**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Caspofungin DEMO 70 mg Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 70 mg caspofungin (ως acetate).

Η συγκέντρωση του ανασυσταθέντος φιαλιδίου θα είναι 7,2 mg / mL.

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

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Πριν την ανασύσταση, η κόνις είναι λευκή έως υπόλευκη συμπαγής, 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**

H 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 η 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

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 υπόψιν 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 οτι 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.

H διάρκεια της θεραπείας της διηθητικής καντιντίασης καθορίζεται από την κλινική και

μικροβιολογική ανταπόκριση του ασθενούς. Mετά τη βελτίωση των σημείων και συμπτωμάτων της

διηθητικής καντιντίασης και την εμφάνιση αρνητικών καλλιεργειών, 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 και άνω ) 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 υπόψιν 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 υπόψιν 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 αραίωση, 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 οποιοδήποτε 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 συχνοί 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 υπόψιν

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).

Εχουν παρατηρηθεί μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με caspofungin. Σε ορισμένο αριθμό ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών με σοβαρές υποκείμενες καταστάσεις που λάμβαναν ταυτόχρονα πολλαπλές φαρμακευτικές αγωγές μαζί με caspofungin, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κλινικά σημαντικής ηπατικής δυσλειτουργίας, ηπατίτιδας και ηπατικής ανεπάρκειας. Η αιτιατή σχέση με το caspofungin δεν έχει τεκμηριωθεί. Ασθενείς που κατά τη διάρκεια της θεραπείας με caspofungin εμφανίζουν μη φυσιολογικές τιμές ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν εμφάνιση ενδείξεων επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας και η σχέση κινδύνου / οφέλους της συνεχιζόμενης θεραπείας με caspofungin θα πρέπει να επαναξιολογηθεί.

**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 Α (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 συγχορηγήθηκε 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 Β, τα

μυκοφαινολικά, τη νελφιναβίρη, ή το tacrolimus. Το caspofungin δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική

της αμφοτερικίνης Β, της ιτρακοναζόλης, της ριφαμπικίνης ή της μυκοφαινολικής μοφετίλης. Παρόλο

που τα στοιχεία ασφάλειας είναι περιορισμένα, φαίνεται ότι δεν απαιτούνται ιδιαίτερες προφυλάξεις,

όταν συγχορηγείται αμφοτερικίνη Β, 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 συγχορήγησης, 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. O 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 η

ταυτόχρονη χρήση του caspofungin με τους επαγωγείς εφαβιρένζη, νεβιραπίνη, ριφαμπικίνη,

δεξαμεθαζόνη, φαινυτοΐνη, ή καρβαμαζεπίνη, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της AUC του

caspofungin. Εάν συγχορηγούνται επαγωγείς των μεταβολικών ενζύμων, θα πρέπει να λαμβάνεται

υπόψιν 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 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 συγχορήγηση 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 παρουσιάσθηκαν στους ενήλικες. Όταν το caspofungin συγχορηγείται σε παιδιατρικούς

ασθενείς (ηλικίας 12 μηνών έως 17 ετών) με επαγωγείς που σχετίζονται με την κάθαρση της δραστικής ουσίας του φαρμάκου, όπως ριφαμπικίνη, εφαβιρένζη, νεβιραπίνη, φαινυτοΐνη, δεξαμεθαζόνη, ή καρβαμαζεπίνη, πρέπει να ληφθεί υπόψιν 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 έχει δειχθεί 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

μηχανών.

**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 εμπύρετοι ουδετεροπενικοί ασθενείς (μελέτη εμπειρικής θεραπείας), 382 ασθενείς με διηθητική

καντιντίαση, 228 ασθενείς με διηθητική ασπεργίλλωση, 297 ασθενείς με εντοπισμένες λοιμώξεις

Candida και 394 άτομα εισήχθηκαν 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 (πχ. 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, έκκριμμα, 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.

Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

*[Πολύ συχνές (≥ 1/10), Συχνές (≥ 1/100έως<1/10), Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)]*

**Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:**

Συχνές: μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένος αιματοκρίτης, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων,

Όχι συχνές: αναιμία, θρομβοκυτοπενία, διαταραχή της πήξης του αίματος, λευκοπενία, αυξημένα

ηωσινόφιλα, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων, μειωμένος αριθμός

λεμφοκυττάρων, αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων.

**Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης**

Συχνές: υποκαλιαιμία

Όχι συχνές: υπερφόρτωση με υγρά, υπομαγνησιαιμία, ανορεξία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές,

υπεργλυκαιμία, υπασβεσταιμία, μεταβολική οξέωση.

**Ψυχιατρικές διαταραχές**

Όχι συχνές: άγχος, αποπροσανατολισμός, αϋπνία.

**Διαταραχές του νευρικού συστήματος:**

Συχνές: κεφαλαλγία

Όχι συχνές: ζάλη, δυσγευσία, παραισθησία, υπνηλία, τρόμος, υπαισθησία.

**Οφθαλμικές διαταραχές:**

Όχι συχνές: οφθαλμικός ίκτερος, θολή όραση, οίδημα των βλεφάρων, αυξημένη δακρύρροια.

**Καρδιακές διαταραχές**

Όχι συχνές: αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, αρρυθμία, κολπική μαρμαρυγή, συμφορητική καρδιακή

ανεπάρκεια.

**Αγγειακές διαταραχές:**

Συχνές: φλεβίτιδα

Όχι συχνές: θρομβοφλεβίτιδα, έξαψη, εξάψεις, υπέρταση, υπόταση.

**Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:**

Συχνές: δύσπνοια

Όχι συχνές: ρινική συμφόρηση, ρινοφαρυγγικό άλγος, ταχύπνοια, βρογχοσπασμός, βήχας, δύσπνοια

παροξυσμική νυχτερινή, υποξία, ρόγχοι, συριγμός.

**Διαταραχές του γαστρεντερικού:**

Συχνές: ναυτία, διάρροια, έμετος

Όχι συχνές: κοιλιακό άλγος, άλγος της άνω κοιλίας, ξηροστομία, δυσπεψία, δυσφορία στομάχου,

κοιλιακή διάταση, ασκίτης, δυσκοιλιότητα, δυσφαγία, μετεωρισμός.

**Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:**

**Συχνές:** αυξημένα ηπατικά ένζυμα (αμινοτρανσφεράση αλανίνης, αμινοτρανσφεράση ασπαρτική,

αλκαλική φωσφατάση του αίματος, άμεση χολερυθρίνη, χολερυθρίνη αίματος)

**Όχι συχνές**: χολόσταση, ηπατομεγαλία, υπερχολερυθριναιμία, ίκτερος, μη φυσιολογική ηπατική

λειτουργία, ηπατοτοξικότητα, ηπατική διαταραχή.

**Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:**

Συχνές: εξάνθημα, κνησμός, ερύθημα, υπερίδρωση.

Όχι συχνές: πολύμορφο ερύθημα, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδο-βλατιδώδες, κνησμώδες

εξάνθημα, κνίδωση, δερματική αλλεργία, γενικευμένος κνησμός, ερυθηματώδες εξάνθημα,

γενικευμένο εξάνθημα, εξάνθημα ιλαροειδές, δερματική βλάβη.

**Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού**

Συχνές: αρθραλγία

Όχι συχνές: οσφυαλγία, πόνος στα κάτω άκρα, πόνος στα οστά, μυϊκή αδυναμία, μυαλγία.

**Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών**

*Όχι συχνές:* νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

**Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:**

*Συχνές:* πυρεξία, ρίγη, κνησμός στο σημείο της έγχυσης.

*Όχι συχνές:* άλγος, πόνος στο σημείο του καθετήρα, κόπωση, αίσθηση ψύχους, αίσθηση ζέστης,

ερύθημα στο σημείο της έγχυσης, σκλήρυνση στο σημείο της έγχυσης, πόνος στο σημείο της έγχυσης, οίδημα στο σημείο της έγχυσης, φλεβίτιδα στο σημείο της ένεσης, περιφερικό οίδημα, ευαισθησία, θωρακική δυσφορία, θωρακικός πόνος, οίδημα προσώπου, αίσθηση αλλαγής της θερμοκρασίας του σώματος, σκλήρυνση, εξαγγείωση στο σημείο της έγχυσης, ερεθισμός στο σημείο της έγχυσης, φλεβίτιδα στο σημείο της έγχυσης, εξάνθημα στο σημείο της έγχυσης, κνίδωση στο σημείο της έγχυσης, ερύθημα στο σημείο της ένεσης, οίδημα στο σημείο της ένεσης, πόνος στο σημείο της ένεσης, διόγκωση στο σημείο της ένεσης, αίσθημα κακουχίας, οίδημα.

