**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΌΝΤΟΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fungizor 50 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

1. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 mg caspofungin (ως acetate).

Μετά την ανασύσταση, σε 10,5ml water for injection, 1ml περιέχει 5,2mg caspofungin.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

1. ΦΑΡΜΑΚOTEXNIKH ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Πριν την ανασύσταση, η κόνις είναι λευκή ως υπόλευκη συμπαγής, κόνις.

1. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ
   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.
  1. 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*

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

*Παιδιατρικοί ασθενείς (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 (βλέπε Οδηγίες για την Χρήση σε Παιδιατρικούς ασθενείς, Εξίσωση Mostelle[r[[1]](#footnote-1))](#bookmark0). 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 κατόπιν 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, ή ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί σε 70 mg/m2 ημερησίως (να μην υπερβαίνεται μία πραγματική δόση των 70 mg ημερησίως)

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του caspofungin δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε  
κλινικές μελέτες που συμπεριέλαβαν νεογνά και βρέφη ηλικίας κάτω των 12 μηνών.  
Συνιστάται προσοχή κατά την 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) mg (βλέπε παράγραφο 5.2).

Διάρκεια της θεραπείας

Η διάρκεια της εμπειρικής θεραπείας πρέπει να βασίζεται στην κλινική ανταπόκριση του ασθενούς. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχισθεί έως και 72 ώρες μετά την αντιμετώπιση της ουδετεροπενίας ANC≥500). Οι ασθενείς στους οποίους βρέθηκε ότι έχουν μία μυκητιασική λοίμωξη θα πρέπει να λάβουν θεραπεία τουλάχιστον 14 ημερών και η θεραπεία θα πρέπει να συνεχισθεί 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. Μετά την βελτίωση των σημείων και συμπτωμάτων της διηθητική 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 την διάρκεια της θεραπείας μεγαλύτερης από 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 περίπου κατά 30 %. Δεν απαιτείται ωστόσο συστηματική αναπροσαρμογή της δοσολογίας Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την θεραπεία σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλέπε παράγραφο 5.2).

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας που να βασίζεται στην νεφρική  
δυσλειτουργία (βλέπε 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 την ημέρα βασιζόμενο σε στοιχεία 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 (βλέπε 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 την δόση εφόδου των 70 mg, όταν συγχορηγείται το caspofungin σε ενήλικες ασθενείς με συγκεκριμένους επαγωγείς των μεταβολικών ενζύμων (βλέπε παράγραφο 4.5). Όταν το caspofungin χορηγείται σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 12 μηνών έως 17 ετών) με αυτούς τους ίδιους επαγωγείς των μεταβολικών ενζύμων (βλέπε 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 μιας ώρας. Για τις οδηγίες ανασύστασης βλέπε παράγραφο 6.6 .

Είναι διαθέσιμα και τα δύο φιαλίδια 70 και 50 mg.

Το caspofungin πρέπει να χορηγείται ως μεμονωμένη ημερήσια έγχυση.

* 1. Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

* 1. 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 αντιμετωπίσθηκε με την διακοπή της θεραπείας. Σε μία αναδρομική μελέτη με 40 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία κατά την κυκλοφορία του φαρμάκου caspofungin και κυκλοσπορίνη για 1 ως 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 οποιουδήποτε βαθμού ηπατική δυσλειτουργία. Αναμένεται μεγαλύτερη έκθεση από ότι σε μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και το caspofungin θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σ’ αυτούς τους ασθενείς (βλέπε 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).

