дозі 50 мг на добу.

У дітей молодшого віку (віком 12–23 місяці), які отримували каспофунгін у дозі 50 мг/м² на добу (максимальна доза – 70 мг на добу), значення AUC₀₋₂₄ 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/м² на добу.

Загалом доступні дані щодо фармакокінетики, ефективності та безпеки для пацієнтів віком від 3 до 10 місяців обмежені. Фармакокінетичні дані 10-місячної дитини, яка отримувала дозу 50 мг/м² щодня, продемонстрували AUC₀₋₂₄ у тому ж діапазоні, що й у дітей старшого віку та дорослих при дозах 50 мг/м² та 50 мг відповідно, тоді як у 6-місячної дитини, яка отримала дозу 50 мг/м², значення AUC₀₋₂₄ було дещо вищим.

У новонароджених та немовлят (віком < 3 місяців), яким призначали каспофунгін у дозі 25 мг/м² на добу (середня добова доза – 2,1 мг/кг), максимальна ($C_{1 год}$) та мінімальна ($C_{24 год}$) концентрації каспофунгіну після застосування багатократних доз були 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 спостерігалась 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. Потрібно підкреслити, що ефективність та безпечність застосування каспофунгіну новонародженим та немовлятам віком до 3 місяців вивчені недостатньо.

5.3 Доклінічні дані для безпеки

Дослідження токсичності повторних доз у щурів і мавп, які отримували дози до 7-8 мг/кг внутрішньовенно, показали реакції в місці ін'єкції у щурів і мавп, докази виділення гістаміну у щурів і певні побічні реакції, виявлені в печінці мавп. Дослідження токсичності розвитку у щурів показали, що каспофунгін спричиняє зниження маси тіла плода та збільшення частоти неповного окостеніння хребців, грудини та кісток черепа при дозах 5мг/кг, що було пов'язано з несприятливою реакцією матері, такими як ознаки виділення гістаміну у вагітних щурів. Також повідомлялося про збільшення захворюваності з боку шийних хребців. Каспофунгін був негативним у тестах *in vitro* на потенційну генотоксичність, а також при скринінгу хромосом кісткового мозку мишей *in vivo*. Довгострокові дослідження канцерогенності на тваринах для оцінки канцерогенного потенціалу не проводились. У дослідженнях каспофунгіну, проведених на самцях і самках щурів у дозі до 5 мг/добу, не було виявлено впливу на фертильність.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ

6.1 Список допоміжних речовин

Сахароза
Манітол
Кислота оцтова льодяна
Натрію гідроксид (для регулювання pH)

6.2 Несумісність

Не змішувати із розчинниками, що містять глюкозу, оскільки КАСМІГ нестабільний у розчинниках, що містять глюкозу. Через відсутність досліджень сумісності цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

6.3 Термін придатності

Для КАСМІГ 50 мг: 2 роки

Для КАСМІГ 70 мг: 2 роки

КАСМІГ не містить консервантів. Хімічна та фізична стабільність під час використання була продемонстрована протягом 24 годин при температурі 25 °C або нижче та при 5 ± 3 °C після розведення водою для ін'єкцій. З мікробіологічної точки зору продукт слід використати негайно, якщо метод відкриття/відновлення/розведення не виключає ризику мікробіологічного забруднення. Якщо розчин не використати негайно, то відповідальність за термін придатності та умови зберігання до використання несе користувач.

Була продемонстрована хімічна та фізична стабільність розведеного інфузійного розчину для пацієнта протягом 48 годин при температурі від 2 до 8 °C і кімнатній температурі (25 °C) у разі розведення розчином натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%), 4,5 мг/мл (0,45%) або 2,25 мг/мл (0,225%) для інфузій, або лактатним розчином Рінгера.

З мікробіологічної точки зору продукт слід використати негайно. Якщо розчин не використати негайно, то користувач несе відповідальність за термін придатності та умови зберігання під час використання, і, зазвичай термін зберігання не повинен перевищувати 24 години при температурі від 2 до 8°C, якщо тільки відновлення та розведення не було проведено в контрольованих та перевірених асептичних умовах.

6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні продукту

Нерозкриті флакони зберігати в холодильнику (2°C - 8°C).

Про умови зберігання після розчинення та розведення лікарського засобу див. розділ 6.3.

6.5 Упаковка

КАСМІГ 50 мг

Флакон із прозорого скла І типу об'ємом 10 мл із сірою пробкою з бромбутилової гуми та алюмінієвою кришкою із червоним поліпропіленовим відкидним ковпачком.

КАСМІГ 70 мг

Флакон із прозорого скла І типу об'ємом 10 мл із сірою пробкою з бромбутилової гуми та алюмінієвою кришкою із помаранчевим поліпропіленовим відкидним ковпачком.

Випускається в упаковці по 1 флакону.

6.6 Особливі запобіжні заходи щодо утилізації та іншого поводження

Відновлення КАСМІГ

НЕ ВИКОРИСТОВУЙТЕ РОЗЧИННИКИ, ЩО МІСТЯТЬ ГЛЮКОЗУ, оскільки КАСМІГ нестабільний у розчинниках, що містять глюкозу. НЕ ЗМІШУЙТЕ ТА НЕ ВВОДЬТЕ КАСМІГ ОДНОЧАСНО З БУДЬ-ЯКИМИ ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ, оскільки немає даних про сумісність КАСМІГ з іншими внутрішньовенними речовинами, добавками чи лікарськими засобами. Візуально перевірте інфузійний розчин на наявність частинок або зміну кольору.

Будь-який залишковий протигрибковий розчин, а також усі матеріали, використані для введення, повинні бути утилізовані відповідно до місцевих правил.

КАСМІГ 50 мг порошок для розчину для інфузій

ІНСТРУКЦІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ДОРΟΣЛИМ

Етап 1. Відновлення стандартних флаконів

Для відновлення препарату охолоджений флакон дістати з холодильника та залишити до досягнення кімнатної температури, потім в асептичних умовах додати 10,5 мл води для ін'єкцій. Концентрація відновленого розчину становитиме 5,2 мг/мл.

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

Етап 2. Додавання відновленого лікарського засобу КАСМІГ 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 нижче) у мішок або пляшку з розчинником для інфузій ємністю 250 мл. Об'єм інфузії зменшують до 100 мл для добових доз 50 мг або 35 мг, якщо є терапевтична потреба.

Не застосовувати розчин, якщо він каламутний або містить осад.

ПРИГОТУВАННЯ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІНФУЗІЙ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ДОРΟΣЛИМ

Доза*	Об'єм відновленого препарату КАСМІГ для перенесення у мішок чи пляшку з розчинником для інфузій	Стандартний процес приготування (відновлений КАСМІГ додається до 250 мл) Кінцева концентрація	Зменшений об'єм розчину інфузії (відновлений КАСМІГ 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

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

ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ДІТЯМ

Розрахунок площі поверхні тіла (ППТ) для дозування дітям

Перед приготуванням розчину для інфузії визначають площу поверхні тіла пацієнта (ППТ) за допомогою формули: (формула Мостеллера)

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = \sqrt{\text{зріст (см)} \times \text{маса тіла (кг)}} / 3600$$

Приготування розчину для інфузій у дозі 70 мг/м² для дітей віком > 3 місяців (з використанням флакона 50 мг).

1. Вирахувати фактичну навантажувальну дозу, яка буде застосована для дитини, використовуючи показник площі поверхні тіла (як було показано вище) за формулою:

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

Максимальна навантажувальна доза в перший день не повинна перевищувати 70 мг незалежно від розрахованої дози для пацієнта.

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

3. В асептичних умовах додати 10,5 мл води для ін'єкцій^а. Цей відновлений розчин можна зберігати до 24 годин при 25 °С або нижче або при 5 ± 3 °С^б. Це дає кінцеву концентрацію каспофунгіну у флаконі 5,2 мг/мл.

4. Із флакона з відновленим розчином набрати об'єм, що відповідає вирахуваній денній підтримуючій дозі (етап 1). В асептичних умовах перенести цей об'єм^c відновленого лікарського засобу КАСМІГ у мішок (або пляшку), 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^c відновленого лікарського засобу КАСМІГ 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, який не перевищуватиме остаточну концентрацію розчину – 0,5 мг/мл. Цей розчин для інфузій слід застосувати протягом 48 годин за умови зберігання в холодильнику при температурі 2-8 °C або кімнатній температурі (25°C).

Приготування розчину для інфузій у дозі 50 мг/м² для дітей віком > 3 місяців (з використанням флакона 50 мг).

1. Вирахувати фактичну навантажувальну дозу, яка буде застосована для дитини, використовуючи показник площі поверхні тіла (як було показано вище) за формулою:

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

Максимальна навантажувальна доза в перший день не повинна перевищувати 70 мг незалежно від розрахованої дози для пацієнта.

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

3. В асептичних умовах додати 10,5 мл води для ін'єкцій^a. Цей відновлений розчин можна зберігати до 24 годин при 25 °C або нижче або при 5 ± 3 °C^b. Це дає кінцеву концентрацію каспофунгіну у флаконі 5,2 мг/мл.

4. Із флакона з відновленим розчином набрати об'єм, що відповідає вирахуваній денній підтримуючій дозі (етап 1). В асептичних умовах перенести цей об'єм^c відновленого лікарського засобу КАСМІГ у мішок (або пляшку), 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^c відновленого лікарського засобу КАСМІГ 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, який не перевищуватиме остаточну концентрацію розчину – 0,5 мг/мл. Цей розчин для інфузій слід застосувати протягом 48 годин за умови зберігання в холодильнику при температурі 2-8 °C або кімнатній температурі (25°C).

Примітки щодо приготування:

a. Білий або майже білого кольору ліофілізований порошок розчиниться повністю. Обережно перемішати до отримання прозорого розчину

b. Оглянути відновлений розчин, щоб упевнитися у відсутності механічних часток або зміни кольору після відновлення до введення ін'єкції. Не застосовувати розчин, якщо він каламутний або містить осад.

c. Лікарський засіб КАСМІГ доступний для забезпечення повної дози, зазначеної на флаконі (50 мг) при заборі з флакона 10 мл.

КАСМІГ 70 мг, порошок для приготування розчину для інфузій

ІНСТРУКЦІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ДОРΟΣЛИМ

Етап 1. Відновлення стандартних флаконів

Для відновлення препарату охолоджений флакон дістати з холодильника та залишити до досягнення кімнатної температури, потім в асептичних умовах додати 10,5 мл води для ін'єкцій. Концентрація відновленого розчину становитиме 7,2 мг/мл.

Білий або майже білого кольору ліофілізований порошок розчиниться повністю. Обережно перемішати до отримання прозорого розчину. Оглянути відновлений розчин, щоб упевнитися

у відсутності механічних часток або зміни кольору. Цей відновлений розчин можна зберігати до 24 годин при температурі 25 °С або нижче або при 5 ± 3 °С.

Етап 2. Додавання відновленого лікарського засобу КАСМІГ 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 нижче) у мішок або пляшку з розчинником для інфузій ємністю 250 мл. Об'єм інфузії зменшують до 100 мл для добових доз 50 мг або 35 мг, якщо є терапевтична потреба.

Не застосовувати розчин, якщо він каламутний або містить осад.

ПРИГОТУВАННЯ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІНФУЗІЙ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ДОРΟΣЛИМ

Доза*	Об'єм відновленого препарату КАСМІГ для перенесення у мішок чи пляшку з розчинником для інфузій	Стандартний процес приготування (відновлений КАСМІГ додається до 250 мл) Кінцева концентрація	Зменшений об'єм розчину інфузії (відновлений КАСМІГ додається до 100 мл) Кінцева концентрація
70 мг	10 мл	0,28 мг/мл	Не рекомендується
70 мг (з двох флаконів по 50 мг)**	14 мл	0,28 мг/мл	Не рекомендується
35 мг при помірних порушеннях функції печінки (з одного флакона по 70 мг)	5 мл	0,14 мг/мл	0,34 мг/мл

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

** Якщо флакон на 70 мг недоступний, то дозу на 70 мг можна приготувати з двох флаконів по 50 мг

ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ДІТЯМ

Розрахунок площі поверхні тіла (ППТ) для дозування дітям

Перед приготуванням розчину для інфузії визначають площу поверхні тіла пацієнта (ППТ) за допомогою формули: (формула Мостеллера)

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = \sqrt{\text{зріст (см)} \times \text{маса тіла (кг)}} / 3600$$

Приготування розчину для інфузій у дозі 70 мг/м² для дітей віком > 3 місяців (з використанням флакона 70 мг).

