

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20220285
Разрешение №	64297
ВС/МА/МР	09-01-2024
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА	
Одобрение №	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Каспофунгин Ромфарм 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
 Каспофунгин
 Caspofungin Rompharm 50 mg powder for concentrate for solution for infusion
 Caspofungin

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 50 mg каспофунгин, като ацетат (caspofungin as acetate)).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
 Преди разтваряне прахът е стерилен, бял до почти бял прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на инвазивна кандидоза при възрастни или педиатрични пациенти
- Лечение на инвазивна аспергилоза при възрастни или педиатрични пациенти, които са рефрактерни на или не понасят лечението с амфотерицин В, липидните форми на амфотерицин В и/или итраконазол. Като рефрактерност към терапията се определя прогресиране на инфекцията или недостатъчно подобрение след провеждане на минимум седем дневна ефективна противогъбична терапия в терапевтични дози.
- Емпирично лечение на предполагаеми гъбични инфекции (като *Candida* и *Aspergillus*) при фебрилни възрастни или педиатрични пациенти с неутропения.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение с каспофунгин трябва да се започне от лекар с опит в лечението на инвазивни гъбични инфекции.

Дозировка

Възрастни пациенти

През първия ден от лечението трябва да се приложи единична, натоварваща доза от 70 mg, след което се прилага доза от 50 mg дневно. При пациенти с тегло над 80 kg след началната натоварваща доза от 70 mg се препоръчва приложението на каспофунгин.



70 mg дневно (вж. точка 5.2). Не е необходимо адаптиране на дозата според пол или расова принадлежност (вж. точка 5.2).

Педиатрични пациенти (12 месеца до 17 години)

При педиатрични пациенти (на възраст от 12 месеца до 17 години) дозирането трябва да става на базата на телесната повърхност на пациента (вж. Инструкции за използване при педиатрични пациенти, Формула на Mosteller). За всички показания следва да се прилага единична натоварваща доза от 70 mg/m^2 (да не надвишава действителна доза от 70 mg) в ден 1, последвана от 50 mg/m^2 всеки ден след това (да не надвишава действителна доза от 70 mg дневно). Ако дневната доза от 50 mg/m^2 се понася добре, но не дава адекватен клиничен отговор, дневната доза може да бъде увеличена до 70 mg/m^2 дневно (да не надвишава действителна доза от 70 mg дневно).

Безопасността и ефикасността на каспофунгин не са достатъчно проучени в клинични изпитвания с новородени и кърмачета под 12 месечна възраст. Лечението на тази възрастова група следва да се провежда внимателно. Ограничените налични данни предполагат, че може да се обмисли прилагане на каспофунгин в доза 25 mg/m^2 дневно при новородени и кърмачета (на възраст под 3 месеца) и 50 mg/m^2 дневно при малки деца (на възраст 3 до 11 месеца) (вж. точка 5.2).

Продължителност на лечението

Продължителността на емпиричното лечение трябва да се основава на клиничния отговор на пациента. Лечението трябва да продължи до 72 часа след овладяване на неутропенията ($\text{ANC} \geq 500$). Пациенти, при които е установена гъбична инфекция, трябва да се лекуват минимум 14 дни, а лечението трябва да продължи поне 7 дни след като неутропенията и клиничните симптоми са овладени.

Продължителността на лечението при инвазивна кандидоза се определя според клиничния и микробиологичен отговор на пациента. След като се отбележи подобрене по отношение на симптомите и проявите на инвазивна кандидоза, и изследванията на културите се негативират, може да се обсъди преминаване към перорална противогъбична терапия. Най-общо, противогъбичната терапия следва да продължи поне 14 дни след последната позитивна култура.

Продължителността на лечението при инвазивна аспергилоза се определя индивидуално при всеки отделен случай и трябва да се базира на тежестта на подлежащото заболяване на пациента, преодоляването на имunosупресията и клиничния отговор. В повечето случаи лечението трябва да продължи поне 7 дни след отшумяване на симптомите.

Информацията за безопасността на лечение, продължаващо повече от 4 седмици, е ограничена. Въпреки това, наличните данни предполагат, че каспофунгин продължава да има добра поносимост при по-дълги курсове на лечение (до 162 дни при възрастни пациенти и до 87 дни при педиатрични пациенти).

Специални популации

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст (65 и повече години), площта под кривата (AUC)₀₋₂₄ се



увеличава с около 30 %. Въпреки това не е необходимо системно да се коригират дозите. Опитът в лечението на пациенти на възраст 65 и повече години е ограничен (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

При възрастни пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (индекс Child – Pugh 5 до 6) не е необходимо коригиране на дозата. При възрастни пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (индекс Child – Pugh 7 до 9), се препоръчва приложение на каспофунгин в доза 35 mg дневно на база получени фармакокинетични данни. Начална натоварваща доза от 70 mg следва да се приложи през първия ден. Няма клиничен опит при възрастни пациенти с тежко чернодробно увреждане (индекс Child – Pugh по – голям от 9) и деца с различна степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

Едновременно приложение с индуктори на метаболитни ензими

(Ограничени данни сочат, че следва да се прецени увеличаване на дневната доза каспофунгин до 70 mg, след прилагане на натоварващата доза от 70 mg, при едновременното приложение при възрастни пациенти на каспофунгин с определени индуктори на метаболитните ензими (вж. точка 4.5). Когато каспофунгин се прилага при педиатрични пациенти (на възраст от 12 месеца до 17 години) едновременно със същите индуктори на метаболитните ензими (вж. точка 4.5), следва да се прилага доза каспофунгин от 70 mg/m² дневно (да не надвишава действителна доза от 70 mg дневно).

Начин на приложение

След разтваряне и разреждане, разтворът трябва да се приложи чрез бавна интравенозна инфузия за приблизително 1 час. Вижте точка 6.6 относно инструкции за разтваряне.

Каспофунгин трябва да се прилага като единична дневна инфузия.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съобщена е анафилаксия по време на приложение на каспофунгин. Ако се прояви анафилаксия, приложението на каспофунгин трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение. Съобщени са възможни хистамин-медиирани нежелани реакции, включително съобщения за обрив, подуване на лицето, ангиоедем, сърбеж, усещане за затопляне или бронхоспазм, и може да се наложи преустановяване и/или прилагане на подходящо лечение.

Ограничени данни предполагат, че някои по-рядко разпространени гъбички, които не са от род *Candida* и *Aspergillus*, не се повлияват от каспофунгин. Ефикасността на каспофунгин срещу тези патогенни гъби не е установена.