* 1. 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 (βλέπε 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 τη κυκλοσπορίνη, οι οποίες υποχώρησαν με την διακοπή των φαρμακευτικών προϊόντων. Σε μία αναδρομική μελέτη με 40 ασθενείς που έλαβαν κατά την κυκλοφορία του φαρμάκου caspofungin και κυκλοσπορίνη για 1 ως 290 ημέρες (μέσος όρος 17.5 ημέρες), δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παράγραφο 4.4). Συστηματικός έλεγχος των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν, αν 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, αμφοτερικίνη Β, μυκοφαινολικά, νελφιναβίρη, ή το τακρόλιμους.Το caspofungin δεν επηρέασε την φαρμακοκινητική της αμφοτερικίνης Β, ιτρακοναζόλης, ριφαμπικίνης ή 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 170% αύξηση στο τμήμαχαμηλής 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 επίπεδα χαμηλής συγκέντρωσης ήταν κατά 30% χαμηλότερα από ότι σε ενήλικα άτομα που έλαβαν μόνον caspofungin. O μηχανισμός αλληλεπίδρασης θα μπορούσε πιθανόν να οφείλεται σε μία 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 efavirenz,  
nevirapine, rifampicin, dexamethasone, phenytoin, ή carbamazepine, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της AUC του caspofungin. Εάν συγχορηγούνται επαγωγείς των μεταβολικών ενζύμων, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν μία αύξηση της ημερήσιας δοσολογίας του caspofungin σε 70 mg, κατόπιν της δόσης εφόδου των 70mg σε ενήλικες ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2).

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

Σε παιδιατρικούς ασθενείς, αποτελέσματα αναλύσεων παλινδρόμισης 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 του φαρμάκου, όπως ριφαμπικίνη, εφαβιρένζη, νεβιραπίνη, φαινυτοϊνη, 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).

* 1. 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 την διάρκεια της κύησης, εκτός και αν είναι σαφώς αναγκαίο. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα κατά την ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Σε μελέτες σε ζώα έχει δειχθεί ότι το caspofungin διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα.

**Θηλασμός**

Δεν είναι γνωστό αν εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Διαθέσιμα δεδομένα  
φαρμακοκινητικής/τοξικολογικά στοιχεία 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 (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για το caspofungin ώστε να αξιολογηθεί η επίδρασή του στη γονιμότητα.

* 1. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

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

* 1. 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. Στην 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 διηθητική 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 στην 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, έκριμμα, 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 κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών και/ή κατά την χορήγηση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος:

**Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Κατηγορία  Οργανικού  Συστήματος | Συχνές (≥1/100 έως <1/10) | Όχι συχνές (≥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 ηωσινοφίλων 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, υπομαγνησιαιμία, ανορεξία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, υπεργλυκαιμία, υπασβεστιαιμία, 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 κνησμώδες, 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, διοξείδιο του άνθρακα μειωμένο, επίπεδα ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου αυξημένα, διεθνής ομαλοποιημένη σχέση αυξημένη, νεφρικοί κύλινδροι, λευκοκύτταρα ούρων θετικά, και ρΗ ούρων αυξημένο. |  |

Το caspofungin έχει επίσης αξιολογηθεί με την δόση των 150 mg ημερησίως (για έως 51 ημέρες) σε 100 ενήλικες ασθενείς (βλέπε 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 παρουσιάσθηκε γενικά παρόμοια με αυτή των ασθενών που έλαβαν την ημερήσια δοσολογία caspofungin των 50 mg. Το ποσοστό των ασθενών με μία σοβαρή σχετιζόμενη με το φάρμακο ανεπιθύμητη ενέργεια ή μία σχετιζόμενη με το φάρμακο ανεπιθύμητη ενέργεια που οδηγεί σε διακοπή του caspofungin, ήταν συγκρίσιμο και στις 2 ομάδες θεραπείας.

*Παιδιατρικοί ασθενείς*

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 %).

Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

**Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Κατηγορία Οργανικού Συστήματος | Πολύ συχνές  (≥1/10) | Συχνές (≥1/100 έως <1/10) |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος |  | αυξημένος αριθμός ηωσινόφιλων |
| 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. 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 μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-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.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση,

Κωδικός ATC: J02AX 04.