1. Вирахувати фактичну навантажувальну дозу, яка буде застосована для дитини, використовуючи показник площі поверхні тіла (як було показано вище) за формулою:

ППТ (м²) X 70 мг/м² = навантажувальна доза

Максимальна навантажувальна доза в перший день не повинна перевищувати 70 мг незалежно від розрахованої дози для пацієнта.

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

3. В асептичних умовах додати 10,5 мл води для ін'єкцій^a. Цей відновлений розчин можна зберігати до 24 годин при 25 °С або нижче або при 5 ± 3 °С^b. Це дає кінцеву концентрацію каспофунгіну у флаконі 7,2 мг/мл.

4. Із флакона з відновленим розчином набрати об'єм, що відповідає вирахованій денній підтримуючій дозі (етап 1). В асептичних умовах перенести цей об'єм^c відновленого лікарського засобу КАСМІГ у мішок (або пляшку), 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^c відновленого лікарського засобу КАСМІГ 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, який не перевищуватиме остаточну концентрацію розчину – 0,5 мг/мл. Цей розчин для інфузій слід застосовувати протягом 48 годин за умови зберігання в холодильнику при температурі 2-8 °С або кімнатній температурі (25°С).

Приготування розчину для інфузій у дозі 50 мг/м² для дітей віком > 3 місяців (з використанням флакона 70 мг).

1. Вирахувати фактичну навантажувальну дозу, яка буде застосована для дитини, використовуючи показник площі поверхні тіла (як було показано вище) за формулою:
 $\text{ППТ (м}^2\text{)} \times 50 \text{ мг/м}^2 = \text{денна підтримуюча доза}$

Максимальна навантажувальна доза в перший день не повинна перевищувати 70 мг незалежно від розрахованої дози для пацієнта.

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

3. В асептичних умовах додати 10,5 мл води для ін'єкцій^a. Цей відновлений розчин можна зберігати до 24 годин при 25 °С або нижче або при 5 ± 3 °С^b. Це дає кінцеву концентрацію каспофунгіну у флаконі 7,2 мг/мл.

4. Із флакона з відновленим розчином набрати об'єм, що відповідає вирахованій денній підтримуючій дозі (етап 1). В асептичних умовах перенести цей об'єм (мл)^c відновленого лікарського засобу КАСМІГ у мішок (або пляшку), 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^c відновленого лікарського засобу КАСМІГ 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, який не перевищуватиме остаточну концентрацію розчину – 0,5 мг/мл. Цей розчин для інфузій слід застосовувати протягом 48 годин за умови зберігання в холодильнику при температурі 2-8 °С або кімнатній температурі (25°С).

Примітки щодо приготування:

a. Білий або майже білого кольору ліофілізований порошок розчиниться повністю. Обережно перемішати до отримання прозорого розчину

b. Оглянути відновлений розчин, щоб упевнитися у відсутності механічних часток або зміни кольору після відновлення до введення ін'єкції. Не застосовувати розчин, якщо він каламутний або містить осад.

c. Лікарський засіб КАСМІГ доступний для забезпечення повної дози, зазначеної на флаконі (70 мг) при заборі з флакона 10 мл.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

ФАРМАТЕН ІНТЕРНЕШНЛ С.А.

ВУЛ. ДЕРВЕНАКІОН 4, 153 51, ПАЛЛІНІ, АТТИКА

Тел.: +30 210 66 04 300

Факс: +30 210 66 66 749

e-mail: info@pharmathen.com

8. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

<[Заповнюється в країні]>

**9. ДАТА ОТРИМАННЯ ПЕРШОГО ДОЗВОЛУ/ПРОДОВЖЕННЯ ТЕРМІНУ ДІЇ
ДОЗВОЛУ**

<[Заповнюється в країні]>

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

<[Заповнюється в країні]>



1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CASMYG 50 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
CASMYG 70 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 mg caspofungin (ως acetate).

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 70 mg caspofungin (ως acetate).

Μετά την ανασύσταση σε 10,5 ml ενέσιμο ύδωρ, 1 ml του πυκνού διαλύματος περιέχει 5,2 mg ή 7,2 mg caspofungin.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Θεραπεία της διηθητικής καντιντίασης σε ενήλικες ή σε παιδιατρικούς ασθενείς.
- Θεραπεία της διηθητικής ασπεργίλλωσης σε ενήλικες ή σε παιδιατρικούς ασθενείς που είναι ανθεκτικοί ή δεν ανέχονται την αμφοτερικίνη Β, λιπιδικές μορφές της αμφοτερικίνης Β και/ή την ιτρακοναζόλη. Η ανθεκτικότητα ορίζεται ως η εξέλιξη της φλεγμονής ή η αποτυχία βελτίωσής της μετά από προηγηθείσα αποτελεσματική αντιμυκητιασική θεραπεία με θεραπευτικές δόσεις διάρκειας τουλάχιστον 7 ημερών.
- Εμπειρική θεραπεία για λοιμώξεις που θεωρούνται μυκητιασικές (όπως Candida ή Aspergillus) σε εμπύρετους, ουδετεροπενικούς ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας με caspofungin θα πρέπει να γίνεται από γιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση των διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων.

Δοσολογία

Ενήλικες ασθενείς

Μία εφ' άπαξ δόση εφόδου 70 mg θα πρέπει να χορηγηθεί την Ημέρα-1, ακολουθούμενη από 50 mg ημερησίως. Σε ασθενείς που έχουν βάρος πάνω από 80 kg, μετά την αρχική δόση εφόδου 70 mg, συνιστάται caspofungin 70 mg ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν είναι αναγκαία αναπροσαρμογή της δοσολογίας βασιζόμενη στο γένος και τη φυλή (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός (12 μηνών έως 17 ετών)

Σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 12 μηνών έως 17 ετών), η δοσολογία πρέπει να βασίζεται στο εμβαδόν της επιφάνειας του σώματος του ασθενούς (βλ. Οδηγίες για τη Χρήση σε Παιδιατρικούς ασθενείς, Εξίσωση Mosteller¹). Για όλες τις ενδείξεις, πρέπει να χορηγείται μία εφάπαξ δόση εφόδου 70 mg/m² (να μην υπερβαίνεται μία πραγματική δόση των 70 mg) κατά την Ημέρα 1, ακολουθούμενη

¹ Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med* 1987 Oct 22;317(17): 1098 (letter)

από 50 mg/m² ημερησίως (να μην υπερβαίνεται μία πραγματική δόση των 70 mg ημερησίως). Εάν η δόση των 50 mg/m² ημερησίως είναι καλώς ανεκτή αλλά δεν παρέχει επαρκή κλινική ανταπόκριση, η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί σε 70 mg/m² ημερησίως (να μην υπερβαίνεται μία πραγματική δόση των 70 mg ημερησίως).

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του caspofungin δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε κλινικές μελέτες που συμπεριέλαβαν νεογνά και βρέφη ηλικίας κάτω των 12 μηνών. Συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτής της ηλικιακής κατηγορίας. Περιορισμένα στοιχεία υποστηρίζουν ότι μπορεί να ληφθεί υπόψη το caspofungin των 25 mg/m² ημερησίως σε νεογνά και βρέφη (ηλικίας μικρότερης των 3 μηνών) και 50 mg/m² ημερησίως σε μικρά παιδιά (ηλικίας 3 έως 11 μηνών) (βλ. παράγραφο 5.2).

Διάρκεια της θεραπείας

Η διάρκεια της εμπειρικής θεραπείας πρέπει να βασίζεται στην κλινική ανταπόκριση του ασθενούς. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί έως και 72 ώρες μετά την αντιμετώπιση της ουδετεροπενίας (ANC ≥ 500). Οι ασθενείς στους οποίους βρέθηκε ότι έχουν μια μυκητιασική λοίμωξη θα πρέπει να λάβουν θεραπεία τουλάχιστον 14 ημερών και η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί τουλάχιστον για 7 ημέρες αφού υποχωρήσουν η ουδετεροπενία και τα κλινικά συμπτώματα.

Η διάρκεια της θεραπείας της διηθητικής καντιντίασης καθορίζεται από την κλινική και μικροβιολογική ανταπόκριση του ασθενούς. Μετά τη βελτίωση των σημείων και συμπτωμάτων της διηθητικής καντιντίασης και την εμφάνιση αρνητικών καλλιέργειών, μπορεί να ληφθεί υπόψη η αλλαγή στην από του στόματος χορηγούμενη θεραπεία. Γενικά, η αντιμυκητιασική θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται τουλάχιστον για 14 ημέρες μετά την τελευταία θετική καλλιέργεια.

Η διάρκεια της θεραπείας της διηθητικής ασπεργίλλωσης καθορίζεται ανά περίπτωση και θα πρέπει να βασίζεται στην βαρύτητα της υποκείμενης νόσου του ασθενούς, την ανάνηψη από την ανοσοκαταστολή και την κλινική του ανταπόκριση. Γενικά η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί για 7 ημέρες τουλάχιστον μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Οι πληροφορίες για την ασφάλεια σχετικά με διάρκεια θεραπείας που υπερβαίνει τις 4 εβδομάδες είναι περιορισμένες. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν ότι το caspofungin συνεχίζει να είναι καλά ανεκτό με μεγαλύτερης διάρκειας θεραπείες (έως 162 ημέρες σε ενήλικες ασθενείς και έως 87 ημέρες σε παιδιατρικούς ασθενείς).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Σε ηλικιωμένους ασθενείς (65 ετών ή περισσότερο) η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) αυξάνεται κατά 30 % περίπου. Δεν απαιτείται ωστόσο συστηματική αναπροσαρμογή της δοσολογίας. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για τη θεραπεία σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας που να βασίζεται στη νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Για τους ενήλικες ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh score 5 έως 6), δεν είναι αναγκαία αναπροσαρμογή της δοσολογίας. Για ενήλικες ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh score 7 έως 9), συνιστάται caspofungin 35 mg ημερησίως βάσει στοιχείων φαρμακοκινητικής. Θα πρέπει να χορηγείται μία αρχική δόση εφόδου 70 mg την Ημέρα-1. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh score μεγαλύτερο από 9) και σε παιδιατρικούς ασθενείς με οποιουδήποτε βαθμού ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).



Συγχορήγηση με επαγωγείς των μεταβολικών ενζύμων

Σύμφωνα με περιορισμένο αριθμό στοιχείων, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη αύξηση της ημερήσιας δοσολογίας σε 70 mg caspofungin, μετά τη δόση εφόδου των 70 mg, όταν συγχορηγείται το caspofungin σε ενήλικες ασθενείς με συγκεκριμένους επαγωγείς των μεταβολικών ενζύμων (βλ. παράγραφο 4.5). Όταν το caspofungin χορηγείται σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 12 μηνών έως 17 ετών) με αυτούς τους ίδιους επαγωγείς των μεταβολικών ενζύμων (βλ. παράγραφο 4.5) πρέπει να ληφθεί υπόψη μία δόση του caspofungin των 70 mg/m² (να μην υπερβαίνεται στην πράξη η ημερήσια δόση των 70 mg).

Τρόπος χορήγησης

Μετά την ανασύσταση και την αραιώση, το διάλυμα πρέπει να χορηγείται μέσω βραδείας ενδοφλέβιας έγχυσης για ένα διάστημα περίπου μίας ώρας. Για τις οδηγίες ανασύστασης βλ. παράγραφο 6.6.

Είναι διαθέσιμα και τα δύο φιαλίδια 70 και 50 mg.

Το caspofungin πρέπει να χορηγείται ως μεμονωμένη ημερήσια έγχυση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Έχει αναφερθεί αναφυλαξία κατά τη διάρκεια της χορήγησης του caspofungin. Εάν συμβεί αυτό, θα πρέπει να διακοπεί το caspofungin και να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από πιθανή μεσολάβηση ισταμίνης συμπεριλαμβανομένου του εξανθήματος, του οιδήματος προσώπου, του αγγειοοιδήματος, του κνησμού, της αίσθησης θερμότητας ή του βρογχόσπασμου έχουν αναφερθεί και μπορεί να απαιτήσουν την διακοπή και/ή την χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας.