Едновременното приложение на каспофунгин и циклоспорин е оценено при здрави възрастни доброволци и при възрастни пациенти. При някои здрави възрастни доброволци, получили две дози по 3 mg/kg циклоспорин едновременно с каспофунгин, се наблюдава преходно повишаване на аланин аминотрансферазата (ALT) и аспартат аминотрансфераза (AST) със стойности по-малки или равни на три пъти горната граница на нормата (ULN), което е преминало след прекъсване на лечението. При ретроспективно проучване на 40 пациенти, лекувани с разрешени за употреба каспофунгин и циклоспорин, продължило 1 до 290 дни (медиана 17,5 дни), не се отбелязват сериозни чернодробни нежелани реакции. Тези резултати предполагат, че каспофунгин може да се прилага при пациенти, лекувани с циклоспорин, когато потенциалната полза надвишава потенциалния риск. Ако каспофунгин и циклоспорин се използват едновременно трябва внимателно да се следи нивото на чернодробните ензими.

При възрастни пациенти с лека и умерена степен на чернодробно увреждане, AUC се увеличава съответно с 20 % и 75 %. При възрастни с умерена степен на чернодробно увреждане се препоръчва намаляване на поддържащата дневна доза до 35 mg. Липсва клиничен опит при възрастни с тежка чернодробна недостатъчност или при педиатрични пациенти с различна степен на чернодробно увреждане. При тях се очаква по-висока експозиция в сравнение с пациенти със средна степен на чернодробно увреждане и това налага лечението с каспофунгин при тези пациенти да става с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

Наблюдават се отклонения в стойностите на лабораторните показатели при функционалните чернодробни изследвания на здрави доброволци, при възрастни и педиатрични пациенти, лекувани с каспофунгин. При някои възрастни и педиатрични пациенти със сериозни подлежащи заболявания, при които са прилагани множество съпътстващи терапии с каспофунгин, се съобщава за клинично значими случаи на чернодробна дисфункция, хепатит и чернодробна недостатъчност; причинно-следствена връзка с каспофунгин не е установена. Пациентите, които имат абнормни стойности при функционалните чернодробни изследвания, трябва да бъдат наблюдавани за признаци на влошаване на чернодробната функция, а съотношението риск/полза от продължаване на терапията с каспофунгин трябва отново да се оцени.

Съобщавани са случаи на синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) след постмаркетингова употреба на каспофунгин. Трябва да се подхожда внимателно при пациенти с анамнеза за алергична кожна реакция (вж. точка 4.8).

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. продуктът на практика не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания *in vitro*, показват че каспофунгин не инхибира нито един от ензимите от системата на цитохром P 450 (CYP). В клинични проучвания каспофунгин не индуцира CYP3A4 метаболизма на други вещества. Каспофунгин не е субстрат за P -гликопротеин и е слаб субстрат за ензимите от системата на цитохром P 450.



Въпреки това, във фармакологични и клинични проучвания е наблюдавано взаимодействие между каспофунгин и други лекарствени продукти (виж по-долу).

В две клинични проучвания, проведени със здрави възрастни доброволци, циклоспорин А (приеман еднократно в доза 4 mg/kg или двукратно, през 12 – часов интервал, в доза 3 mg/kg) увеличава AUC на каспофунгин с около 35 %. Тази площ вероятно се увеличава поради намаляване на степента на разграждане на каспофунгин в черния дроб. Каспофунгин не увеличава плазмените нива на циклоспорин. Наблюдавано е транзиторно повишаване на чернодробните ензими AST и ALT със стойности по-малки от или равни на три пъти горната граница на нормата при едновременното приложение на каспофунгин и циклоспорин, което е преминало след прекратяване приложението на лекарствените продукти. При ретроспективно проучване на 40 пациенти, лекувани с разрешени за употреба каспофунгин и циклоспорин, продължило 1 до 290 дни (медиана 17,5 дни), не се отбелязват сериозни чернодробни нежелани реакции (вж. точка 4.4). Ако тези два лекарствени продукта се прилагат едновременно трябва внимателно да се следи нивото на чернодробните ензими.

Каспофунгин намалява минималната концентрация на такролимус с 26 % при здрави възрастни доброволци. При пациенти, провеждащи терапия с двете лекарства е задължително стандартно проследяване на концентрацията на такролимус в кръвта и определяне на подходящата доза според нея.

Клинични проучвания при здрави възрастни доброволци показват, че фармакокинетиката на каспофунгин не се променя до клинично значимо ниво от итраконазол, амфотерицин В, микофенолат, нелфинавир или такролимус. Каспофунгин не повлиява фармакокинетиката на амфотерицин В, итраконазол, рифампицин или микофенолат мофетил. Макар че данните за безопасност са ограничени, изглежда не са необходими специални предпазни мерки, когато амфотерицин В, итраконазол, нелфинавир или микофенолат мофетил се прилагат едновременно с каспофунгин.

Рифампицин предизвиква увеличаване на AUC с 60 % и увеличава минималната плазмена концентрация на каспофунгин със 170 % през първия ден, при едновременно начало на приложението на двата лекарствени продукта при здрави възрастни доброволци. При повторен прием крайната концентрация на каспофунгин постепенно се понижава. След двуседмично приложение рифампицин има ограничен ефект върху AUC, но най-ниските плазмени концентрации на каспофунгин са с 30 % по-ниски, в сравнение с нивата на възрастните пациенти, приемащи само каспофунгин. Механизмът на взаимодействие може да бъде свързан с първоначално потискане и последваща индукция на транспортни протеини. Подобен ефект може да се очаква и при други лекарствени продукти, които предизвикват индукция на ензимите, участващи в метаболизма. Ограничени данни от популационни, фармакокинетични проучвания показват, че едновременното приложение на каспофунгин с индукторите ефавиренц, невирапин, рифампицин, дексаметазон, фенитоин или карбамазепин може да доведе до намаляване на AUC на каспофунгин. При едновременното приложение на каспофунгин с ензимни индуктори, след първоначалната натоварваща доза от 70 mg, при възрастни пациенти трябва да се обмисли увеличаване на дневната поддържаща доза на 70 mg (вж. точка 4.2).

Всички проучвания за лекарствени взаимодействия при възрастни, описани по-горе с



проведени с 50 или 70 mg дневна доза на каспофунгин. Взаимодействията на по-високи дози каспофунгин с други лекарствени продукти не са проучени официално.