**Παρακλινικές εξετάσεις:**

Συχνές: μειωμένη τιμή του καλίου στο αίμα, μειωμένη τιμή λευκωματίνης στο αίμα,

Όχι συχνές: αυξημένη κρεατινίνη στο αίμα, παρουσία ερυθρών αιμοσφαιρίων στα ούρα, μειωμένη

ολική πρωτεΐνη, παρουσία πρωτεΐνης στα ούρα, παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης, μειωμένος

χρόνος προθρομβίνης, μειωμένη τιμή του νατρίου στο αίμα, αυξημένη τιμή του νατρίου στο αίμα,

μειωμένη τιμή του ασβεστίου στο αίμα, αυξημένη τιμή του ασβεστίου στο αίμα, μειωμένη τιμή του

χλωρίου στο αίμα, αυξημένη τιμή της γλυκόζης στο αίμα, μειωμένη τιμή του μαγνησίου στο αίμα,

μειωμένη τιμή του φωσφόρου στο αίμα, αυξημένη τιμή του φωσφόρου στο αίμα, αυξημένη τιμή της

ουρίας στο αίμα, αυξημένη τιμή της γαμμα-γλουταμυλοτρανφεράσης, παρατεταμένος χρόνος

ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, μειωμένη τιμή διττανθρακικών στο αίμα, αυξημένη τιμή

του χλωρίου στο αίμα, αυξημένη τιμή του καλίου στο αίμα, αυξημένη αρτηριακή πίεση, μειωμένη

τιμή του ουρικού οξέος στο αίμα, αίμα στα ούρα, μη φυσιολογικοί θόρυβοι αναπνοής, μειωμένη τιμή

του διοξειδίου του άνθρακος, αυξημένο επίπεδο ανοσοκαταστολής της δραστικής ουσίας, αυξημένος διεθνής δείκτης ομαλοποίησης, νεφρικοί κύλινδροι, παρουσία λευκών αιμοσφαιρίων στα ούρα, και αυξημένη τιμή του pH στα ούρα.

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 σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τη δραστική ουσία ή μια ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τη δραστική ουσία 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 ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη δραστική ουσία που αναφέρθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με caspofungin ήταν πυρεξία (11,7 %), εξάνθημα (4,7 %) και κεφαλαλγία (2,9 %).

Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

*[Πολύ συχνές (≥ 1/10, Συχνές (≥ 1/100 έως <1/10)]*

**Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:**

*Συχνές:* αυξημένος αριθμός ηωσινόφιλων.

**Διαταραχές του νευρικού συστήματος:**

*Συχνές:* κεφαλαλγία

**Καρδιακές διαταραχές:**

*Συχνές:* ταχυκαρδία

**Αγγειακές διαταραχές:**

*Συχνές:* έξαψη, υπόταση.

**Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:**

**Συχνές:** αυξημένα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων (AST, ALT)

**Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:**

*Συχνές:* εξάνθημα, κνησμός.

**Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:**

*Πολύ συχνές:* πυρετός

*Συχνές:* ρίγη, πόνος στο σημείο του καθετήρα

**Παρακλινικές εξετάσεις:**

*Συχνές:* μειωμένη τιμή του καλίου, υπομαγνησιαιμία, αυξημένη γλυκόζη, μειωμένη τιμή φωσφόρου στο αίμα και αυξημένη τιμή φωσφόρου στο αίμα.

**Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου:**

Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου:

**Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:**

Ηπατική δυσλειτουργία

**Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:**

Διόγκωση και περιφερικό οίδημα

**Παρακλινικές εξετάσεις:**

Υπερασβεσταιμία

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

**Για Ελλάδα:** μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284 ΤΚ 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>,

**Για Κύπρο:** μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs).

**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.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση,

Κωδικός ATC: J02ΑΧ04.

Μηχανισμός δράσης

Το caspofungin acetate είναι μια ημισυνθετική λιποπεπτιδική ένωση (echinocandin), η οποία

συντίθεται από ένα προϊον 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 δραστικότητα με το caspofungin έχει αποδειχτεί έναντι μυκήτων Candida.