Περιορισμένα στοιχεία υποστηρίζουν ότι λιγότερο συχνόι ζυμομύκητες non-*Candida* και ευρωτομύκητες non-*Aspergillus* δεν καλύπτονται από το caspofungin. Η αποτελεσματικότητα του caspofungin έναντι αυτών των μυκητιασικών παθογόνων δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η ταυτόχρονη χορήγηση του caspofungin με κυκλοσπορίνη έχει αξιολογηθεί σε υγιείς ενήλικες εθελοντές και σε ενήλικες ασθενείς. Μερικοί ενήλικες υγιείς εθελοντές, που έλαβαν δύο δόσεις των 3 mg/kg κυκλοσπορίνης με caspofungin, εμφάνισαν παροδική αύξηση της τρανσαμινάσης της αλανίνης (ALT) και της τρανσαμινάσης της ασπαρτάμης (AST) μικρότερη ή ίση με το τριπλάσιο του ανώτερου ορίου του φυσιολογικού (ULN), η οποία αντιμετωπίστηκε με τη διακοπή της θεραπείας. Σε μία αναδρομική μελέτη με 40 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία κατά την κυκλοφορία του φαρμάκου caspofungin και κυκλοσπορίνη για 1 έως 290 ημέρες (μέσος όρος 17,5 ημέρες), δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα στοιχεία αυτά υποστηρίζουν ότι το caspofungin μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη όταν το πιθανό όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου. Η στενή παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το caspofungin και η κυκλοσπορίνη χρησιμοποιούνται συγχρόνως.

Σε ενήλικες ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η AUC, αυξήθηκε περίπου κατά 20 % και 75 % αντίστοιχα. Συνιστάται μείωση της ημερήσιας δόσης σε 35 mg για ενήλικες ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχει καμία κλινική εμπειρία σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή σε παιδιατρικούς ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία οποιουδήποτε βαθμού. Αναμένεται μεγαλύτερη έκθεση από ότι σε μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και το caspofungin θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σ' αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας έχουν παρατηρηθεί σε

υγιείς εθελοντές και σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με caspofungin. Σε μερικούς ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες παθήσεις οι οποίοι λάμβαναν ταυτόχρονα με caspofungin πολλαπλές φαρμακευτικές αγωγές, μεμονωμένες περιπτώσεις κλινικά σημαντικής ηπατικής δυσλειτουργίας, ηπατίτιδας και ηπατικής ανεπάρκειας έχουν αναφερθεί· μια αιτιώδης σχέση με το caspofungin δεν έχει τεκμηριωθεί. Ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με caspofungin θα πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας και η σχέση κινδύνου/οφέλους για τη συνέχιση της θεραπείας με caspofungin πρέπει να επανεξετάζεται.

Περιπτώσεις του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS) και τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία του caspofungin. Προσοχή θα πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων του δέρματος (βλ. παράγραφο 4.8).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

In vitro μελέτες δείχνουν ότι το caspofungin δεν είναι αναστολέας κάποιου ενζύμου στο σύστημα του κυτοχρώματος P450 (CYP). Σε κλινικές μελέτες το caspofungin δεν επήγαγε τον μεταβολισμό του συστήματος CYP3A4 άλλων ουσιών. Το caspofungin δεν είναι υπόστρωμα για την P-γλυκοπρωτεΐνη και είναι ένα πτωχό υπόστρωμα για το κυτόχρωμα P450. Ωστόσο, το caspofungin έχει αποδειχθεί ότι αλληλεπιδρά με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα σε φαρμακολογικές και κλινικές μελέτες (βλ. παρακάτω).

Σε δύο κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε υγιή ενήλικα άτομα, η κυκλοσπορίνη A (δόσεις 4 mg/kg ή δύο δόσεις 3 mg/kg με μεσοδιάστημα 12 ωρών) προκάλεσε αύξηση στην AUC του caspofungin περίπου κατά 35 %. Αυτές οι αυξήσεις της AUC βασίζονται προφανώς στη μειωμένη απορρόφηση του caspofungin από το ήπαρ. Το caspofungin δεν αύξησε τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα. Υπήρξαν παροδικές αυξήσεις των ηπατικών ALT και AST μικρότερες ή ίσες με το τριπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (ULN), όταν συγχωρηγήθηκε το caspofungin με την κυκλοσπορίνη, οι οποίες υποχώρησαν με τη διακοπή των φαρμακευτικών προϊόντων. Σε μία αναδρομική μελέτη με 40 ασθενείς που έλαβαν κατά την κυκλοφορία του φαρμάκου caspofungin και κυκλοσπορίνη για 1 έως 290 ημέρες (μέσος όρος 17,5 ημέρες), δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.4). Συστηματικός έλεγχος των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν, σε περίπτωση που τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται ταυτόχρονα.

Το caspofungin μείωσε την ελάχιστη συγκέντρωση του tacrolimus κατά 26 % σε υγιείς ενήλικες εθελοντές. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν και τις δύο θεραπείες, επιβάλλεται καθορισμένος έλεγχος της συγκέντρωσης του tacrolimus στο αίμα και κατάλληλη αναπροσαρμογή της δοσολογίας του tacrolimus.

Κλινικές μελέτες σε υγιείς ενήλικες εθελοντές δείχνουν ότι η φαρμακοκινητική του caspofungin δεν επηρεάζεται κατά κλινικά σημαντικό ποσοστό από την ιτρακοναζόλη, την αμφοτερικίνη B, τα μυκοφαινολικά, τη νελφιναβίρη, ή το tacrolimus. Το caspofungin δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της αμφοτερικίνης B, της ιτρακοναζόλης, της ριφαμπικίνης ή της μυκοφαινολικής μοφετίλης. Παρόλο που τα στοιχεία ασφάλειας είναι περιορισμένα, φαίνεται ότι δεν απαιτούνται ιδιαίτερες προφυλάξεις, όταν συγχωρηγείται αμφοτερικίνη B, ιτρακοναζόλη, νελφιναβίρη ή μυκοφαινολική μοφετίλη με caspofungin.

Η ριφαμπικίνη προκάλεσε αύξηση 60 % στην καμπύλη AUC και αύξηση 170 % στο τμήμα χαμηλής συγκέντρωσης του caspofungin την πρώτη ημέρα της συγχωρήγησης, όταν και τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα χορηγήθηκαν ταυτόχρονα σε υγιείς ενήλικες εθελοντές. Τα ελάχιστα επίπεδα συγκέντρωσης του caspofungin σταδιακά μειώθηκαν, κατόπιν επαναλαμβανόμενης χορήγησης. Μετά από χορήγηση δύο εβδομάδων η ριφαμπικίνη, είχε περιορισμένη επίδραση στην καμπύλη συγκέντρωσης AUC, αλλά τα ελάχιστα επίπεδα ήταν κατά 30 % χαμηλότερα από ότι σε ενήλικα άτομα που έλαβαν μόνο caspofungin. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης θα μπορούσε πιθανόν να οφείλεται σε μια αρχική αναστολή και ακόλουθη επαγωγή των πρωτεϊνών μεταφοράς. Ένα παρόμοιο αποτέλεσμα θα



μπορούσε να αναμένεται για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν μεταβολικά ένζυμα. Περιορισμένος αριθμός στοιχείων από πληθυσμιακές μελέτες φαρμακοκινητικής υποδεικνύουν ότι ταυτόχρονη χρήση του caspofungin με τους επαγωγείς εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη, ριφαμπικίνη, δεξαμεθαζόνη, φαινυτοΐνη, ή καρβαμαζεπίνη μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της AUC του caspofungin. Εάν συγχωρηγούνται επαγωγείς των μεταβολικών ενζύμων, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μια αύξηση της ημερήσιας δοσολογίας του caspofungin σε 70 mg, κατόπιν της δόσης εφόδου των 70 mg σε ενήλικες ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

Όλες οι μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκου-με φάρμακο σε ενήλικες, που περιγράφονται παραπάνω έχουν διεξαχθεί με ημερήσια δόση caspofungin των 50 mg ή 70 mg. Η αλληλεπίδραση μεγαλύτερων δόσεων caspofungin με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα δεν έχει επισήμως μελετηθεί.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς, αποτελέσματα αναλύσεων παλινδρόμησης φαρμακοκινητικών στοιχείων υποστηρίζουν ότι η συγχωρήγηση της δεξαμεθαζόνης με caspofungin μπορεί να οδηγήσει σε κλινικά σημαντικές μειώσεις στις χαμηλές συγκεντρώσεις caspofungin. Αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να υποδεικνύει ότι οι παιδιατρικοί ασθενείς μπορεί να έχουν παρόμοιες μειώσεις με επαγωγείς όπως αυτές που παρουσιάστηκαν στους ενήλικες. Όταν το caspofungin συγχωρηγείται σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 12 μηνών έως 17 ετών) με επαγωγείς που σχετίζονται με την κάθαρση του φαρμάκου, όπως ριφαμπικίνη, εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη, φαινυτοΐνη, δεξαμεθαζόνη, ή καρβαμαζεπίνη, πρέπει να ληφθεί υπόψη μία δόση του caspofungin των 70 mg/m² ημερησίως (να μην υπερβαίνεται μία ημερήσια πραγματική δόση των 70 mg).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία από τη χρήση του caspofungin σε έγκυες γυναίκες. Το caspofungin δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός και αν είναι σαφώς αναγκαίο. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα κατά την ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Σε μελέτες σε ζώα έχειδειχθεί ότι το caspofungin διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το caspofungin εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν έκκριση του caspofungin στο ανθρώπινο γάλα. Οι γυναίκες που λαμβάνουν caspofungin δεν πρέπει να θηλάζουν.

Γονιμότητα

Για το caspofungin, δεν υπάρχουν επιδράσεις στη γονιμότητα σε μελέτες που διεξήχθησαν σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για το caspofungin ώστε να αξιολογηθεί η επίδρασή του στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία και ανεπιθύμητες αντιδράσεις από πιθανή μεσολάβηση ισταμίνης) έχουν αναφερθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Στους ασθενείς με διηθητική ασπεργίλλωση αναφέρθηκαν επίσης πνευμονικό οίδημα, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων (ARDS), και ακτινολογικές διηθήσεις.

Ενήλικες ασθενείς

Σε κλινικές μελέτες, 1.865 ενήλικα άτομα έλαβαν εφάπαξ ή πολλαπλές δόσεις caspofungin.

564 επιπύρετοι ουδετεροπενικοί ασθενείς (μελέτη εμπειρικής θεραπείας), 382 ασθενείς με διηθητική καγιντίαση, 228 ασθενείς με διηθητική ασπεργίλλωση, 297 ασθενείς με εντοπισμένες λοιμώξεις *Candida* και 394 άτομα εισήχθησαν σε μελέτες φάσης Ι. Στη μελέτη εμπειρικής θεραπείας οι ασθενείς είχαν λάβει χημειοθεραπεία για κακοήθεια ή είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων (συμπεριλαμβανομένων 39 αλλογενετικών μεταμοσχεύσεων). Στις μελέτες που συμπεριελάμβαναν ασθενείς με διαγνωσθείσες λοιμώξεις *Candida*, η πλειοψηφία των ασθενών με διηθητικές λοιμώξεις *Candida* έπασχαν από σοβαρές υποκείμενες κλινικές παθήσεις (π.χ. αιματολογική ή άλλη κακοήθεια, πρόσφατη σοβαρή επέμβαση, HIV) που απαιτούσαν πολλαπλή ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή. Οι ασθενείς στη μη συγκριτική μελέτη για *Aspergillus*, αντιμετώπιζαν συχνά σοβαρές προϋπάρχουσες κλινικές καταστάσεις (π.χ. μεταμοσχεύσεις μυελού των οστών ή μεταμόσχευση των περιφερικών αρχέγονων κυττάρων, αιματολογική κακοήθεια, συμπαγείς όγκους ή μεταμοσχεύσεις οργάνων) που απαιτούσαν πολλαπλή ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή.

Η φλεβίτιδα ήταν μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε στο σημείο της ένεσης σε όλες τις ομάδες των ασθενών. Άλλες τοπικές αντιδράσεις περιλάμβαναν ερύθημα, πόνο/ευαισθησία, κνησμό, έκκριμα, και αίσθημα καύσου.