При педиатрични пациенти резултатите от регресионни анализи на фармакокинетичните данни предполагат, че едновременно прилагане на дексаметазон и каспофунгин може да доведе до клинично значими понижения на най-ниските концентрации на каспофунгин. Този резултат може да показва, че педиатричните пациенти биха изпитвали същите понижения при едновременно прилагане с индуктори както и възрастните. Когато каспофунгин се прилага при педиатрични пациенти (възраст 12 месеца до 17 години) едновременно с индуктори на лекарствен клирънс, като рифампицин, ефавиренц, невирапин, фенитоин, дексаметазон или карбамазепин, може да се обмисли прилагане на доза каспофунгин от 70 mg/m² дневно (да не надвишава действителна дневна доза от 70 mg).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни за употребата на каспофунгин при бременни жени. Каспофунгин не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако това не е абсолютно необходимо. Проучванията при животни показват токсичност, свързана с развитието (вж. точка 5.3). Проучванията върху животни показват, че каспофунгин преминава през плацентарната бариера.

Кърмене

Не е известно дали каспофунгин се екскретира в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на каспофунгин в млякото. Жени, приемащи каспофунгин, не трябва да кърмят.

Фертилитет

Проучвания при мъжки и женски плъхове не показват ефекти на каспофунгин върху фертилитета (вж. точка 5.3). Липсват клинични данни, които да позволят да се оцени влиянието на каспофунгин върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Съобщени са реакции на свръхчувствителност (анафилаксия и възможни хистамин-медирирани нежелани лекарствени реакции) (вж. точка 4.4).

При пациенти с инвазивна аспергилоза са съобщени също белодробен оток, респираторен дистрес синдром при възрастни (ADSR), и радиографски доказани инфилтрати.

Възрастни пациенти

По време на клинични проучвания, 1 865 възрастни са получавали еднократни или многократни дози каспофунгин; 564 фебрилни пациенти с неутропения (проучвания



емпиричната терапия), 382 пациенти с инвазивна кандидоза, 228 пациенти с инвазивна аспергилоза, 297 пациенти с локализирани *Candida* инфекции и 394 души са били включени в проучвания фаза I. В проучването за емпирично лечение, пациентите са получавали химиотерапия за злокачествено заболяване или им е била направена трансплантация на хемопоетични стволови клетки (включително 39 алогенни трансплантации). При проучванията, включващи пациенти с доказани инфекции от *Candida*, болшинството от пациентите с инвазивни *Candida* инфекции са имали сериозни подлежащи заболявания (напр. хематологични или други злокачествени заболявания, скорошна голяма операция, HIV), изискващи едновременно приложение на множество лекарства. Пациентите от несравнителното проучване при *Aspergillus* често са имали предразполагащи сериозни заболявания (напр. костно-мозъчна трансплантация или трансплантация на периферни стволови клетки, кръвни злокачествени заболявания, солидни тумори или органна трансплантация), изискващи едновременно приложение на множество лекарства.

При всички групи пациенти, флебитът е често докладвана локална нежелана реакция на мястото на инфузията. Други локални нежелани реакции са еритем, болка/чувствителност, сърбеж, секреция и усещане за парене.

Докладваните клинични и лабораторни отклонения при всички възрастни, лекувани с каспофунгин (общо 1 780), са обичайно умерени по степен и рядко водещи до прекъсване на терапията.

Табличен списък на нежеланите реакции

По време на клинични проучвания и/или постмаркетингова употреба са докладвани следните нежелани реакции:

Системо-органен клас	Чести (> 1/100 До < 1/10)	Нечести (> 1/1 000 до < 1/100)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кръвта и лимфната система	понижен хемоглобин, понижен хематокрит, понижен брой бели кръвни клетки	анемия, тромбоцитопения, коагулопатия, левкопения, повишен брой еозинофили, понижен брой тромбоцити, повишен брой тромбоцити, понижен брой лимфоцити, повишен брой бели кръвни клетки, понижен брой неутрофили задръжка на течност, хипомагнезиемия, анорексия, електролитен дисбаланс	



Нарушения на метаболизма и храненето	хипокалиемия	хипергликемия, хипокалциемия, метаболитна ацидоза	
Психични нарушения		тревожност, дезориентация, безсъние	
Нарушения на нервната система	главоболие	замаяност, дисгеузия, парестезия, сънливост, тремор, хипоестезия	
Нарушения на очите		пожълтяване на склерите, замъглено виждане, оток на клепача, повишена лакримация	
Сърдечни нарушения		палпитации, тахикардия, аритмия, предсърдно мъждене, застойна сърдечна недостатъчност	
Съдови нарушения	флебит	тромбофлебит, зачервяване, горещи вълни, хипертония, хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея	назална конгестия, фаринголарингеална болка, тахипнея, бронхоспазм, кашлица, пароксизмална нощна диспнея, хипоксия, хрипове, хриптене	
Стомашно-чревни нарушения	гадене, диария, повръщане	коремна болка, болка в горната част на корема, сухота в устата, диспепсия, стомашен дискомфорт, раздуване на корема, асцит, констипация, дисфагия, флатуленция	



Системо-органен клас	Чести (> 1/100 До < 1/10)	Нечести (> 1/1 000 до < 1/100)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Хепатобилиарни нарушения	повишени чернодробни стойности (аланин аминотрансфераза (АЛАТ), аспартат аминотрансфераза (АСАТ), алкална фосфатаза, директен и общ билирубин)	холестаза, хепатомегалия, хипербилирубинемия, жълтеница, нарушена чернодробна функция, хепатотоксичност, чернодробно нарушение, повишение на гама-глутамилтрансферазата	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив, сърбеж, еритема, хиперхидроза	еритема мултиформе, макуларен еритема мултиформе, макуларен обрив, макуло-папуларен обрив, пруритичен обрив, уртикария, алергичен дерматит, генерализиран пруритус, еритематозен обрив, генерализиран обрив, морбилородобен обрив, кожни лезии	токсична епидермална некролиза и синдром на Stevens-Johnson (вж. точка 4.4)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	артралгия	болка в гърба, болка в крайниците, болка в костите, мускулна слабост, миалгия	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	пирексия, втрисане, пруритус на мястото на инфузията	болка, болка на място то на катетъра, умора, усещане за студ, усещане за топлина, еритема на мястото на инфузия, индурация на мястото на инфузия, болка на мястото на инфузия, подуване на мястото на инфузия, флебит на мястото на инжектиране, периферен оток	