Μελέτες in vitro και in vivo εδειξαν 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 δραστικότητα 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

δραστικότητα in vitro έναντι των είδών 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 lusitaniae* [N = 80), *Candida*

*parapsilosis* [N = 215], Cancida rugosa [N = 1] και *Cancida tropicalis* [N = 258]),

συμπεριλαμβανομένων των απομονωθέντων μέ μεταλλάξεις με μεταφορά με πολλαπλή

ανθεκτικότητα και αυτών με επίκτητη 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 Μ38-A2 (για *είδη*

*Aspergillus*), και της μεθόδου Μ27-Α3 (για *είδη Candida*). Τυποποιημένες τεχνικές για έλεγχο

ευαισθησίας έχουν καθιερωθεί για ζυμομύκητες από την EUCAST. Ωστόσο, ερμηνευτικά σημεία για το caspofungin δεν έχουν εγκριθεί από την EUCAST. 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 τυποποιημένες τεχνικές ελέγχου MIC εγκεκριμένες από τo

Ινστιτούτο Κλινικών και Εργαστηριακών Σταθερών CLSI). Ο μηχανισμός ανθεκτικότητας που

ταυτοποιήθηκε ήταν FKS1/FKS2 γονιδιακή μετάλλαξη. 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 του

Cancida και Aspergillus, είναι σπάνια.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

*Διηθητική Καντιντίαση σε Ενήλικες Ασθενείς* : Διακόσιοι τριάντα εννέα ασθενείς εισήχθηκαν 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. To caspofungin 50 mg χορηγήθηκε ημερησίως μετά από μια δόση

εφόδου 70 mg, και η αμφοτερικίνη Β 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 Β (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 Β(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 Β. 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

συμπεριελήφθησαν 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 αντιμυκητιασιακές θεραπείες, που

χορηγήθηκαν για 7 ημέρες τουλάχιστον) (84 % των εισαχθέντων ασθενών) ή μη ανεκτικοί (16 % των

εισαχθέντων ασθενών) σε άλλες καθιερωμένες αντιμυκητιασικές θεραπείες. Πολλοί από τους

ασθενείς είχαν υποκείμενες ασθένειες (αιματολογικές κακοήθειες [Ν = 24], αλλογενή μεταμόσχευση

μυελού οστών ή κυτταρική μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων [Ν = 18], μεταμόσχευση οργάνων

[Ν = 8], συμπαγή όγκο [Ν = 3], ή άλλες ασθένειες [Ν = 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 εμπειρογνωμόνων 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 αντιστοίχως). 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 βέβαιη, πιθανή ή δυνατή συμμετοχή του

κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), παρουσίασαν ευνοϊκή ανταπόκριση.

*Εμπειρική Θεραπεία σε Εμπύρετους,Ουδετεροπενικούς Ενήλικες Ασθενείς*: Ενας 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 λιποσωμιακή

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 χειροτέρευε μετά από 5 ημέρες θεραπείας, η δοσολογία του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της μελέτης μπορούσε να αυξηθεί σε 70 mg/ημερησίως caspofungin (13,3 % των ασθενών της θεραπείας) ή σε 5,0 mg/kg/ημερησίως της λιποσωμιακής 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 λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β (33,7 %) [% διαφορά 0,2 (95,2 % Cl-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], λιποσωμιακή 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], λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β 95,5 % [515/539], (3) επιβίωση για 7 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας της μελέτης (caspofungin 92,6 % [515/556], λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β 89,2 % [48/539]), (4) καμία διακοπή από το φάρμακο της μελέτης λόγω τοξικότητας σχετιζόμενης με τη δραστική ουσία ή έλλειψης αποτελεσματικότητας (caspofungin 89,7 % [499/556], λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β 85,5 % [461/539]) και (5) υποχώρηση του πυρετού κατά τη διάρκεια της περιόδου με ουδετεροπενία (caspofungin 41,2 % [229/556], λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β 41,4 % [223/539]).

Το εύρος της ανταπόκρισης στο caspofungin και στη λιποσωμιακή 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 l (χωρίς υπέρβαση των 70 mg ημερησίως) με λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β (3 mg/kg IV ημερησίως) σε μια αναλογία θεραπείας 2:1 (56 σε caspofungin, 26 σε λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β) ως εμπειρική θεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με επιμένοντα πυρετό και ουδετεροπενία. Τα συνολικά ποσοστά επιτυχίας στην ΜΙΤΤ 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 λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β.