Τα μη φυσιολογικά κλινικά και εργαστηριακά αποτελέσματα που αναφέρθηκαν, μεταξύ όλων των ενηλίκων που έλαβαν θεραπεία με caspofungin (συνολικά 1.780) ήταν τυπικά ήπια και σπάνια οδήγησαν σε διακοπή του φαρμάκου.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών και/ή κατά την χορήγηση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος:

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	αιμοσφαιρίνη μειωμένη, αιματοκρίτης μειωμένος, αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος	αναιμία, θρομβοπενία, διαταραχή της πήξης του αίματος, λευκοπενία, αριθμός ηωσινοφύλων αυξημένος, αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος, αριθμός αιμοπεταλίων αυξημένος, αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος, αριθμός λευκοκυττάρων αυξημένος, αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	υποκαλιαιμία	υπερφόρτωση με υγρά, υπομαγνησιαμία, ανορεξία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, υπεργλυκαιμία, υπασβεστιαμία, μεταβολική οξέωση	
Ψυχιατρικές διαταραχές		άγχος, αποπροσανατολισμός, αϋπνία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	ζάλη, δυσγευσία, παραισθησία, υπνηλία, τρόμος, υπαισθησία	
Οφθαλμικές διαταραχές		οφθαλμικός ίκτερος, όραση θαμπή, οίδημα βλεφάρου, δακρύρροια αυξημένη	



Καρδιακές διαταραχές		αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, αρρυθμία, κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια συμφορητική	
Αγγειακές διαταραχές	φλεβίτιδα	θρομβοφλεβίτιδα, έξαψη, εξάψεις, υπέρταση, υπόταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	δύσπνοια	ρινική συμφόρηση, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, ταχύπνοια, βρογχόσπασμος, βήχας, δύσπνοια παροξυσμική νυχτερινή, υποξία, ρόγχοι, συριγμός	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	ναυτία, διάρροια, έμετος	κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, ξηροστομία, δυσπεψία, δυσφορία του στομάχου, διάταση της κοιλίας, ασκίτης, δυσκοιλιότητα, δυσφαγία, μετεωρισμός	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	αυξημένοι ηπατικοί δείκτες (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αλκαλική φωσφατάση αίματος, χολερυθρίνη συζευγμένη, χολερυθρίνη αίματος)	χολόσταση, ηπατομεγαλία, υπερχολερυθριναιμία, ίκτερος, ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική, ηπατοτοξικότητα, ηπατική διαταραχή, γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	εξάνθημα, κνησμός, ερύθημα, υπερίδρωση	πολύμορφο ερύθημα, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα κνησμών, κνίδωση, δερματική αλλεργία, κνησμός γενικευμένος, εξάνθημα ερυθηματώδες, εξάνθημα γενικευμένο, εξάνθημα ιλαροειδές, βλάβη δέρματος	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση και Σύνδρομο Stevens Johnson (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	αρθραλγία	οσφυαλγία, πόνος σε άκρο, οστικός πόνος, μυϊκή αδυναμία, μυαλγία	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια οξεία	

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πυρεξία, ρίγη, κνησμός της θέσης έγχυσης	άλγος, άλγος της θέσης καθετήρα, κόπωση, αίσθηση ψυχρού, αίσθηση θερμού, ερύθημα της θέσης έγχυσης, σκλήρυνση της θέσης έγχυσης, άλγος της θέσης έγχυσης, οίδημα της θέσης έγχυσης, φλεβίτιδα της θέσης ένεσης, οίδημα περιφερικό, ευαισθησία, θωρακική δυσφορία, θωρακικό άλγος, οίδημα προσώπου, αίσθηση μεταβολής της θερμοκρασίας του σώματος, σκλήρυνση, εξαγγείωση της θέσης έγχυσης, ερεθισμός της θέσης έγχυσης, φλεβίτιδα της θέσης έγχυσης, εξάνθημα της θέσης έγχυσης, κνίδωση της θέσης έγχυσης, ερύθημα της θέσης ένεσης, οίδημα της θέσης ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης, οίδημα της θέσης ένεσης, αίσθημα κακουχίας, οίδημα	
Παρακλινικές εξετάσεις	κάλιο αίματος μειωμένο, λευκωματίνη αίματος μειωμένη	κρεατινίνη αίματος αυξημένη, θετική εξέταση ερυθροκυττάρων στα ούρα, πρωτεΐνη ολική μειωμένη, πρωτεΐνη ούρων θετική, χρόνος προθρομβίνης παρατεταμένος, χρόνος προθρομβίνης μειωμένος, νάτριο αίματος μειωμένο, νάτριο αίματος αυξημένο, ασβέστιο αίματος μειωμένο, ασβέστιο αίματος αυξημένο, χλωριούχα αίματος μειωμένα, γλυκόζη αίματος αυξημένη, μαγνήσιο αίματος μειωμένο, φωσφόρος αίματος μειωμένος, φωσφόρος αίματος αυξημένος, ουρία αίματος αυξημένη, χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης παρατεταμένος, διττανθρακικά αίματος μειωμένα, χλωριούχα αίματος αυξημένα, κάλιο αίματος αυξημένο, αρτηριακή πίεση αυξημένη, ουρικό οξύ αίματος μειωμένο, αίμα στα ούρα υπάρχει, αναπνευστικό ψιθύρισμα μη φυσιολογικό, διοξειδίο του άνθρακα μειωμένο, επίπεδα ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου αυξημένα, διεθνής ομαλοποιημένη σχέση αυξημένη, νεφρικοί κύλινδροι, λευκοκύτταρα ούρων θετικά, και pH ούρων αυξημένο.	

Το caspofungin έχει επίσης αξιολογηθεί με τη δόση των 150 mg ημερησίως (για έως 51 ημέρες) σε 100 ενήλικες ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1). Η μελέτη συνέκρινε το caspofungin των 50 mg ημερησίως (μετά από μία δόση εφόδου των 70 mg κατά την Ημέρα 1) έναντι των 150 mg ημερησίως στη θεραπεία της διηθητικής καντιντίασης. Σ' αυτή την ομάδα ασθενών, η ασφάλεια του caspofungin αυτής της μεγαλύτερης δόσης παρουσιάστηκε γενικά παρόμοια με αυτή των ασθενών που έλαβαν την

ημερήσια δοσολογία caspofungin των 50 mg. Το ποσοστό των ασθενών με μια σχετιζόμενη με το φάρμακο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ή μια σχετιζόμενη με το φάρμακο ανεπιθύμητη ενέργεια που οδηγεί σε διακοπή του caspofungin, ήταν συγκρίσιμο και στις 2 ομάδες θεραπείας.



Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα από 5 κλινικές μελέτες που ολοκληρώθηκαν σε 171 παιδιατρικούς ασθενείς υποστηρίζουν ότι η συνολική συχνότητα των κλινικών ανεπιθύμητων ενεργειών (26,3 %, 95 % CI-19,9, 33,6) δεν είναι χειρότερη από ότι αναφέρθηκε για ενήλικες που έλαβαν θεραπεία με caspofungin (43,1 %, 95 % CI-40,0, 46,2). Ωστόσο, οι παιδιατρικοί ασθενείς έχουν προφανώς διαφορετικό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με ενήλικες ασθενείς. Οι πιο συχνές σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με caspofungin ήταν πυρεξία (11,7 %), εξάνθημα (4,7 %) και κεφαλαλγία (2,9 %).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		κεφαλαλγία
Καρδιακές διαταραχές		ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές		έξαψη, υπόταση
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		αυξημένα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων (AST, ALT)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		εξάνθημα, κνησμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πυρετός	ρίγη, πόνος στο σημείο του καθετήρα
Παρακλινικές εξετάσεις		μειωμένη τιμή του καλίου, υπομαγνησιαιμία, αυξημένη γλυκόζη, μειωμένη τιμή φωσφόρου, και αυξημένη τιμή φωσφόρου

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του

Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχει αναφερθεί χορήγηση από αμέλεια έως 400 mg caspofungin σε μία μέρα. Οι περιπτώσεις αυτές δεν προκάλεσαν κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Το Caspofungin δεν μπορεί να διηθηθεί.

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση, κωδικός ATC: J02AX04

Μηχανισμός δράσης

Το caspofungin acetate είναι μια ημισυνθετική λιποπεπτιδική ένωση (echinocandin), η οποία συντίθεται από ένα προϊόν ζύμωσης του *Glarea lozoyensis*. Το caspofungin acetate αναστέλλει τη σύνθεση της βήτα (1,3)-D-γλυκάνης που είναι βασικό συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος πολλών νηματοειδών μυκήτων και ζυμομυκήτων. Η βήτα (1,3)-D γλυκάνη δεν υπάρχει στα κύτταρα των θηλαστικών.

Μυκητοκτόνος δραστηριότητα με το caspofungin έχει αποδειχτεί έναντι μυκήτων *Candida*. Μελέτες *in vitro* και *in vivo* έδειξαν ότι η έκθεση του *Aspergillus* στο caspofungin οδήγησε σε λύση και θάνατο των κορυφαίων άκρων και των σημείων διακλάδωσης των υφών, όπου εμφανίζεται κυτταρική ανάπτυξη και διαίρεση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το caspofungin έχει *in vitro* δραστηριότητα έναντι των ειδών *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52], και *Aspergillus candidus* [N = 3]). Το Caspofungin έχει επίσης δραστηριότητα *in vitro* έναντι των ειδών *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] και *Candida tropicalis* [N = 258]), συμπεριλαμβανομένων των απομονωθέντων με μεταλλάξεις με μεταφορά με πολλαπλή ανθεκτικότητα και αυτών με επίκτητο ή ενδογενή ανθεκτικότητα σε fluconazole, amphotericin B, και 5-flucytosine. Ο έλεγχος ευαισθησίας διεξήχθη σύμφωνα με μια τροποποίηση και των δυο μεθόδων του Ινστιτούτου Κλινικών και Εργαστηριακών Σταθερών (CLSI, επισήμως γνωστού ως Εθνική Επιτροπή για Σταθερές Κλινικών Εργαστηρίων (NCCLS), της μεθόδου M38-A2 (για είδη *Aspergillus*), και της μεθόδου M27-A3 (για είδη *Candida*).

Προτυποποιημένες τεχνικές για έλεγχο ευαισθησίας έχουν καθιερωθεί για ζυμομύκητες από την EUCAST. Δεν έχουν ακόμα καθοριστεί όρια ευαισθησίας για το caspofungin από την EUCAST, λόγω της σημαντικής διεργαστηριακής διακύμανσης στο εύρος της MIC για την εν λόγω δραστική ουσία. Αντί ορίων ευαισθησίας, τα απομονωθέντα στελέχη *Candida* τα οποία είναι ευαίσθητα στο anidulafungin όπως επίσης και στο micafungin θα πρέπει να θεωρούνται ευαίσθητα στο caspofungin. Ομοίως, απομονωθέντα στελέχη *C. parapsilosis* ενδιάμεσα του anidulafungin και του micafungin μπορούν να θεωρηθούν ενδιάμεσα του caspofungin.

Μηχανισμός ανοχής

Απομονωθέντα στελέχη *Candida* με μειωμένη ευαισθησία στο caspofungin έχουν ταυτοποιηθεί σε έναν μικρό αριθμό ασθενών κατά την διάρκεια της θεραπείας (τιμές MICs για το caspofungin >2 mg/L (4- έως 30-πλάσιες αυξήσεις της MIC) έχουν αναφερθεί χρησιμοποιώντας προτυποποιημένες τεχνικές ελέγχου MIC εγκεκριμένες από το Ινστιτούτο Κλινικών και Εργαστηριακών Σταθερών CLSI). Ο μηχανισμός ανθεκτικότητας που ταυτοποιήθηκε είναι FKS1 ή/και FKS2 (για το *C. glabrata*) γονιδιακές μεταλλάξεις. Αυτές οι περιπτώσεις συνδέθηκαν με πτωχά κλινικά αποτελέσματα.