Изследвания	понижен калий в кръвта , понижен албумин в кръвта	наличие на червени кръвни клетки в урината, намаление на общия белтък, наличие на белтък в урината, удължено протромбиново време, намалено протромбиново време, понижени нива на натрий в кръвта, повишени нива на натрий в кръвта, понижени нива на калций в кръвта, повишени нива на калций в кръвта, понижени нива на хлор в кръвта, повишение на кръвната захар, понижени нива на магнезий в кръвта, понижени нива на фосфор в кръвта, повишени нива на фосфор в кръвта, повишени нива на урея в кръвта, повишено парциално тромбoplastиново време, понижен бикарбонат в кръвта, повишени хлориди в кръвта, повишени нива на калий в кръвта , повишено кръвно налягане, понижена пикочна киселина, наличие на кръв в урината, неправилно дишане, понижени нива на въглероден диоксид, повишени нива на имуносупресорите, повишаване на международното нормализирано съотношение (international normalised ratio, INR), затруднено уриноотделяне, наличие на бели кръвни клетки в урината и повишение на рН на урината.	
-------------	---	--	--



Каспофунгин е оценен също при 150 mg дневно (до 51 дни) при 100 възрастни пациенти (вж. точка 5.1). Проучването сравнява каспофунгин от 50 mg дневно (след натоварваща доза от 70 mg на Ден 1) срещу 150 mg дневно по време на лечение на инвазивна кандидоза. При тази група пациенти, безопасността на каспофунгин при тази по-висока доза обикновено изглежда подобна, както при пациенти получаващи 50 mg дневна доза от каспофунгин. Делът на пациентите със сериозни нежелани реакции, свързани с лекарството или нежелани реакции, свързани с лекарството, водещи до преустановяване на приема на каспофунгин, е сравним в 2-те групи, получаващи лечение.

Педиатрични пациенти

Данни от 5 клинични проучвания, проведени при 171 педиатрични пациенти, предполагат, че общата честота на клинични нежелани реакции (26,3 %; 95 % CI -19,9, 33,6) не е по-висока от тази, съобщена при възрастни пациенти, лекувани с каспофунгин (43,1%; 95% CI -40,0, 46,2). Въпреки това, вероятно педиатричните пациенти имат различен профил на нежеланите реакции в сравнение с възрастните пациенти. Най-често съобщаваните клинични нежелани реакции, свързани с лекарството, при педиатрични пациенти, лекувани с каспофунгин, са пирексия (11,7 %), обрив (4,7 %) и главоболие (2,9 %).

Табличен списък на нежеланите реакции

Докладвани са следните нежелани реакции:

Системо-органен клас	Много често ($\geq 1/10$)	Често ($\geq 1/100$ до $< 1/100$ до $\leq$)
Нарушения на кръвта и лимфната система		повишен брой еозинофили
Нарушения на нервната система		главоболие
Сърдечни нарушения		тахикардия
Съдови нарушения		зачервяване, хипотония
Хепатобилиарни нарушения		повишени нива на чернодробни ензими (АСАТ, АЛАТ)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		обрив, сърбеж
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	повишена температура	втрисане, болка в мястото на поставяне на катетъра
Изследвания		понижен калий, хипомагнезиемия, повишена глюкоза, понижен фосфор и повишен фосфор



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Съобщава се за неволно прилагане на каспофунгин до 400 mg на ден. Тези инциденти не са довели до клинично значими нежелани реакции. Каспофунгин не е диализируем

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антимикотици за системно приложение,
АТС код: J02AX04

Механизъм на действие

Каспофунгин ацетат е полусинтетично, липопептидно (ехинокандино) вещество, синтезирано от ферментационен продукт на *Glarea lozoryensis*. Каспофунгин ацетат потиска синтезата на бета (1,3)-D-глицан, който е основен компонент от клетъчната стена на много нишковидни гъби и дрожди. Бета (1,3)-D-глицан не се среща в клетките на бозайниците.

Фунгицидната активност на каспофунгин е демонстрирана срещу гъбички от рода *Candida*. Проведените *in vitro* и *in vivo* изследвания показват, че излагането на *Aspergillus* на действието на каспофунгин води до лизиране и смърт на апикалните краища на хифите и на разклоненията, откъдето се извършва нарастването и деленето на клетките.

Фармакодинамични ефекти

Каспофунгин притежава *in vitro* активност срещу видове от рода *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52] и *Aspergillus candidus* [N = 3]). Каспофунгин притежава и *in vitro* активност срещу видове от рода *Candida* (*Candida albicans* [N = 1032], *Candida dubliniensis* [N = 100], *Candida glabrata* [N = 151], *Candida guilliermondii* [N = 67], *Candida kefyr* [N = 62], *Candida krusei* [N = 147], *Candida lipolytica* [N = 20], *Candida lusitanae* [N = 80], *Candida parapsilosis* [N = 215], *Candida rugosa* [N = 1] и *Candida tropicalis* [N = 258]), включително и срещу изолати с множествени транспортни устойчиви мутации, както и спрямо тези с вътрешна или придобита резистентност към флуконазол, амфотерицин В и 5-флуцитозин. Проведени са тестове за чувствителност съгласно променените методи на Института за клинични и лабораторни стандарти (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, известен преди като National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS] – метод M38-A2 (за род *Aspergillus*) и метод M27-A3 (за род *Candida*)).



Изготвени са стандартизирани тестове за чувствителност към гъбички от EUCAST. Не са, все още, установени гранични стойности за каспофунгин от EUCAST поради значителни междулабораторни вариации в диапазона на MIC за каспофунгин. Вместо гранични стойности, изолати на *Candida*, които са чувствителни към анидулафунгин, както и микафунгин следва да се считат за чувствителни към каспофунгин. По същия начин, изолати на *C. parapsilosis*, интермедиерни към анидулафунгин и микафунгин, може да се считат за интермедиерни към каспофунгин.

Механизъм на резистентност

Открити са изолати на *Candida* с намалена чувствителност към каспофунгин при малък брой пациенти по време на лечение (MICs за каспофунгин >2 mg/l (4 до 30 пъти повишение на MIC) са съобщени при използване на стандартизирана техника за оценка на MIC, одобрена от CLSI). Установеният механизъм на резистентност е FKS1 и/или FKS2 (за *C. glabrata*) генни мутации. Тези случаи са свързани с лоши клинични резултати.

Проучвано е развитието на резистентност *in vitro* към каспофунгин за род *Aspergillus*. При наличния ограничен клиничен опит е наблюдавана резистентност към каспофунгин при пациенти с инвазивна аспергилоза. Механизмът на резистентност не е установен. Честотата на резистентност към каспофунгин при различните клинични изолати от *Aspergillus* е рядка. Наблюдавана е резистентност към каспофунгин при *Candida*, обаче честотата може да се различава по видове или регион.