Η δεύτερη μελέτη ήταν μια προοπτική, ανοικτής επισήμανσης, 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 l (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 εως 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 ενδιάμεσα 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

Ρ450 1Α2, 2Α6, 2C9, 2C19, 2D6 ή 3Α4. Σε κλινικές μελέτες, το caspofungin δεν προκάλεσε επαγωγή

ούτε ανέστειλλε 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 Ρ450.

Αποβολή και απέκκριση

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 α–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 απέκριση 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.

Ειδικοί 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 καντιτίαση ή διηθητική

ασπεργίλλωση 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 C24h (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.

Παιδιατρικοί Ασθενείς:

Σε εφήβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών) που ελάμβαναν caspofungin των 50 mg/m2 ημερησίως (μέγιστο

70 mg ημερησίως), η AUC0-24hr 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 AUC0-24hr 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 AUC0-24hr 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 AUC0-24hr 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 AUC0-24hr 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 (C1 hr) και η ελάχιστη

συγκέντρωση caspofungin (C24 hr) μετά από πολλαπλές δόσεις ήταν συγκρίσιμη με αυτή που

παρατηρήθηκε σε ενήλικες που έλαβαν caspofungin στα 50 mg ημερησίως. Την Ημέρα 1, η C1 hr ήταν συγκρίσιμη και η C24 hr μετρίως αυξημένη (36 %) σε αυτά τα νεογνά και βρέφη σε σχέση με τους ενήλικες. Παρόλα αυτά, παρατηρήθηκε μεταβλητότητα τόσο στη C1 hr (γεωμετρική μέση τιμή την Ημέρα 4, 11,73 μg/mL, κυμαινόμενη από 2,63 έως 22,05 μg/mL) όσο και στη C24 hr (γεωμετρική μέση τιμή την Ημέρα 4, 3,55 μg/mL, κυμαινόμενη από 0,13 έως 7,17 μg/mL). Μετρήσεις της AUC0-24hr 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 πιθήκων. 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 χρωμοσωμιακό 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**

Σακχαρόζη

Μαννιτόλη

Οξικό οξύ

Υδροξείδιο του νατρίου (για την ρύθμιση του pH)

Ενέσιμο ύδωρ

**6.2 Ασυμβατότητες**

Να μην αναμειγνύεται με μέσα αραίωσης που περιέχουν γλυκόζη, επειδή το Caspofungin DEMO 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**

2 χρόνια

Ανασυσταθέν πυκνό διάλυμα: θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Στοιχεία σταθερότητας έχουν δείξει ότι το πυκνό διάλυμα για έγχυση μπορεί να φυλαχθεί για μέχρι 24 ώρες, σε περίπτωση που το

φιαλίδιο φυλάσσεται σε θερμοκρασία 25°C ή χαμηλότερη και έχει ανασυσταθεί με ενέσιμο ύδωρ.

Αραιωθέν διάλυμα έγχυσης για τον ασθενή: θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες, όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία 25OC ή χαμηλότερη ή μέσα σε 48 ώρες αν ο σάκος της ενδοφλέβιας έγχυσης (φιάλη)

φυλάσσεται στο ψυγείο (2 έως 8OC) και 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 ως 8OC, εκτός αν η ανασύσταση ή αραίωση έγινε κάτω από ελεγχόμενες και εγκυροποιημένες άσηπτες συνθήκες.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη ανοιγμένα φιαλίδια: Φυλάσσετε σε ψυγείο 2ΟC –8ΟC.

Τα μη ανοιγμένα φιαλίδια μπορούν επίσης να διατηρηθούν σε θερμοκρασία μικρότερη των 25Ο C για 1 μήνα.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την ανασύσταση και αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ.

παράγραφο 6.3.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου Ι των 10 mL, με ελαστικό πώμα και καπάκι αλουμινίου.

Διατίθεται σε συσκευασία 1 φιαλιδίου.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης < και άλλος χειρισμός>**

**Για μία μόνο χρήση.**

Ανασύσταση του Caspofungin DEMO

ΝΑ ΜΗΝ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΜΕΣΑ ΑΡΑΙΩΣΗΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΓΛΥΚΟΖΗ, επειδή το

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

Παρασκευή του αραιωμένου διαλύματος πριν την έγχυση

Το Caspofungin DEMO μπορεί να χορηγηθεί στα ακόλουθα διαλύματα έγχυσης:

* Χλωριούχο Νάτριο 0,9%
* Χλωριούχο Νάτριο 0,45%
* Χλωριούχο Νάτριο 0,225%
* Lactated Ringer’s

**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 άσηπτες συνθήκες. H συγκέντρωση του

ανασυσταθέντος φιαλιδίου θα είναι 7,2 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 έως 24 ώρες

σε ή κάτω από 25OC.