Έχει ταυτοποιηθεί η *in vitro* ανάπτυξη ανθεκτικότητας στο caspofungin, από τα είδη *Aspergillus*. Βάσει περιορισμένης κλινικής εμπειρίας παρατηρήθηκε ανθεκτικότητα στο caspofungin σε ασθενείς με διηθητική ασπεργίλλωση. Ο μηχανισμός της ανθεκτικότητας δεν έχει τεκμηριωθεί. Η συχνότητα της ανθεκτικότητας στο caspofungin από διάφορα κλινικά στελέχη *Aspergillus*, είναι σπάνια. Έχει παρατηρηθεί ανθεκτικότητα του caspofungin στο *Candida* αλλά η συχνότητα μπορεί να διαφέρει ανά

είδος ή περιοχή.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Διηθητική Καντιντίαση σε Ενήλικες Ασθενείς : Διακόσιοι τριάντα εννέα ασθενείς εισήχθησαν σε μια αρχική μελέτη σύγκρισης του caspofungin και της αμφοτερικίνης B για τη θεραπεία της διηθητικής καντιντίαςης. Εικοσιτέσσερις ασθενείς είχαν ουδετεροπενία. Η πιο συχνή διάγνωση ήταν οι αιματολογικές λοιμώξεις (καντινταιμία) (77 %, n=186) και η περιτονίτιδα από *Candida* (8 %, n=19). Οι ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα ή μηνιγγίτιδα προερχόμενη από *Candida* είχαν αποκλεισθεί από την μελέτη. Το caspofungin 50 mg χορηγήθηκε ημερησίως μετά από μια δόση εφόδου 70 mg, και η αμφοτερικίνη B χορηγήθηκε σε 0,6 έως 0,7 mg/kg/ημέρα σε μη ουδετεροπενικούς ασθενείς ή 0,7 έως 1,0 mg/kg/ημέρα σε ουδετεροπενικούς ασθενείς. Η μέση διάρκεια της ενδοφλέβιας θεραπείας ήταν 11,9 ημέρες, με ένα εύρος από 1 ως 28 ημέρες. Θετική ανταπόκριση απαιτούσε την υποχώρηση των συμπτωμάτων και μικροβιολογική κάθαρση από τη λοίμωξη με *Candida*. Διακόσιοι είκοσι τέσσερις ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην αρχική ανάλυση αποτελεσματικότητας (ανάλυση MITT) για την ανταπόκριση κατά τη λήξη της μελέτης με ενδοφλέβια (IV) θεραπεία. Τα ποσοστά θετικής ανταπόκρισης στη θεραπεία της διηθητικής καντιντίαςης ήταν συγκρίσιμα για το caspofungin (73 % [80/109]) και την αμφοτερικίνη B (62 % [71/115]) [% διαφορά 12,7 (95,6 % CI -0,7, 26,0)]. Μεταξύ των ασθενών με καντινταιμία, τα ποσοστά θετικής ανταπόκρισης στο τέλος της ενδοφλέβιας (IV) θεραπείας της μελέτης ήταν συγκρίσιμα για το caspofungin (72 % [66/92]) και για την αμφοτερικίνη B (63 % [59/94]) κατά την αρχική ανάλυση αποτελεσματικότητας (ανάλυση MITT) [% διαφορά 10,0 (95,0 % CI -4,5, 24,5)]. Είναι περιορισμένα τα στοιχεία για ασθενείς με λοίμωξη σε μη αιματογενείς περιοχές. Τα ποσοστά θετικής ανταπόκρισης στους ουδετεροπενικούς ασθενείς ήταν 7/14 (50 %) στην ομάδα του caspofungin και 4/10 (40 %) στην ομάδα της αμφοτερικίνης B. Αυτά τα περιορισμένα στοιχεία υποστηρίζονται από τα αποτελέσματα της μελέτης της εμπειρικής θεραπείας.

Σε μια δεύτερη μελέτη, οι ασθενείς με διηθητική καντιντίαση έλαβαν ημερήσιες δόσεις caspofungin των 50 mg/ημερησίως (μετά από μία δόση εφόδου των 70 mg κατά την Ημέρα 1) ή caspofungin των 150 mg/ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.8). Σ' αυτή τη μελέτη, η δόση του caspofungin χορηγήθηκε εντός διαστήματος 2 ωρών (αντί της καθιερωμένης χορήγησης εντός μίας ώρας). Η μελέτη απέκλεισε ασθενείς με πιθανολογούμενη ενδοκαρδίτιδα από *Candida*, μηνιγγίτιδα ή οστεομυελίτιδα. Επειδή αυτή ήταν μια μελέτη πρωταρχικής θεραπείας, οι ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί σε προηγούμενους αντιμυκητιασικούς παράγοντες είχαν επίσης αποκλεισθεί. Ο αριθμός των ουδετεροπενικών ασθενών που εντάχθηκαν σ' αυτήν τη μελέτη ήταν επίσης περιορισμένος (8,0 %). Η αποτελεσματικότητα ήταν ένας δευτερεύων στόχος αυτής της μελέτης. Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και έλαβαν μία ή περισσότερες δόσεις θεραπείας της μελέτης με caspofungin συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση αποτελεσματικότητας. Τα συνολικά ευνοϊκά ποσοστά ανταπόκρισης κατά το τέλος της θεραπείας με caspofungin ήταν παρόμοια και στις 2 ομάδες θεραπείας: 72 % (73/102) και 78 % (74/95) για τις ομάδες θεραπείας με caspofungin 50 mg και 150 mg, αντιστοίχως (διαφορά 6,3 % [95 % CI -5,9, 18,4]).

Διηθητική Ασπεργίλλωση σε Ενήλικες Ασθενείς : Εξήντα εννέα ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18-80) με διηθητική ασπεργίλλωση εισήχθησαν σε μια ανοιχτή, μη συγκριτική μελέτη για να αξιολογηθεί η ασφάλεια, η ανεκτικότητα και αποτελεσματικότητα του caspofungin. Οι ασθενείς έπρεπε να είναι είτε ανθεκτικοί (εξέλιξη της ασθένειας ή αποτυχία βελτίωσης με άλλες αντιμυκητιασικές θεραπείες, που χορηγήθηκαν για 7 ημέρες τουλάχιστον) (84 % των εισαχθέντων ασθενών) ή μη ανθεκτικοί (16 % των εισαχθέντων ασθενών) σε άλλες καθιερωμένες αντιμυκητιασικές θεραπείες. Πολλοί από τους ασθενείς είχαν υποκείμενες ασθένειες (αιματολογικές κακοήθειες [N = 24], αλλογενή μεταμόσχευση μυελού οστών ή κυτταρική μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων [N = 18], μεταμόσχευση οργάνων [N = 8], συμπαγή όγκο [N = 3], ή άλλες ασθένειες [N = 10]). Χρησιμοποιήθηκαν αυστηροί ορισμοί, σύμφωνα με τα Κριτήρια της Ομάδας Μελέτης για Μυκητιάσεις, για τη διάγνωση της διηθητικής ασπεργίλλωσης και για την ανταπόκριση στη θεραπεία (για την αξιολόγηση της ευνοϊκής ανταπόκρισης απαιτήθηκε κλινικά σημαντική βελτίωση σε ακτινογραφίες καθώς επίσης στα σημεία και συμπτώματα). Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 33,7 ημέρες, με ένα εύρος από 1 έως 162 ημέρες. Μια ανεξάρτητη ομάδα εμπειρογνομόνων διαπίστωσε ότι 41 % (26/63) των ασθενών που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση caspofungin είχαν ευνοϊκή ανταπόκριση. Από τους ασθενείς που

έλαβαν περισσότερο από 7 ημέρες θεραπεία με caspofungin, το 50 % (26/52) παρουσίασε ευνοϊκή ανταπόκριση. Τα πιο ευνοϊκά ποσοστά ανταπόκρισης για ασθενείς που ήταν είτε ανθεκτικοί ή είχαν δυσανεξία σε προηγούμενες θεραπείες ήταν 36 % (19/53) και 70 % (7/10) αντίστοιχα. Παρόλο που οι δόσεις προηγούμενων αντιμυκητιασικών θεραπειών σε 5 ασθενείς που εισήχθησαν στη μελέτη ήταν χαμηλότερες από αυτές που χορηγούνται συχνά για τη θεραπεία της διηθητικής ασπεργίλλωσης, το ποσοστό της ευνοϊκής ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με caspofungin σ' αυτούς τους ασθενείς ήταν παρόμοιο με αυτό που παρουσίασαν οι υπόλοιποι ασθενείς, που ήταν ανθεκτικοί (2/5 έναντι 17/48 αντίστοιχως). Τα ποσοστά ανταπόκρισης μεταξύ των ασθενών με πνευμονική νόσο και εξωπνευμονική νόσο, ήταν 47 % (21/45) και 28 % (5/18) αντίστοιχα. Μεταξύ των ασθενών με εξωπνευμονική νόσο, 2 από τους 8 ασθενείς, οι οποίοι είχαν βέλαιη, πιθανή ή δυνατή συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), παρουσίασαν ευνοϊκή ανταπόκριση.

Εμπειρική Θεραπεία σε Εμπύρετους, Ουδετεροπενικούς Ενήλικες Ασθενείς: Ένας συνολικός αριθμός 1.111 ασθενών με επίμονο πυρετό και ουδετεροπενία εισήχθησαν σε μια κλινική μελέτη και έλαβαν θεραπεία είτε με caspofungin 50 mg ημερησίως κατόπιν μίας δόσης εφόδου 70 mg, ή με λιποσωματική αμφοτερικίνη Β 3,0 mg/kg/ημερησίως. Κατάλληλοι ασθενείς έλαβαν χημειοθεραπεία για κακοήθεια ή είχαν υποστεί αιμοποιητική μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων, και έχοντας ουδετεροπενία (<500 κύτταρα/mm³ για 96 ώρες) και πυρετό (>38,0 C) δεν ανταποκρίθηκαν σε ≥ 96 ώρες στην παρεντερική αντιβακτηριακή θεραπεία. Οι ασθενείς επρόκειτο να λάβουν θεραπεία έως και 72 ώρες αφότου υποχωρήσει η ουδετεροπενία, με μέγιστη διάρκεια 28 ημέρες. Ωστόσο, οι ασθενείς για τους οποίους είχε διαγνωστεί μια μυκητιασική λοίμωξη μπορούσαν να λάβουν θεραπεία για μεγαλύτερο διάστημα. Εάν το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό αλλά ο πυρετός του ασθενούς επέμενε και η κλινική κατάσταση χειρότερεψε μετά από 5 ημέρες θεραπείας, η δοσολογία του φαρμάκου της μελέτης μπορούσε να αυξηθεί σε 70 mg/ημερησίως caspofungin (13,3 % των ασθενών της θεραπείας) ή σε 5,0 mg/kg/ημερησίως της λιποσωματικής αμφοτερικίνης Β (14,3 % των ασθενών της θεραπείας). Είχαν συμπεριληφθεί 1.095 ασθενείς στην πρωταρχικά τροποποιημένη Modified Intention To Treat (MITT) ανάλυση αποτελεσματικότητας της συνολικής ευνοϊκής ανταπόκρισης. Το caspofungin (33,9 %) ήταν τόσο αποτελεσματικό όσο η λιποσωματική αμφοτερικίνη Β (33,7 %) [% διαφορά 0,2 (95,2 % CI -5,6, 6,0)]. Μια συνολική ευνοϊκή ανταπόκριση απαιτούσε να πληρείται ένα από τα 5 κριτήρια: (1) επιτυχής θεραπεία κάποιας βασικής μυκητιασικής λοίμωξης (caspofungin 51,9 % [14/27], λιποσωματική αμφοτερικίνη Β 25,9 % [7/27]), (2) καμία νέα μυκητιασική λοίμωξη κατά τη διάρκεια της μελέτης με το φάρμακο ή εντός 7 ημερών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (caspofungin 94,8 % [527/556], λιποσωματική αμφοτερικίνη Β 95,5 % [515/539]), (3) επιβίωση για 7 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας της μελέτης (caspofungin 92,6 % [515/556], λιποσωματική αμφοτερικίνη Β 89,2 % [48/539]), (4) καμία διακοπή από το φάρμακο της μελέτης λόγω τοξικότητας σχετιζόμενης με το φάρμακο ή έλλειψης αποτελεσματικότητας (caspofungin 89,7 % [499/556], λιποσωματική αμφοτερικίνη Β 85,5 % [461/539]) και (5) υποχώρηση του πυρετού κατά τη διάρκεια της περιόδου με ουδετεροπενία (caspofungin 41,2 % [229/556], λιποσωματική αμφοτερικίνη Β 41,4 % [223/539]). Το εύρος της ανταπόκρισης στο caspofungin και στη λιποσωματική αμφοτερικίνη Β για βασικές μυκητιασικές λοιμώξεις που προκαλούνται από τα είδη *Aspergillus*, ήταν αντίστοιχα, 41,7 % (5/12) και 8,3 % (1/12), και από τα είδη *Candida* ήταν 66,7 % (8/12) και 41,7 % (5/12). Οι ασθενείς στην ομάδα του caspofungin παρουσίασαν νέες λοιμώξεις λόγω των ακόλουθων μη συχνών ζυμομυκήτων και ευρωτομυκήτων: Είδη *Trichosporon*(1), Είδη *Fusarium*(1), Είδη *Mucor*(1), και Είδη *Rhizopus*(1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του caspofungin εκτιμήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως 17 ετών, σε δύο προοπτικές, πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές. Ο σχεδιασμός της μελέτης, τα διαγνωστικά κριτήρια και τα κριτήρια εκτίμησης της αποτελεσματικότητας ήταν παρόμοια με αυτά των αντίστοιχων μελετών σε ενήλικες ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1).