Клинична ефикасност и безопасност

Инвазивна кандидоза при възрастни пациенти: Двеста тридесет и девет пациенти са включени в начално проучване за сравняване на каспофунгин и амфотерицин В за лечение на инвазивна кандидоза. Двадесет и четири пациенти са имали неутропения. Най-честите диагнози са били инфекции на кръвообращението (кандидемия) (77 %, n=186) и *Candida* перитонит (8%, n=19); пациенти с *Candida* ендокардит, остеомиелит или менингит са били изключени от това проучване. Каспофунгин е прилаган в доза 50 mg един път дневно след начална натоварваща доза от 70 mg, а амфотерицин В е прилаган в доза от 0,6 до 0,7 mg/kg/ден при пациенти без неутропения и 0,7 до 1,0 mg/kg/ден при пациенти с неутропения. Средната продължителност на интравенозната терапия е била 11,9 дни, с интервал от 1 до 28 дни. За положителен отговор към терапията са били необходими както преминаване на симптомите, така и микробиологично негативиране на *Candida* инфекцията. Двеста двадесет и четири пациенти са включени в основния анализ за ефикасност (MITT анализ) на отговора в края на проучваната интравенозна терапия; процентите на положителен отговор към лечението на инвазивната кандидоза са били сравними между каспофунгин (73 % [80/109]) и амфотерицин В (62% [71/115]) [процентна разлика 12,7 (95,6%, доверителен интервал - 0,7, 26,0)]. Сред пациентите с кандидемия, в основния анализ за ефикасност (MITT анализ), процентите с положителен отговор в края на проучваната интравенозна терапия са били сравними между каспофунгин (72 % [66/92]) и амфотерицин В (63% [59/94]) [процентна разлика 10,0 (95,0 % доверителен интервал -4,5,24,5)]. Данните за пациентите с локализация на инфекцията извън кръвната циркулация са по-ограничени. Процентите на положителен отговор при неутропенични пациенти са били 7/14 (50 %) в групата на лечение с каспофунгин и 4/10 (40 %) в групата на лечение с амфотерицин В. Тези ограничени данни се потвърждават и от резултатите от проучването за емпирично лечение.

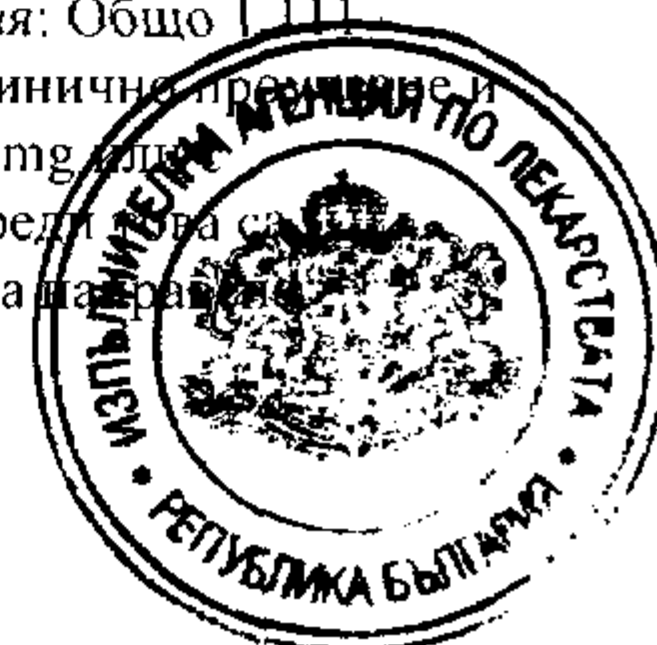
Във второ проучване пациенти с инвазивна кандидоза получават дневна доза каспофунгин от 50 mg дневно (след натоварваща доза от 70 mg на Ден 1) и др.



касποфунгин от 150 mg дневно (вж. точка 4.8). В това клинично проучване дозата каспофунгин е прилагана в продължение на 2 часа (вместо рутинното 1-часово приложение). Проучването изключва пациенти със съмнение за *Candida* ендокардит, менингит, или остеомиелит. Тъй като това е изпитване за основна терапия, пациенти които са рефрактерни на предшестващо лечение с антигъбични агенти също са изключени. Броят на неутропеничните пациенти, включени в това клинично проучване, също е ограничен (8,0 %). Ефикасността е вторична крайна точка при това изпитване. Пациентите, отговорили на критериите за включване и получили една или повече дози от терапията с каспофунгин, която е обект на проучването, са включени в анализа за ефикасност. Процентът на общия благоприятен отговор в края на терапията с каспофунгин е подобен в двете лекувани групи: 72 % (73/102) и 78 % (74/95) за каспофунгин 50 mg и съответно 150 mg за групите, получаващи лечение (разлика 6.3 % [95 % CI -5,9, 18,4]).

Инвазивна аспергилоза при възрастни пациенти: шестдесет и девет възрастни пациенти (възраст от 18 до 80 години), с инвазивна аспергилоза са включени в открито, несравнително проучване за оценка на безопасността, толерантността и ефикасността на каспофунгин. Пациентите, включени в проучването, трябва да проявяват рефрактерност спрямо стандартната противогъбична терапия (изявяваща се в прогресиране на болестта или недостатъчно подобрение след провеждане на седемдневна противогъбична терапия) (84% от включените в проучването пациенти) или не понасят стандартната противогъбична терапия (16% от включените в проучването пациенти). Повечето пациенти имат някакво подлежащо заболяване (малигнено хематологично заболяване [N = 24], алогенна костномозъчна трансплантация или трансплантация на стволови клетки [N = 18], органна трансплантация [N = 8], солиден тумор [N = 3] или други заболявания [N = 10]). За диагностициране на инвазивната аспергилоза, както и за оценка на отговора към терапията (благоприятния отговор изисква наличие на клинично значимо рентгенографско подобрение, потискане на белезите и симптомите) са използвани стриктни критерии, създадени по образец на Mycosis Study Group Criteria. Средната продължителност на лечението е 33,7 дни, като продължителността варира от 1 до 162 дни. Независима експертна група установява, че 41 % (26/63) от приелите поне една доза каспофунгин имат благоприятен отговор към терапията. От пациентите, получавали лечение с каспофунгин повече от 7 дни, 50 % (26/52) са показали положителен терапевтичен отговор. Процентите на благоприятен отговор към лечението при пациенти, които или са рефрактерни на лечение, или непонасящи предходни терапии, са 36 % (19/53) и 70 % (7/10), съответно. Въпреки че дозите на предлагащата противогъбична терапия при 5 пациенти, включени в проучването като рефрактерни на лечение, са били по-ниски от обичайно прилаганите при инвазивна аспергилоза, съотношението на благоприятен отговор към терапията при тези пациенти е сходно със съотношението при останалите рефрактерни на лечение пациенти (съответно 2/5 срещу 17/48). Процентът на отговор при пациентите с белодробни и извънбелодробни заболявания е съответно 47 % (21/45) и 28 % (5/18). Двама от осем от пациентите с извънбелодробно заболяване, при които има и категорично, вероятно или възможно усложнение от страна на ЦНС са с благоприятен отговор към проведеното лечение.