**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 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 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 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  
Ιστιντούτου Κλινικών και Εργαστηριακών Σταθερών (CLSI, επισήμως γνωστού ως Εθνική Επιτροπή για Σταθερές Κλινικών Εργαστηρίων (NCCLS), της μεθόδου Μ38-Α2 (για είδη Aspergillus), και της μεθόδου Μ27-Α3 (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 αντοχής**

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 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 την λοίμωξη με Candida. Διακόσιοι είκοσι τέσσερις ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην αρχική ανάλυση αποτελεσματικότητας (ανάλυση MITT) για την ανταπόκριση κατά τη λήξη της μελέτης με IV θεραπεία. Τα ποσοστά θετικής ανταπόκρισης στη θεραπεία της διηθητική καντιντίασης ήταν συγκρίσιμα για το caspofungin (73 % [80/109]) και αμφοτερικίνης Β (62 % [71/115]) [% διαφορά 12.7 (95.6 % CI -0.7, 26.0). Ανάμεσα στους ασθενείς 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 μία δεύτερη μελέτη, οι ασθενείς με διηθητική καντιντίαση έλαβαν ημερήσιες δόσεις του caspofungin των 50 mg/ημερησίως (μετά από μία δόση εφόδου των 70 mg κατά την Ημέρα 1) ή caspofungin των 150 mg/ημερησίως (βλέπε παράγραφο 4.8). Σ' αυτή τη μελέτη, η δόση του caspofungin χορηγήθηκε εντός διαστήματος 2 ωρών (αντί της καθιερωμένης χορήγησης εντός μιας ώρας). Η μελέτη απέκλεισε ασθενείς με πιθανολογούμενη ενδοκαρδίτιδα από Candida, μηνιγγίτιδα ή οστεομυελίτιδα.

Επειδή αυτή ήταν μία 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 διηθητική 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 μια δόση caspofungin είχαν ευνοϊκή ανταπόκριση. Για τους ασθενείς που έλαβαν περισσότερο από 7 ημέρες θεραπεία με caspofungin, 50% (26/52) είχαν 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 στην μελέτη ήταν χαμηλότερες από αυτές που χορηγούνται συχνά για την θεραπεία της διηθητική ασπεργίλλωσης,το ποσοστό της ευνοϊκής ανταπόκρισης κατά την διάρκεια της θεραπείας με caspofungin σ’ αυτούς τους ασθενείς ήταν παρόμοιο με αυτό που παρουσίασαν οι υπόλοιποι ασθενείς, που είναι 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 CNS, είχαν ευνοϊκή ανταπόκριση.

Εμπειρική Θεραπεία σε Εμπύρετους, Ουδετεροπενικούς Ενήλικες Ασθενείς: Ένας συνολικός αριθμός 1.111 ασθενών με επίμονο πυρετό και ουδετεροπενία εισήχθησαν σε μία κλινική μελέτη και έλαβαν θεραπεία είτε με caspofungin 50 mg ημερησίως κατόπιν μίας δόσης εφόδου 70 mg, ή 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 (>38.0οC) 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 έχει διαγνωσθεί μία μυκητιασική λοίμωξη μπορούν 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 της μελέτης μπορεί 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 1095 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)]. Μία 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 την 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 το φάρμακο ή έλλειψη αποτελεσματικότητας, (caspofungin 89.7% [499/556], λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β 85.5% [461/539] και (5) υποχώρηση του πυρετού κατά την 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).

*Παιδιατρικοί ασθενείς*

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

Η πρώτη μελέτη, στην οποία εντάχθηκαν 82 ασθενείς μεταξύ 2 και 17 ετών, ήταν μία  
τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη σύγκρισης του caspofungin (50 mg/m2 IV μία φορά την ημέρα μετά από μία δόση εφόδου των 70 mg/m2 την Ημέρα l [χωρίς να υπερβαίνονται τα70 mg ημερησίως]) με λιποσωμιακή αμφοτερικίνη Β (3 mg/kg IV ημερησίως) σε μία 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 μία 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 την ημέρα μετά από μία δόση εφόδου των 70- mg/m2 την Ημέρα l (χωρίς να υπερβαίνονται τα 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 την αλβουμίνη. 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 στην 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 ως 2 ημέρες μετά την δόση όταν είχε κατανεμηθεί στους ιστούς 92 % της δόσης. Είναι πιθανόν ένα μικρό μόνον κλάσμα του caspofungin που διαπερνά τους ιστούς να επιστρέφει αργότερα στο πλάσμα ως αρχικό ένωση. Γι’ αυτό, η αποβολή γίνεται απουσία ενός ισοζυγίου κατανομής, και είναι ως τώρα αδύνατον να γίνει μία πραγματική εκτίμηση του όγκου κατανομής του caspofungin.