**Βήμα 2: Προσθήκη του ανασυσταθέντος διαλύματος Caspofungin DEMO σε διάλυμα προς έγχυση για τον ασθενή**

Τα μέσα αραίωσης για τo τελικό διάλυμα έγχυσης είναι: στείρο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ή γαλακτικό διάλυμα Ringer. Το διάλυμα προς έγχυση παρασκευάζεται κάτω από άσηπτες

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****Caspofungin DEMO για μεταφορά σε****σάκκο ή φιάλη****προς ενδοφλέβια****χρήση** | **Καθιερωμένη****διαδικασία****παρασκευής**(ανασυσταθέν διάλυμαCaspofungin DEMO έχει προστεθεί σε 250 mL)τελική συγκέντρωση | **Διάλυμα προς έγχυση με****μειωμένο όγκο**(ανασυσταθέν διάλυμαCaspofungin έχειπροστεθεί σε 100 mL)τελική συγκέντρωση |
| 70 mg | 10 mL | 0,28 mg/mL | Δεν συνιστάται |
| 70mg (από δύοφιαλίδια των 50 mg) | 14 mL | 0,28 mg/mL | Δεν συνιστάται |
| 35 mg για μέτρια ηπατικήδυσλειτουργία (από έναφιαλίδιο 70 mg)σε μειωμένο όγκο | 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 το 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 1 Mosteller)

BSA(m2)=$\sqrt{\frac{Height \left(cm\right) x Weight (kg)}{3600}}$

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

***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 προσδιορίσθηκε παραπάνω) και την ακόλουθη εξίσωση:

BSA (m2) X 70 mg/m2 = 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 φαρμάκου σε θερμοκρασία

δωματίου.

3. Προσθέστε κάτω από άσηπτες συνθήκες 10,5 mL ενέσιμου ύδατος α. Αυτό το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να διατηρηθεί έως 24 ώρες σε ή κάτω από 25°C β. 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 άσηπτες συνθήκες μεταφέρετε αυτόν τον όγκο (mL)γ του ανασυσταθέντος Caspofungin DEMO 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 Caspofungin DEMO μπορεί να προστεθεί σε ένα μειωμένο όγκο 0,9 %, 0,45 %, ή 0,225% ενέσιμου διάλυματος 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 24 ώρες, εάν διατηρηθεί σε ή κάτω από 25°C ή σε 48 ώρες εάν διατηρηθεί στο ψυγείο στους 2 έως 8°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 προσδιορίσθηκε παραπάνω) και την

ακόλουθη εξίσωση:

BSA (m2) X 50 mg/m2 = 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 φαρμάκου σε θερμοκρασία

δωματίου.

3. Προσθέστε κάτω από άσηπτες συνθήκες 10,5 mL ενέσιμου ύδατος α. Αυτό το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να διατηρηθεί έως 24 ώρες σε ή κάτω από 25°C β. 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 άσηπτες συνθήκες

μεταφέρετε αυτόν τον όγκο (mL)γ του ανασυσταθέντος Caspofungin DEMO 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 Caspofungin DEMO 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 24 ώρες, εάν διατηρηθεί σε ή κάτω από 25°C ή σε 48 ώρες εάν διατηρηθεί στο ψυγείο στους 2 έως 8°C.

|  |
| --- |
| **Παρατηρήσεις σχετικά με την παρασκευή:****α.** Η λευκή ως υπόλευκη συμπαγής μάζα θα διαλυθεί πλήρως. Αναμείξτε ελαφρά έως ότου ληφθεί ένα διαυγές διάλυμα.**β.** Να ελεγχθεί οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα για σωματίδια ή για αποχρωματισμό κατά τηνανασύσταση και πριν από την έγχυση. Να μην χρησιμοποιηθεί εάν το διάλυμα είναι θολό ή έχει ίζημα.**γ.** Το Caspofungin DEMO 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**

DEMO ΑΒΕΕ

21ο χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας

14568 Κρυονέρι, Αθήνα

Τηλ: 210 8161802, Fax: 210 8161587

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**