Емпирично лечение при фебрилни възрастни пациенти с неутропения: Общо 111 пациенти с постоянна температура и неутропения, са включени в клинично проучване и лекувани с каспофунгин 50 mg дневно, след натоварваща доза от 70 mg, или липозомен амфотерицин В 3,0 mg/kg/ден. Подходящите пациенти преди това са получавали химиотерапия за злокачествено заболяване или им е била наранена



трансплантация на хемопоеетични стволови клетки, при налична неутропения ($< 500 \text{ cells/mm}^3$ за 96 часа) и повишена температура ($> 38,0^\circ\text{C}$), неповлияваща се от ≥ 96 -часова парентерална антибактериална терапия. Пациентите е трябвало да бъдат лекувани до 72 часа след овладяване на неутропенията при максимална продължителност на терапията 28 дни. Пациенти, обаче, с доказана гъбична инфекция е можело да бъдат лекувани и по-продължително време. Ако лекарството се е понасяло добре, но пациентът е продължавал да има повишена температура и клиничното състояние се е влошило след 5 дневно лечение, дозата на проучваното лекарство е можело да бъде увеличена на 70 mg каспофунгин дневно ($13,3 \%$ от лекуваните пациенти) или на $5,0 \text{ mg/kg}$ дневно липозомален амфотерицин В ($14,3\%$ от лекуваните пациенти). В модифицирания *Intention-To-Treat* (MITT) основен анализ на ефикасността на цялостния благоприятен отговор са включени 1 095 пациенти; каспофунгин ($33,9 \%$) е толкова ефективен, колкото и липозомният амфотерицин В ($33,7 \%$) [$\%$ разлика $0,2$ ($95,2 \%$ CI $-5,6, 6,0$)]. Отчитан е цялостен благоприятен отговор, когато е отговарял на всеки от 5 критерия: (1) успешно лечение на всички основни гъбични инфекции (каспофунгин $51,9 \%$ [$14/27$], липозомен амфотерицин В $25,9 \%$ [$7/27$]), (2) устойчивост спрямо гъбични инфекции по време на приложението на проучваното лекарство или 7 дни след приключване на лечението (каспофунгин $94,8 \%$ [$527/556$], липозомален амфотерицин В $95,5 \%$ [$515/539$]), (3) преживяемост 7 дни след приключване на терапията (каспофунгин $92,6 \%$ [$515/556$], липозомален амфотерицин В $89,2 \%$ [$481/539$]), (4) да не се налага прекъсване на терапията поради свързана с лекарството токсичност или липса на ефикасност (каспофунгин $89,7 \%$ [$499/556$], липозомен амфотерицин В $85,5 \%$ [$461/539$]), (5) преминаване на състоянието на повишена температура по време на периода с неутропения (каспофунгин $41,2 \%$ [$229/556$], липозомен амфотерицин В $41,4 \%$ [$223/539$]). Процентът на отговор към каспофунгин и липозомен амфотерицин В по отношение на инфекции причинени от *Aspergillus* е бил съответно $41,7 \%$ ($5/12$) и $8,3 \%$ ($1/12$), а по отношение на инфекции причинени от *Candida* съответно $66,7 \%$ ($8/12$) и $41,7 \%$ ($5/12$). При пациенти от групата, третирана с каспофунгин са наблюдавани инфекции причинени от рядко срещани причинители: видове *Trichosporon* (1), видове *Fusarium* (1), видове *Mucor* (1) и видове *Rhizopus* (1).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на каспофунгин са оценени при педиатрични пациенти на възраст 3 месеца до 17 години в две проспективни, многоцентрови клинични изпитвания. Дизайнът на проучването, диагностичните критерии и критериите за оценка на ефикасността са като при съответните проучвания при възрастни пациенти (вж. точка 5.1).

Първото проучване, при което са включени 82 пациенти на възраст 2 до 17 години, е рандомизирано, двойно-сляпо проучване за сравняване на каспофунгин ($50 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ един път дневно след натоварваща доза от 70 mg/m^2 в Ден 1 [без да се надвишават 70 mg дневно]) с липозомен амфотерицин В (3 mg/kg i.v. дневно) в съотношение на лечението 2:1 (56 на каспофунгин, 26 на липозомен амфотерицин В) като емпирично лечение при педиатрични пациенти с персистираща повишена температура и неутропения. Общата честота на успех, според резултатите на MITT анализа, коригирани по рисковото разпределение, е следната: $46,6 \%$ ($26/56$) за каспофунгин и $32,2 \%$ ($8/25$) за липозомален амфотерицин В.

Второто проучване е проспективно, открито, несравнително проучване за оценка на безопасността и ефикасността на каспофунгин при педиатрични пациенти (на възраст 3 месеца до 17 години) с инвазивна кандидоза, езофагеална кандидоза и инвазивна



аспергилоза (като спасяващо лечение). Включени са 49 пациенти получили каспофунгин 50 mg/m^2 i.v. един път дневно след натоварваща доза от 70 mg/m^2 в ден 1 (без да се надвишава доза от 70 mg дневно), от които 48 са включени в MITT анализ. От тях, 37 са с инвазивна кандидоза, 10 с инвазивна аспергилоза и 1 пациент е с езофагеална кандидоза. Честотата на благоприятен отговор по показания в края на лечението с каспофунгин при MITT анализа е както следва: 81 % (30/37) с инвазивна кандидоза, 50 % (5/10) с инвазивна аспергилоза и 100 % (1/1) с езофагеална кандидоза.