Η πρώτη μελέτη, στην οποία εντάχθηκαν 82 ασθενείς μεταξύ 2 και 17 ετών, ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη σύγκρισης του caspofungin (50 mg/m² IV μία φορά ημερησίως μετά από μία δόση εφόδου των 70 mg/m² την Ημέρα 1 (χωρίς υπέρβαση των 70 mg ημερησίως) με λιποσωματική αμφοτερικίνη Β (3 mg/kg IV ημερησίως) σε μια αναλογία θεραπείας 2:1 (56 σε caspofungin, 26 σε λιποσωματική αμφοτερικίνη Β) ως εμπειρική θεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με επιμένοντα πυρετό και ουδετεροπενία. Τα συνολικά ποσοστά επιτυχίας στην MITT ανάλυση των



αποτελεσμάτων, ρυθμισμένη ως προς τη διαστρωμάτωση κινδύνου, είχαν ως ακολούθως: 46,6 % (26/56) για το caspofungin και 32,2 % (8/25) για τη λιποσωματική αμφοτερικίνη Β.

Η δεύτερη μελέτη ήταν μια προοπτική, ανοικτής επισημάνσης, μη συγκριτική μελέτη εκτίμησης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του caspofungin σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από 6 μηνών έως 17 ετών) με διηθητική καντιντίαση, καντιντίαση οισοφάγου και διηθητική ασπεργίλλωση (ως θεραπεία διάσωσης). Εντάχθηκαν σαράντα εννέα ασθενείς και έλαβαν caspofungin 50 mg /m² IV μία φορά ημερησίως μετά από μία δόση εφόδου των 70- mg/m² την Ημέρα 1 (χωρίς υπέρβαση των 70 mg ημερησίως), από τους οποίους 48 συμπεριελήφθησαν στην MITT ανάλυση. Από αυτούς, 37 είχαν διηθητική καντιντίαση, 10 είχαν διηθητική ασπεργίλλωση, και 1 ασθενής είχε καντιντίαση οισοφάγου. Το ευνοϊκό ποσοστό ανταπόκρισης, ως προς την ένδειξη, κατά το πέρας της θεραπείας με caspofungin είχε ως ακολούθως κατά την MITT ανάλυση: 81 % (30/37) στη διηθητική καντιντίαση, 50 % (5/10) στη διηθητική ασπεργίλλωση και 100 % (1/1) στην καντιντίαση οισοφάγου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Το caspofungin συνδέεται εκτενώς με τη λευκωματίνη. Το μη συνδεδεμένο κλάσμα του caspofungin ποικίλει από 3,5 % σε υγιείς ασθενείς έως 7,6 % σε ασθενείς με διηθητική καντιντίαση. Η κατανομή παίζει πρωτεύοντα ρόλο στη φαρμακοκινητική του caspofungin στο πλάσμα και είναι το στάδιο που ελέγχεται με τη δοσολογία τόσο στην α-όσο και στη β-φάση. Η κατανομή σε ιστούς έφτασε στο μέγιστο όριο σε 1,5 έως 2 ημέρες μετά τη δόση όταν είχε κατανεμηθεί στους ιστούς 92 % της δόσης. Είναι πιθανόν ένα μικρό μόνο κλάσμα του caspofungin που διαπερνά τους ιστούς να επιστρέφει αργότερα στο πλάσμα ως αρχική ένωση. Γι' αυτό, η αποβολή γίνεται απουσία ενός ισοζυγίου κατανομής, και είναι έως τώρα αδύνατον να γίνει μια πραγματική εκτίμηση του όγκου κατανομής του caspofungin.

Βιομετασχηματισμός

Το caspofungin υφίσταται αυτόματη διάσπαση σε μια ένωση με ανοικτό δακτύλιο. Περαιτέρω μεταβολισμός περιλαμβάνει υδρόλυση των πεπτιδίων και Ν-ακετυλίωση. Δύο ενδιαμέσες προϊόντα, που σχηματίζονται κατά τη διάσπαση του caspofungin σ' αυτή την ένωση με τον ανοικτό δακτύλιο, συνδέονται μέσω ομοιοπολικού δεσμού με πρωτεΐνες του πλάσματος, με αποτέλεσμα χαμηλού βαθμού, μη αναστρέψιμη δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το caspofungin δεν είναι αναστολέας των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 ή 3A4. Σε κλινικές μελέτες, το caspofungin δεν προκάλεσε επαγωγή ούτε ανέστειλε τον μεταβολισμό άλλων φαρμακευτικών προϊόντων μέσω του CYP3A4. Το caspofungin δεν είναι υπόστρωμα για την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη και είναι πτωχό υπόστρωμα για τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Αποβολή

Η αποβολή του caspofungin από το πλάσμα γίνεται αργά με ρυθμό κάθαρσης 10-12 ml/min. Οι συγκεντρώσεις του caspofungin στο πλάσμα μειώνονται με ένα πολυφασικό τρόπο, μετά από εφ' άπαξ ενδοφλέβιες εγχύσεις μίας ώρας. Μια σύντομη άλφα-φάση απαντάται αμέσως μετά την έγχυση, ακολουθούμενη από μια β - φάση με χρόνο ημιζωής από 9 έως 11 ώρες. Μια πρόσθετη γ - φάση απαντάται επίσης με χρόνο ημιζωής 45 ωρών. Η κατανομή, περισσότερο από την απέκκριση ή τη βιομετατροπή, είναι ο επικρατέστερος μηχανισμός, που επηρεάζει την κάθαρση του πλάσματος.

Περίπου το 75 % της ραδιενεργούς δόσης ανακτήθηκε: σε 27 ημέρες: 41 % από τα ούρα και 34 % από τα κόπρανα. Υπάρχει μια μικρή απέκκριση ή βιομετατροπή του caspofungin κατά τη διάρκεια των πρώτων 30 ωρών μετά τη χορήγηση. Η απέκκριση είναι αργή και ο τελικός χρόνος ημιζωής της ραδιενέργειας ήταν 12 έως 15 ημέρες. Ένα μικρό ποσοστό caspofungin εκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα (περίπου 1,4 % της δόσης).

Το caspofungin επέδειξε μέτρια μη γραμμική φαρμακοκινητική με αυξημένη συσσώρευση κατά την αύξηση της δόσης, και δοσοεξάρτηση, όσον αφορά το χρόνο επίτευξης σταθερής κατάστασης κατόπιν

χορήγησης πολλαπλών δόσεων.

Ειδικόι πληθυσμοί

Αυξημένη έκθεση στο caspofungin παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και ήπια ηπατική βλάβη, σε θηλυκά άτομα, και στους ηλικιωμένους. Γενικά η αύξηση ήταν μέτρια και όχι αρκετά μεγάλη για να δικαιολογηθεί αναπροσαρμογή της δοσολογίας. Σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια ηπατική βλάβη ή σε υπέρβαρους ασθενείς, μπορεί να είναι αναγκαία η αναπροσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παρακάτω).

Βάρος: Σε πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε ενήλικες ασθενείς με καντιντίαση βρέθηκε ότι το βάρος επηρεάζει τη φαρμακοκινητική του caspofungin. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μειώνονται όταν αυξάνεται το βάρος. Η μέση έκθεση σε ενήλικα ασθενή που ζύγιζε 80 kg υπολογίστηκε να είναι 23 % μικρότερη από αυτή σε ενήλικα ασθενή που ζύγιζε 60 kg (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία: Σε ενήλικες ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική βλάβη, η AUC αυξάνεται περίπου κατά 20 και 75 %, αντίστοιχα. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία όσον αφορά ενήλικες ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και παιδιατρικούς ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία οποιουδήποτε βαθμού. Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων, η μείωση της δοσολογίας από την ημερήσια δόση σε 35 mg σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία έδειξε ότι παρέχει καμπύλη AUC παρόμοια με αυτή που λαμβάνεται σε ενήλικα άτομα με κανονική ηπατική λειτουργία που έλαβαν το καθιερωμένο σχήμα (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία: Σε μια κλινική μελέτη εφάπαξ δόσεων 70 mg, η φαρμακοκινητική του caspofungin ήταν παρόμοια σε ενήλικες εθελοντές με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50 έως 80 ml/min) και στα άτομα ελέγχου. Μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 31 έως 49 ml/min), προχωρημένη (κάθαρση κρεατινίνης 5 έως 30 ml/min) και τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης <10 ml/min και εξαρτώμενων από την διάλυση) νεφρική δυσλειτουργία αύξησε μέτρια τις συγκεντρώσεις caspofungin στο πλάσμα μετά από εφάπαξ δόση (εύρος: 30 έως 49 % για το AUC). Ωστόσο, σε ενήλικες ασθενείς με διηθητική καντιντίαση, οισοφαγική καντιντίαση ή διηθητική ασπεργύλλωση που έλαβαν πολλαπλές ημερήσιες δόσεις caspofungin 50 mg, δεν υπήρξε σημαντική δράση της ήπιας έως προχωρημένου σταδίου νεφρικής βλάβης, στις συγκεντρώσεις του caspofungin. Δεν είναι αναγκαία η αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Το caspofungin δεν μπορεί να διηθηθεί, γι αυτό δεν απαιτείται συμπληρωματική δοσολογία μετά την αιμοδιύλιση.

Φύλο: Οι συγκεντρώσεις του caspofungin στο πλάσμα ήταν κατά μέσο όρο 17-38 % υψηλότερες στις γυναίκες απ'ότι στους άντρες.

Ηλικιωμένοι: Μια μέτρια αύξηση στην AUC (28 %) και C_{24h} (32 %) παρατηρήθηκε σε ηλικιωμένους άντρες σε σύγκριση με νέους άντρες. Στους ασθενείς που έλαβαν εμπειρική θεραπεία ή οι οποίοι είχαν διηθητική καντιντίαση, μια παρόμοια επίδραση με την ηλικία παρατηρήθηκε σε ηλικιωμένους ασθενείς σε σχέση με νεώτερους ασθενείς.

Φυλή: Δεδομένα φαρμακοκινητικής των ασθενών δεν παρουσίασαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του caspofungin, ανάμεσα στην Καυκάσια, Μαύρη, Ισπανική και Μεστίτζος φυλή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε εφήβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών) που ελάμβαναν caspofungin των 50 mg/m² ημερησίως (μέγιστο 70 mg ημερησίως), η AUC_{0-24h} στο πλάσμα για το caspofungin ήταν γενικά συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που ελάμβαναν caspofungin στα 50 mg ημερησίως. Όλοι οι έφηβοι έλαβαν δόσεις >50 mg ημερησίως και στην πραγματικότητα 6 από τους 8 έλαβαν τη μέγιστη δόση των 70 mg/ημέρα. Οι συγκεντρώσεις caspofungin στο πλάσμα σε αυτούς τους εφήβους ήταν μειωμένες συγκριτικά με αυτές των ενηλίκων που ελάμβαναν 70 mg ημερησίως, την πλέον συχνή δόση που χορηγήθηκε στους εφήβους.

Σε παιδιά (ηλικίες 2 έως 11 ετών) που ελάμβαναν caspofungin στα 50 mg/m² ημερησίως (μέγιστο

70 mg ημερησίως), η AUC_{0-24hr} στο πλάσμα για το caspofungin, μετά από πολλαπλές δόσεις ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που ελάμβαναν caspofungin στα 50 mg/ημερησίως.

Σε μικρά παιδιά και νήπια (ηλικίας 12 έως 23 μηνών) που ελάμβαναν caspofungin στα 50 mg/m² ημερησίως (μέγιστο 70 mg ημερησίως), η AUC_{0-24hr} στο πλάσμα για το caspofungin, μετά από πολλαπλές δόσεις ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που ελάμβαναν caspofungin στα 50 mg ημερησίως και με αυτή των μεγαλύτερων παιδιών (ηλικίας 2 έως 11 ετών) που έλαβαν 50 mg/m² ημερησίως.