Βιομετατροπή

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 την 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 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 υποχρώματος Ρ450.

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 ενδοφλέβιων εγχύσεων μιας 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 την 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 (βλέπε παρακάτω).

Βάρος: Σε πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε ενήλικες ασθενείς με καντιντίαση βρέθηκε ότι το βάρος επηρεάζει την 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 σχετικά σε ενήλικες ασθενείς με την σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και σε παιδιατρικούς ασθενείς με οποιουδήποτε βαθμού ηπατικής δυσλειτουργίας. 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 (βλέπε 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 αιμοδιύλυση.

Γένος: 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 την δόση των 50 mg/m2 ημερησίως κατέδειξαν την AU0-24hr εντός του ιδίου εύρους όπως παρατηρήθηκε σε πιο μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες στη δόση των 50 mg/m2 και 50 mg, αντιστοίχως, ενώ σε ένα παιδί ηλικίας 6 μηνών που έλαβε την δόση των 50 mg/m2, η AUC0-24hr ήταν κατά τι μεγαλύτερη.

Σε νεογνά και βρέφη (<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 στην C1 hr (γεωμετρική μέση τιμή την Ημέρα 4, 11.73 μg/ml, κυμαινόμενη από 2.63 έως 22.05 μg/ml) όσο και στην 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 ως 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, στερνιδίου, και των οστών του κρανίου σε δόσεις 5 mg/kg που σχετίστηκε με ανεπιθύμητες ενέργειες για την μητέρα όπως οι ενδείξεις της απελευθέρωσης ισταμίνης σε εγκύους αρουραίους. Αναφέρθηκε επίσης αύξηση στην 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 στην γονιμότητα σε μελέτες που διεξήχθησαν σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους έως και 5 mg/kg/ημερησίως.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΈΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Sucrose

Mannitol

Hydrochloric acid, concentrate (για την αναπροσαρμογή του pH)

Sodium hydroxide (για την αναπροσαρμογή του pH)

Carbon dioxide (για την αναπροσαρμογή του pH)

1. Ασυμβατότητες

Να μην αναμειγνύεται με διαλύτες που περιέχουν γλυκόζη, επειδή το Fungizor δεν είναι σταθερό σε διαλύτες που περιέχουν γλυκόζη. Επί απουσίας μελετών συμβατότητας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

1. Διάρκεια ζωής

18 μήνες.

Ανασυσταθέν πυκνό διάλυμα: Στοιχεία σταθερότητας έχουν δείξει ότι το πυκνό για διάλυμα για έγχυση μπορεί να φυλαχθεί για μέχρι 24 ώρες, αν το φιαλίδιο φυλάσσεται σε θερμοκρασία 25°C ή χαμηλότερη και έχει ανασυσταθεί με ενέσιμο ύδωρ. Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός αν η μέθοδος ανοίγματος / ανασύσταση / αραίωση αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Αραιωθέν διάλυμα έγχυσης για τον ασθενή: θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Στοιχεία σταθερότητας έδειξαν ότι το προϊόν μπορεί να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 24 ώρες, όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία 25°C ή χαμηλότερη ή μέσα σε 48 ώρες αν ο σάκος της ενδοφλέβιας έγχυσης (φιάλη) φυλάσσεται στο ψυγείο (2 έως 8°C) και έχει διαλυθεί 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.

Το Fungizor δεν περιέχει συντηρητικά. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, τότε ο χρόνος διατήρησης κατά την 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 8°C, εκτός αν η ανασύσταση ή αραίωση έγινε κάτω από ελεγχόμενες και εγκυροποιημένες ασηπτικές συνθήκες.

1. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη ανοιγμένα φιαλίδια: Να φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C -8°C )

Για τις συνθήκες φύλαξης του ανασυσταθέντος και διαλυμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

1. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου Ι των 10 ml, με πώμα βουτυλικής σύστασης και πλαστικό καπάκι με κόκκινη ταινία αλουμινίου.  
Διατίθεται σε συσκευασία 1 φιαλιδίου.

1. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ανασύσταση του **Fungizor**

Το caspofungin είναι ένα διαυγές και άχρωμο διάλυμα χωρίς σωματίδια.

Επιθεωρήστε οπτικά το διάλυμα προς έγχυση για σωματίδια ή αποχρωματισμό.

Ανατρέξτε στην ενότητα 6.3 για πληροφορίες σχετικά με τις χημικές-φυσικές κατά τη χρήση διάρκεια ζωής μετά την ανασύσταση και την αραίωση.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ 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 ως 24 ώρες σε ή κάτω από 25°C.

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

Οι διαλύτες για τα τελικό διάλυμα έγχυσης είναι: στείρο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ή γαλακτικό διάλυμα Ringer. Το διάλυμα προς έγχυση παρασκευάζεται κάτω από ασηπτικές συνθήκες, με τη 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  Fungizor για μεταφορά σε σάκκο ή φιάλη προς ενδοφλέβια  χρήση | Καθιερωμένη  διαδικασία  παρασκευής  (ανασυσταθέν διάλυμα  Fungizor έχει προστεθεί σε 250 ml) τελική συγκέντρωση | Διάλυμα προς έγχυση με μειωμένο όγκο  (ανασυσταθέν διάλυμα  Fungizor έχει προστεθεί σε 100 ml) τελική συγκέντρωση |
| 50mg | 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) | 7ml | 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 ΤΗΝ 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)

*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 προσδιορήσθηκε 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 υπολογεισθείσα δόση του ασθενούς.

1. Αφήστε να γίνει εξισορρόπηση του ψυχθέντος φιαλιδίου του Fungizor σε θερμοκρασία δωματίου.

Προσθέστε κάτω από ασηπτικές συνθήκες 10,5 ml ενέσιμου ύδατοςα 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 5,2 mg/ml.

1. Αφαιρέστε από το φιαλίδιο τον όγκο του φαρμακευτικού προϊόντοςπου ισοδυναμεί με την υπολογισθείσα δόση εφόδου (Στάδιο 1). Κάτω από ασηπτικές συνθήκες μεταφέρετε αυτόν τον όγκο (ml)γ του ανασυσταθέντος Fungizor σε ένα σάκκο IV (ή φιάλη) που περιέχει 250ml 0,9%, 0,45%, ή 0,225% Ενέσιμου διαλύματος Χλωριούχου Νατρίου, ή Ενέσιμου γαλακτικού διαλύματος Ringer. Εναλλακτικά, ο όγκος (ml)γ του ανασυσταθέντος Fungizor 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 σε 2 έως 8°C (βλ. Παράγραφο 6.3).

*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 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 υπολογεισθείσα δόση του ασθενούς.

1. Αφήστε να γίνει εξισορρόπηση του ψυχθέντος φιαλιδίου του Fungizor σε θερμοκρασία δωματίου.

Προσθέστε κάτω από ασηπτικές συνθήκες 10,5ml ενέσιμου ύδατοςα. 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 5,2 mg/ml.

1. 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 (mlγ του ανασυσταθέντος Fungizor 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 Fungizor 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 σε 2 έως 8°C (βλ. Παράγραφο 6.3).

|  |
| --- |
| *Π*αρατηρήσεις 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 την ανασύστ αση και πριν από την έγχυση. Να μην χρησιμοποιηθεί εάν το διάλυμα είναι θολό ή έχει ίζημα.  γ. Το Fungizor διατίθεται ώστε να παρέχει την πλήρη δόση που αναφέρεται στο φιαλίδιο (50 mg) εάν απορροφηθούν 10 ml από το φιαλίδιο. |

1. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

VOCATE ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΕ

Γούναρη 150,

16674, Γλυφάδα

Ελλάδα

1. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
2. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΈΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1. [↑](#footnote-ref-1)