В двойнослепо, рандомизирано (2:1), контролирано със сравнителен продукт проучване са оценени безопасността, толерантността и ефикасността на каспофунгин (2 mg/kg/ден интравенозна инфузия в продължение на 2 часа) спрямо амфотерицин В дезоксихолат (1 mg/kg/ден) при новородени и кърмачета на възраст под 3 месеца с (потвърдена чрез посевка) инвазивна кандидоза. Поради малкия брой участници, проучването е прекратено рано и само 51 пациенти са рандомизирани. Съотношението на пациентите с преживяемост без гъбички 2 седмици след лечението в групата, лекувана с каспофунгин (71,0 %), е подобно на това, наблюдавано в групата, лекувана с амфотерицин В дезоксихолат (68,8 %). Въз основа на това проучване не може да се направи препоръка за дозировката при новородени и кърмачета.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Каспофунгин е с висок процент на свързване с албумина. Несвързаната фракция на каспофунгин в плазмата варира от 3,5 % при здрави доброволци до 7,6 % при пациентите с инвазивна кандидоза. Разпределението на каспофунгин играе значителна роля за плазмената му фармакокинетика и представлява скоростопределящ процес и в двете фази на елиминиране – α и β . Разпределението в тъканите достига своя максимум 1,5 до 2 дни след приемането на дозата, когато 92 % от приетата доза е разпределена в тъканите. Изглежда, че само малка фракция от каспофунгин преминал в тъканите по-късно се връща обратно в плазмата като непроменено съединение. Следователно елиминирането на продукта започва при липса на равновесие в разпределението и е невъзможно да се направи истинска оценка за обема на разпределение на каспофунгин на настоящия етап.

Биотрансформация

Каспофунгин спонтанно се разгражда до съединение с отворен пръстен. Понататъшния метаболизъм включва пептидна хидролиза и N-ацетилиране. Два междинни продукта, образувани по време на разграждането на каспофунгин до съединение с отворен пръстен, образуват ковалентни адукти с плазмените протеини, което води до нискостепенно необратимо свързване с плазмените протеини.

Проучванията *in vitro* показват, че каспофунгин не е инхибитор на цитохром Р – 450 ензимите - 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4. В клиничните проучвания каспофунгин не индуцира и не инхибира CYP3A4 метаболизма на други лекарствени продукти. Каспофунгин не представлява субстрат за действието на Р-гликопротеин и е слаб субстрат за действието на цитохром Р450 ензимите.

Елиминиране

Елиминирането на каспофунгин от плазмата става бавно, като клирънсът е 12 ml/min . След едночасова интравенозна инфузия плазмената концентрация на каспофунгин намалява многофазово. Късата α фаза настъпва непосредствено след инфузията.



последва от β фаза с време на полуелиминиране от 9 до 11 часа. Има и допълнителна γ фаза с време на полуелиминиране 45 часа. В сравнение с екскрецията и биотрансформацията, разпределението е доминиращият механизъм, оказващ влияние върху плазмения клирънс. За 27 дни, приблизително 75 % от маркирания с радиоактивен изотоп препарат се отделя от организма: 41 % в урината и 34 % в изпражненията. В първите 30 часа след приемането на каспофунгин се наблюдават ниски нива на екскреция и биотрансформация. Екскрецията е бавна и крайното време на полуелиминиране на маркирания с радиоактивен изотоп препарат е 12 до 15 дни. Малко количество каспофунгин се екскретира непроменен в урината (приблизително 1,4 % от дозата).

Каспофунгин се характеризира с умерена, нелинейна фармакокинетика с увеличаване на акумулацията при повишаване на дозата. Дозозависимо е и времето за достигане на стационарно състояние при многократен режим на прилагане.

Специални популации

Възрастните пациенти с бъбречно увреждане, с леко чернодробно увреждане, жените и пациентите в старческа възраст са изложени на повишена експозиция с каспофунгин. В повечето случаи повишението е в умерена степен и не е достатъчно основание за коригиране на дозата. При възрастни пациенти с умерено чернодробно увреждане или повишено тегло може да е необходимо коригиране на дозата (вж. по-долу).

Тегло: В популационни фармакокинетични анализи, проведени при възрастни пациенти с кандидоза, е установено, че телесната маса оказва влияние върху фармакокинетиката на каспофунгин. Плазмената концентрация намалява с увеличаване на теглото. Средната експозиция при възрастен пациент, тежащ 80 kg се очаква да бъде с около 23 % по-ниска, отколкото при възрастен пациент с тегло 60 kg (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане: При възрастни пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане AUC се увеличава съответно с 20 % и 75 %. Няма клиничен опит при възрастни пациенти с тежко чернодробно увреждане и при педиатрични пациенти с различна степен на чернодробно увреждане. В проучване с многократен режим на прилагане се установява, че намаляването на дозата до дневна доза от 35 mg, при възрастни пациенти с умерено чернодробно увреждане води до подобна AUC като тази, наблюдавана при възрастни пациенти с нормална чернодробна функция и стандартно дозиране (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане: В клинично проучване за единична 70 mg доза, фармакокинетиката на каспофунгин е сходна при възрастни доброволци с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 до 80 ml/min) и при контролната популация. При умерено (креатининов клирънс 31 до 49 ml/min), напреднало (креатининов клирънс 5 до 30 ml/min) бъбречно увреждане и терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 10 ml/min и диализна зависимост), след приемането на единична доза се наблюдава умерено повишаване на плазмената концентрация на каспофунгин (диапазон: 30 до 49 % за AUC). При средно тежка и напреднала бъбречна недостатъчност при възрастни пациенти с инвазивна кандидоза, езофагеална кандидоза или инвазивна аспергилоза, приемащи няколко пъти дневно каспофунгин 50 mg, не се наблюдава значим ефект върху плазмените концентрации на каспофунгин. Не е необходимо адаптиране на дозите при бъбречно увреждане. Каспофунгин не се диализира, поради което след хемодиализа не е необходимо прилагането на допълнителна доза.



Пол: Плазмената концентрация на каспофунгин е средно 17–38 % по-висока при жените, в сравнение с мъжете.

Старческа възраст: Наблюдавано е умерено увеличаване на AUC (28 %) и $C_{24\text{ hr}}$ (32 %) при пациенти от мъжки пол в старческа възраст, в сравнение с млади пациенти от мъжки пол. При пациенти, които са били подложени на емпирично лечение или които имат инвазивна кандидоза, подобен умерен ефект според възрастта е наблюдаван при по-възрастните спрямо по-младите пациенти.

Раса: Фармакокинетични данни показват, че няма клинично значими разлики във фармакокинетиката на каспофунгин при хора от различните раси: бели, чернокожи, испаноговорящи и метиси.