Συνολικά, τα διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής, αποτελεσματικότητας και ασφάλειας είναι περιορισμένα σε ασθενείς ηλικίας 3 έως 10 μηνών. Δεδομένα φαρμακοκινητικής ενός παιδιού 10 μηνών που έλαβε τη δόση των 50 mg/m² ημερησίως κατέδειξαν την AUC_{0-24hr} εντός του ιδίου εύρους όπως παρατηρήθηκε σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες στη δόση των 50 mg/m² και 50 mg, αντιστοίχως, ενώ σε ένα παιδί ηλικίας 6 μηνών που έλαβε τη δόση των 50 mg/m², η AUC_{0-24hr} ήταν κατά τι μεγαλύτερη.

Σε νεογνά και βρέφη (<3 μηνών) που έλαβαν caspofungin στα 25 mg/m² ημερησίως (που αντιστοιχεί σε μέση ημερήσια δόση των 2,1 mg/kg), η μέγιστη συγκέντρωση caspofungin (C_{1hr}) και η ελάχιστη συγκέντρωση caspofungin (C_{24hr}) μετά από πολλαπλές δόσεις ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που έλαβαν caspofungin στα 50 mg ημερησίως. Την Ημέρα 1, η C_{1hr} ήταν συγκρίσιμη και η C_{24hr} μετρώσε αυξημένη (36 %) σε αυτά τα νεογνά και βρέφη σε σχέση με τους ενήλικες. Παρόλα αυτά, παρατηρήθηκε μεταβλητότητα τόσο στη C_{1hr} (γεωμετρική μέση τιμή την Ημέρα 4, 11,73 μg/ml, κυμαινόμενη από 2,63 έως 22,05 μg/ml) όσο και στη C_{24hr} (γεωμετρική μέση τιμή την Ημέρα 4, 3,55 μg/ml, κυμαινόμενη από 0,13 έως 7,17 μg/ml). Μετρήσεις της AUC_{0-24hr} δεν πραγματοποιήθηκαν σε αυτή τη μελέτη λόγω των αραιών δειγμάτων πλάσματος. Αξίζει να σημειωθεί ότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του caspofungin δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε προοπτικές κλινικές δοκιμές σε νεογνά και βρέφη ηλικίας κάτω των 3 μηνών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε αρουραίους και πιθήκους που έλαβαν δόσεις έως 7-8 mg/kg ενδοφλεβίως, έδειξαν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης στους αρουραίους και τους πιθήκους, ενδείξεις απελευθέρωσης ισταμίνης στους αρουραίους, και βέβαιες ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίζονται στο ήπαρ των πηθήκων. Μελέτες τοξικότητας στην ανάπτυξη στους αρουραίους έδειξαν ότι το caspofungin προκαλεί μειώσεις στο βάρος του σώματος του εμβρύου και αύξηση στη συχνότητα ατελούς οστεοποίησης των σπονδύλων, του στερνιδίου, και των οστών του κρανίου σε δόσεις 5 mg/kg που σχετίστηκαν με ανεπιθύμητες ενέργειες για τη μητέρα όπως οι ενδείξεις της απελευθέρωσης ισταμίνης σε εγκύους αρουραίους. Αναφέρθηκε επίσης αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της αυχενικής πλευράς. Το caspofungin ήταν αρνητικό σε *in vitro* αναλύσεις για δυνητική γενοτοξικότητα καθώς επίσης και κατά τον χρωμοσωμικό έλεγχο μυελού οστών σε ποντικό *in vivo*. Δεν διεξήχθησαν μελέτες καρκινογένεσης μεγάλης διάρκειας σε ζώα, για να αξιολογηθεί το δυναμικό καρκινογένεσης. Για το caspofungin, δεν υπήρξαν επιδράσεις στη γονιμότητα σε μελέτες που διεξήχθησαν σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους έως και 5 mg/kg/ημερησίως.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Sucrose
Mannitol
Glacial acetic acid
Sodium hydroxide (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Να μην αναμειγνύεται με μέσα αραίωσης που περιέχουν γλυκόζη, επειδή το CASMYG δεν είναι σταθερό σε μέσα αραίωσης που περιέχουν γλυκόζη. Επί απουσίας μελετών συμβατότητας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Για το CASMYG 50 mg: 2 χρόνια

Για το CASMYG 70 mg: 2 χρόνια

Το CASMYG δεν περιέχει συντηρητικά. Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για μέχρι 24 ώρες σε θερμοκρασία 25 °C ή χαμηλότερη και στους 5 ± 3 °C όταν έχει ανασυσταθεί με ενέσιμο ύδωρ. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως, εκτός και εάν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης/αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, τότε ο χρόνος διατήρησης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του αραιωθέντος διαλύματος έγχυσης για τον ασθενή έχει αποδειχθεί για 48 ώρες στους 2 έως 8°C και σε θερμοκρασία δωματίου (25 °C), όταν έχει αραιωθεί με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %), ή 2,25 mg/ml (0,225 %) προς έγχυση, ή γαλακτικό διάλυμα Ringer.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, τότε ο χρόνος διατήρησης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να είναι κανονικά μεγαλύτερη από 24 ώρες σε 2 έως 8°C, εκτός αν η ανασύσταση και η αραίωση έγιναν κάτω από ελεγχόμενες και εγκεκριποιημένες ασηπτικές συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη ανοιγμένα φιαλίδια: Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

CASMYG 50 mg

Διαφανές γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 10 ml, με βρωμοβουτυλικό ελαστικό πώμα χρώματος γκρι και κυάθιο αλουμινίου με κόκκινο αποσπώμενο καπάκι πολυπροπυλενίου.

CASMYG 70 mg

Διαφανές γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 10 ml, με βρωμοβουτυλικό ελαστικό πώμα χρώματος γκρι και κυάθιο αλουμινίου με πορτοκαλί αποσπώμενο καπάκι πολυπροπυλενίου.

Διατίθεται σε συσκευασία 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ανασύσταση του CASMYG

ΝΑ ΜΗΝ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΜΕΣΑ ΑΡΑΙΩΣΗΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΓΛΥΚΟΖΗ, επειδή το CASMYG δεν είναι σταθερό σε μέσα αραίωσης που περιέχουν γλυκόζη. ΝΑ ΜΗΝ ΓΙΝΕΤΑΙ ΑΝΑΜΕΙΞΗ Ή ΤΑΥΤΟΧΡΟΝΗ ΕΓΧΥΣΗ του CASMYG ΜΕ ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ, επειδή δεν υπάρχουν στοιχεία διαθέσιμα για την συμβατότητα του CASMYG με άλλες ουσίες που χορηγούνται ενδοφλεβίως, πρόσθετα ή φαρμακευτικά προϊόντα. Να ελέγχεται οπτικά το διάλυμα προς έγχυση για σωματίδια ή αποχρωματισμό.

Κάθε αντιμυκητιασικό υπολειπόμενο διάλυμα καθώς και όλα τα υλικά που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη χορήγηση πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

CASMYG 50 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Βήμα 1 Ανασύσταση των συμβατικών φιαλιδίων

Για την ανασύσταση της κόνεως, αφήστε το φιαλίδιο να ανακτήσει την θερμοκρασία δωματίου και προσθέστε 10,5 ml ενέσιμο ύδωρ κάτω από ασηπτικές συνθήκες. Οι συγκεντρώσεις των ανασυσταθέντων φιαλιδίων θα είναι 5,2 mg/ml.

Η λευκή ως υπόλευκη συμπαγής λυοφιλοποιημένη κόνις θα διαλυθεί πλήρως. Αναμείξτε ελαφρά έως ότου ληφθεί ένα διαυγές διάλυμα. Τα ανασυσταθέντα διαλύματα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματίδια ή για αποχρωματισμό. Αυτό το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να φυλάσσεται για μέχρι 24 ώρες σε θερμοκρασία 25 °C ή χαμηλότερη ή στους 5 ± 3 °C.

Βήμα 2 Προσθήκη του ανασυσταθέντος διαλύματος CASMYG σε διάλυμα προς έγχυση για τον ασθενή

Τα μέσα αραιώσης για το τελικό διάλυμα έγχυσης είναι: στείρο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή γαλακτικό διάλυμα Ringer. Το διάλυμα προς έγχυση παρασκευάζεται κάτω από ασηπτικές συνθήκες, με την προσθήκη της κατάλληλης ποσότητας του ανασυσταθέντος πυκνού διαλύματος (όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα) σε ένα σάκο ή φιάλη έγχυσης των 250 ml. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί μειωμένος όγκος 100 ml για τις εγχύσεις, για τις ημερήσιες δόσεις 50 mg ή 35 mg, όταν κρίνεται ιατρικά απαραίτητο.

Το διάλυμα να μην χρησιμοποιείται αν είναι θολό ή έχει ίζημα.

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΤΟΥ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΠΡΟΣ ΕΓΧΥΣΗ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Δοσολογία*	Όγκος του ανασυσταθέντος διαλύματος CASMYG για μεταφορά σε σάκκο ή φιάλη προς ενδοφλέβια χρήση	Καθιερωμένη διαδικασία παρασκευής (ανασυσταθέν διάλυμα CASMYG έχει προστεθεί σε 250 ml) τελική συγκέντρωση	Διάλυμα προς έγχυση με μειωμένο όγκο (ανασυσταθέν διάλυμα CASMYG έχει προστεθεί σε 100 ml) τελική συγκέντρωση
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg σε μειωμένο όγκο	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg για μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (από ένα φιαλίδιο 50 mg)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg για μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (από ένα φιαλίδιο 50 mg) σε μειωμένο όγκο	7 ml	-	0,34 mg/ml

*10,5 ml θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την ανασύσταση όλων των φιαλιδίων.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Υπολογισμός του Εμβαδού της Επιφάνειας του Σώματος (Body Surface Area, BSA) για παιδιατρική δοσολογία

Πριν από την παρασκευή της έγχυσης, να υπολογισθεί το εμβαδόν της επιφάνειας του σώματος (BSA) του ασθενούς χρησιμοποιώντας την παρακάτω εξίσωση: (Εξίσωση Mosteller)



$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Υψος (cm)} \times \text{Βάρος (kg)}}{3600}}$$

Παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση των 70 mg/m² για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας > 3 μηνών (χρησιμοποιώντας φιαλίδιο των 50 mg).

1. Να προσδιορισθεί η πραγματική δόση εφόδου που θα χρησιμοποιηθεί στον παιδιατρικό ασθενή χρησιμοποιώντας την BSA του ασθενούς (όπως προσδιορίστηκε παραπάνω) και την ακόλουθη εξίσωση:
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Δόση εφόδου}$
Η μέγιστη δόση εφόδου κατά την Ημέρα 1 δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 70 mg ανεξάρτητα από την υπολογισθείσα δόση του ασθενούς.
2. Αφήστε να γίνει εξισορρόπηση του ψυχθέντος φιαλιδίου του CASMYG σε θερμοκρασία δωματίου.
3. Προσθέστε κάτω από ασηπτικές συνθήκες 10,5 ml ενέσιμου ύδατος ^a. Αυτό το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να διατηρηθεί για μέχρι 24 ώρες σε θερμοκρασία 25 °C ή χαμηλότερη ή στους 5 ± 3 °C ^b. Αυτό παρέχει τελική συγκέντρωση του caspofungin στο φιαλίδιο 5,2 mg/ml.
4. Αφαιρέστε από το φιαλίδιο τον όγκο του φαρμακευτικού προϊόντος που ισοδυναμεί με την υπολογισθείσα δόση εφόδου (Στάδιο 1). Κάτω από ασηπτικές συνθήκες μεταφέρετε αυτόν τον όγκο (ml) ^γ του ανασυσταθέντος CASMYG σε ένα σάκκο IV (ή φιάλη) που περιέχει 250 ml 0,9 %, 0,45 %, ή 0,225 % ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου, ή ενέσιμου γαλακτικού διαλύματος Ringer. Εναλλακτικά, ο όγκος (ml) ^γ του ανασυσταθέντος CASMYG μπορεί να προστεθεί σε ένα μειωμένο όγκο 0,9 %, 0,45 %, ή 0,225 % ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου, ή ενέσιμου γαλακτικού διαλύματος Ringer που να μην υπερβαίνει την τελική συγκέντρωση του 0,5 mg/ml. Αυτό το διάλυμα έγχυσης πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 48 ώρες εάν διατηρηθεί στο ψυγείο στους 2 έως 8°C ή σε θερμοκρασία δωματίου (25°C).

Παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση των 50 mg/m² για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας > 3 μηνών (χρησιμοποιώντας φιαλίδιο των 50 mg).

1. Να προσδιορισθεί η πραγματική δόση συντήρησης που θα χρησιμοποιηθεί στον παιδιατρικό ασθενή χρησιμοποιώντας την BSA του ασθενούς (όπως προσδιορίστηκε παραπάνω) και την ακόλουθη εξίσωση:
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Ημερήσια Δόση Συντήρησης}$
Η Ημερήσια Δόση Συντήρησης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 70 mg ανεξάρτητα από την υπολογισθείσα δόση του ασθενούς.
2. Αφήστε να γίνει εξισορρόπηση του ψυχθέντος φιαλιδίου του CASMYG σε θερμοκρασία δωματίου.
3. Προσθέστε κάτω από ασηπτικές συνθήκες 10,5 ml ενέσιμου ύδατος ^a. Αυτό το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να διατηρηθεί για μέχρι 24 ώρες σε θερμοκρασία 25 °C ή χαμηλότερη ή στους 5 ± 3 °C ^b. Αυτό παρέχει τελική συγκέντρωση του caspofungin στο φιαλίδιο 5,2 mg/ml.
4. Αφαιρέστε από το φιαλίδιο τον όγκο του φαρμακευτικού προϊόντος που ισοδυναμεί με την υπολογισθείσα ημερήσια δόση συντήρησης (Στάδιο 1). Κάτω από ασηπτικές συνθήκες μεταφέρετε αυτόν τον όγκο (ml) ^γ του ανασυσταθέντος CASMYG σε ένα σάκκο IV (ή φιάλη) που περιέχει 250 ml 0,9 %, 0,45%, ή 0,225 % ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου, ή ενέσιμου γαλακτικού διαλύματος Ringer. Εναλλακτικά, ο όγκος (ml) ^γ του ανασυσταθέντος CASMYG μπορεί να προστεθεί σε ένα μειωμένο όγκο 0,9 %, 0,45 %, ή 0,225 % ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου, ή ενέσιμου γαλακτικού διαλύματος Ringer που να μην υπερβαίνει την τελική συγκέντρωση του 0,5 mg/ml. Αυτό το διάλυμα έγχυσης πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 48 ώρες εάν διατηρηθεί στο ψυγείο στους 2 έως 8°C ή σε θερμοκρασία δωματίου (25°C).

Παρατηρήσεις σχετικά με την παρασκευή:

- α. Η λευκή ως υπόλευκη συμπαγής μάζα θα διαλυθεί πλήρως. Αναμείξτε ελαφρά έως ότου ληφθεί ένα διανυγές διάλυμα.
- β. Να ελεγχθεί οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για σωματίδια ή για αποχρωματισμό κατά την ανασύσταση και πριν από την έγχυση. Να μην χρησιμοποιηθεί εάν το διάλυμα είναι θολό ή έχει

ίζημα.

γ. Το CASMYG διατίθεται ώστε να παρέχει την πλήρη δόση που αναφέρεται στο φιαλίδιο (50 mg) εάν αφαιρεθούν 10 ml από το φιαλίδιο.

CASMYG 70 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Βήμα 1 Ανασύσταση των συμβατικών φιαλιδίων

Για την ανασύσταση της κόνεως, αφήστε το φιαλίδιο να ανακτήσει την θερμοκρασία δωματίου και προσθέστε 10,5 ml ενέσιμο ύδωρ κάτω από ασηπτικές συνθήκες. Οι συγκεντρώσεις των ανασυσταθέντων φιαλιδίων θα είναι: 7,2 mg/ml.

Η λευκή ως υπόλευκη συμπαγής λυοφιλοποιημένη κόνις θα διαλυθεί πλήρως. Αναμειξτε ελαφρά έως ότου ληφθεί ένα διαυγές διάλυμα. Τα ανασυσταθέντα διαλύματα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματίδια ή για αποχρωματισμό. Αυτό το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να φυλάσσεται για μέχρι 24 ώρες σε θερμοκρασία 25 °C ή χαμηλότερη ή στους 5 ± 3 °C.

Βήμα 2 Προσθήκη του ανασυσταθέντος διαλύματος CASMYG σε διάλυμα προς έγχυση για τον ασθενή

Τα μέσα αραιώσης για το τελικό διάλυμα έγχυσης είναι: στείρο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή γαλακτικό διάλυμα Ringer. Το διάλυμα προς έγχυση παρασκευάζεται κάτω από ασηπτικές συνθήκες, με την προσθήκη της κατάλληλης ποσότητας του ανασυσταθέντος πυκνού διαλύματος (όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα) σε ένα σάκο ή φιάλη έγχυσης των 250 ml. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί μειωμένος όγκος 100 ml για τις εγχύσεις, για τις ημερήσιες δόσεις 50 mg ή 35 mg, όταν κρίνεται ιατρικά απαραίτητο.

Το διάλυμα να μην χρησιμοποιείται αν είναι θολό ή έχει ίζημα.

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΤΟΥ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΠΡΟΣ ΕΓΧΥΣΗ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Δοσολογία*	Όγκος του ανασυσταθέντος διαλύματος CASMYG για μεταφορά σε σάκκο ή φιάλη προς ενδοφλέβια χρήση	Καθιερωμένη διαδικασία παρασκευής (ανασυσταθέν διάλυμα CASMYG έχει προστεθεί σε 250 ml) τελική συγκέντρωση	Διάλυμα προς έγχυση με μειωμένο όγκο (ανασυσταθέν διάλυμα CASMYG έχει προστεθεί σε 100 ml) τελική συγκέντρωση
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Δεν συνιστάται
70 mg (από δύο φιαλίδια των 50 mg)**	14 ml	0,28 mg/ml	Δεν συνιστάται
35 mg για μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (από ένα φιαλίδιο 70 mg)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

*10,5 ml θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την ανασύσταση όλων των φιαλιδίων

**Εάν δεν είναι διαθέσιμο φιαλίδιο των 70 mg, η δόση των 70 mg μπορεί να παρασκευαστεί από δύο φιαλίδια των 50 mg

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Υπολογισμός του Εμβαδού της Επιφάνειας του Σώματος (Body Surface Area, BSA) για παιδιατρική δοσολογία

Πριν από την παρασκευή της έγχυσης, να υπολογισθεί το εμβαδόν της επιφάνειας του σώματος (BSA) του ασθενούς χρησιμοποιώντας την παρακάτω εξίσωση: (Εξίσωση Mosteller)



$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Υψος (cm)} \times \text{Βάρος (kg)}}{3600}}$$

Παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση των 70 mg/m² για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας > 3 μηνών (χρησιμοποιώντας φιαλίδιο των 70 mg).

1. Να προσδιορισθεί η πραγματική δόση εφόδου που θα χρησιμοποιηθεί στον παιδιατρικό ασθενή χρησιμοποιώντας την BSA του ασθενούς (όπως προσδιορίστηκε παραπάνω) και την ακόλουθη εξίσωση:
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Δόση εφόδου}$
Η μέγιστη δόση εφόδου κατά την Ημέρα 1 δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 70 mg ανεξάρτητα από την υπολογισθείσα δόση του ασθενούς.
2. Αφήστε να γίνει εξισορρόπηση του ψυχθέντος φιαλιδίου του CASMYG σε θερμοκρασία δωματίου.
3. Προσθέστε κάτω από ασηπτικές συνθήκες 10,5 ml ενέσιμου ύδατος ^a. Αυτό το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να διατηρηθεί για μέχρι 24 ώρες σε θερμοκρασία 25 °C ή χαμηλότερη ή στους $5 \pm 3 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ^b. Αυτό παρέχει τελική συγκέντρωση του caspofungin στο φιαλίδιο 7,2 mg/ml.
4. Αφαιρέστε από το φιαλίδιο τον όγκο του φαρμακευτικού προϊόντος που ισοδυναμεί με την υπολογισθείσα δόση εφόδου (Στάδιο 1). Κάτω από ασηπτικές συνθήκες μεταφέρετε αυτόν τον όγκο (ml) ^c του ανασυσταθέντος CASMYG σε ένα σάκκο IV (ή φιάλη) που περιέχει 250 ml 0,9 %, 0,45 %, ή 0,225 % ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου, ή ενέσιμου γαλακτικού διαλύματος Ringer. Εναλλακτικά, ο όγκος (ml) ^c του ανασυσταθέντος CASMYG μπορεί να προστεθεί σε ένα μειωμένο όγκο 0,9 %, 0,45 %, ή 0,225 % ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου, ή ενέσιμου γαλακτικού διαλύματος Ringer που να μην υπερβαίνει την τελική συγκέντρωση του 0,5 mg/ml. Αυτό το διάλυμα έγχυσης πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 48 ώρες εάν διατηρηθεί στο ψυγείο στους 2 έως 8°C ή σε θερμοκρασία δωματίου (25°C).

Παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση των 50 mg/m² για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας > 3 μηνών (χρησιμοποιώντας φιαλίδιο των 70 mg).

1. Να προσδιορισθεί η πραγματική δόση συντήρησης που θα χρησιμοποιηθεί στον παιδιατρικό ασθενή χρησιμοποιώντας την BSA του ασθενούς (όπως προσδιορίστηκε παραπάνω) και την ακόλουθη εξίσωση:
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Ημερήσια Δόση Συντήρησης}$
Η Ημερήσια Δόση Συντήρησης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 70 mg ανεξάρτητα από την υπολογισθείσα δόση του ασθενούς.
2. Αφήστε να γίνει εξισορρόπηση του ψυχθέντος φιαλιδίου του CASMYG σε θερμοκρασία δωματίου.
3. Προσθέστε κάτω από ασηπτικές συνθήκες 10,5 ml ενέσιμου ύδατος ^a. Αυτό το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να διατηρηθεί για μέχρι 24 ώρες σε θερμοκρασία 25 °C ή χαμηλότερη ή στους $5 \pm 3 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ^b. Αυτό παρέχει τελική συγκέντρωση του caspofungin στο φιαλίδιο 7,2 mg/ml.
4. Αφαιρέστε από το φιαλίδιο τον όγκο του φαρμακευτικού προϊόντος που ισοδυναμεί με την υπολογισθείσα ημερήσια δόση συντήρησης (Στάδιο 1). Κάτω από ασηπτικές συνθήκες μεταφέρετε αυτόν τον όγκο (ml) ^c του ανασυσταθέντος CASMYG σε ένα σάκκο IV (ή φιάλη) που περιέχει 250 ml 0,9 %, 0,45%, ή 0,225 % ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου, ή ενέσιμου γαλακτικού διαλύματος Ringer. Εναλλακτικά, ο όγκος (ml) ^c του ανασυσταθέντος CASMYG μπορεί να προστεθεί σε ένα μειωμένο όγκο 0,9 %, 0,45 %, ή 0,225 % ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου, ή ενέσιμου γαλακτικού διαλύματος Ringer που να μην υπερβαίνει την τελική συγκέντρωση του 0,5 mg/ml. Αυτό το διάλυμα έγχυσης πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 48 ώρες εάν διατηρηθεί στο ψυγείο στους 2 έως 8°C ή σε θερμοκρασία δωματίου (25°C).

Παρατηρήσεις σχετικά με την παρασκευή:

α. Η λευκή ως υπόλευκη συμπαγής μάζα θα διαλυθεί πλήρως. Αναμείξτε ελαφρά έως ότου ληφθεί ένα διανέγες διάλυμα.

β. Να ελεγχθεί οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για σωματίδια ή για αποχρωματισμό κατά την ανασύστασή και πριν από την έγχυση. Να μην χρησιμοποιηθεί εάν το διάλυμα είναι θολό ή έχει ίζημα.

γ. Το CASMYG διατίθεται ώστε να παρέχει την πλήρη δόση που αναφέρεται στο φιαλίδιο (70 mg) εάν αφαιρεθούν 10 ml από το φιαλίδιο.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PHARMATHEN INTERNATIONAL S.A.
ΔΕΡΒΕΝΑΚΙΩΝ 4, 153 51, ΠΑΛΛΗΝΗ ΑΤΤΙΚΗΣ
Τηλ: +30 210 66 04 300
Φαξ: +30 210 66 66 749
e-mail: info@pharmathen.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

<[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]>