Педиатрични пациенти:

При юноши (възраст 12 до 17 години) получаващи каспофунгин в доза 50 mg/m^2 дневно (максимум 70 mg дневно), плазмената AUC_{0-24hr} за каспофунгин е като цяло сравнима с тази при възрастни получаващи 50 mg каспофунгин дневно. Всички подрастващи получават дози > 50 mg дневно, а на практика 6 от 8 получават максималната доза от 70 mg/ден. Плазмените концентрации на каспофунгин при тези юноши са намалени спрямо възрастните получаващи 70 mg дневно, дозата прилагана най-често на юноши.

При деца (възраст 2 до 11 години) получаващи каспофунгин 50 mg/m^2 дневно (максимална доза от 70 mg дневно), плазмените AUC_{0-24hr} за каспофунгин след многократно дозиране са сравними с наблюдаваните при възрастни, получаващи каспофунгин 50 mg/ден.

При малки деца (възраст 12 до 23 месеца) получаващи каспофунгин 50 mg/m^2 дневно (максимум 70 mg дневно), плазмената AUC_{0-24hr} за каспофунгин след многократно дозиране е сравнима с наблюдаваната при възрастни получавали каспофунгин 50 mg дневно и на тази при по-големи деца (възраст 2 до 11 години) получавали 50 mg/m^2 дневна доза.

Общо, наличните данни за фармакокинетика, ефикасност и безопасност са ограничени за пациенти на възраст 3 до 10 месеца. Фармакокинетичните данни от едно 10-месечно дете получило 50 mg/m^2 дневна доза показват, че AUC_{0-24hr} в същите граници като наблюдаваната при по-големи деца и възрастни при доза съответно 50 mg/m^2 и 50 mg, докато при едно дете на възраст 6 месеца получавало доза от 50 mg/m^2 AUC_{0-24hr} е донякъде по-висока.

При новородени и кърмачета (< 3 месеца) получавали каспофунгин в доза 25 mg/m^2 дневно (съответстваща на средна дневна доза от 2,1 mg/kg), пиковите концентрации ($C_{1\text{ hr}}$) на каспофунгин и най-ниските концентрации ($C_{24\text{ hr}}$) на каспофунгин след многократно дозиране са сравними с наблюдаваните при възрастни получавали доза каспофунгин 50 mg дневно. В ден 1, $C_{1\text{ hr}}$ е сравнима, а $C_{24\text{ hr}}$ леко повишена (36 %) при тези новородени и кърмачета в сравнение с възрастните. В същото време се наблюдава вариабилност в $C_{1\text{ hr}}$ (ден 4 геометрична средна 11,73 µg/ml, диапазон 2,63 до 22,05 µg/ml) и $C_{24\text{ hr}}$ (ден 4 геометрична средна 3,55 µg/ml, диапазон 0,13 до 7,17 µg/ml). Измервания на AUC_{0-24hr} в това проучване не са правени поради недостатъчните плазмени проби. За отбелязване е, че ефикасността и безопасността на каспофунгин не са адекватно проучени в проспективни клинични изпитвания с новородени и кърмачета на възраст под 3 месеца.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове и маймуни, при използването на дози до 7–8 mg/kg поставени интравенозно са показали наличие на реакции на мястото на инжектирането и при плъхове, и при маймуни, белези за освобождаване на хистамин при плъхове и данни за директно увреждане на черния дроб при маймуни. Проучвания за токсичното действие върху развитието на плъхове показват, че в дози от 5 mg/kg каспофунгин причинява намаляване на теглото на плода и увеличение на случаите на непълна осификация на прешлени, гръдна кост и череп, което се съчетава със странични ефекти и от страна на майчиния организъм – признаци за освобождаване на хистамин при бременни плъхове. Съобщава се и за увеличаване на случаите на развитие на шийни ребра. В *in vitro* анализи за потенциална генотоксичност, както и в *in vivo* извършени хромозомни тестове на миши костен мозък не се установява генотоксичност на каспофунгин. Не са провеждани дългосрочни проучвания върху животни за оценка на потенциалната канцерогенност. Проучвания при мъжки и женски плъхове с каспофунгин до 5 mg/kg/дневно не показват ефекти върху фертилитета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Манитол (E 421)
Оцетна киселина (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

Да не се смесва с разредители, съдържащи глюкоза, тъй като Каспофунгин Ромфарм не е стабилен в разредители съдържащи глюкоза. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти поради липса на проучвания за съвместимост.

6.3 Срок на годност

2 години

Разтворен концентрат: трябва да бъде използван незабавно. Данните за стабилност показват, че полученият концентрат за инфузионен разтвор може да се съхранява до 24 часа, когато флаконът се съхранява при температура до 25°C и разтворът е приготвен с вода за инжекции.

Разреденият за прилагане на пациенти инфузионен разтвор: трябва да бъде използван незабавно. Данните за стабилност показват, че продуктът може да се използва в продължение на 24 часа при съхранение до 25°C или в продължение на 48 часа, когато интравенозният инфузионен сак (стъклената банка) се съхранява в хладилник (от 2 до 8°C), а разтворът е приготвен с 9 mg/ml (0,9 %), или 2,25 mg/ml (0,225 %) инфузионен разтвор на натриев хлорид или разтвор на Рингер лактат.

Каспофунгин Ромфарм не съдържа консерванти. От микробиологична гледна точка разтворът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето за съхранение и условията преди употреба са отговорност на потребителя и производителя.



би следвало да превишават 24 часа при 2 до 8°C, освен ако разтварянето и разреждането са направени в контролирани валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворен флакон – да се съхранява в хладилник (2 - 8°C).

За условията на съхранение след разтваряне и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачен флакон от стъкло тип I, затворен със сива, бромбутилова гумена запушалка, алуминиева обкатка и бяло, отчупващо се капаче.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтваряне на Каспофунгин Ромфарм

НЕ ИЗПОЛЗВАЙТЕ РАЗТВОРИТЕЛИ СЪДЪРЖАЩИ ГЛЮКОЗА, тъй като Каспофунгин Ромфарм не е стабилен в разтворители съдържащи глюкоза. **ДА НЕ СЕ СМЕСВА ИЛИ ИНФУЗИРА** Каспофунгин Ромфарм **С КАКВИТО И ДА Е ДРУГИ ЛЕКАРСТВА**, тъй като няма данни за съвместимостта между Каспофунгин Ромфарм и други интравенозно прилагани вещества, добавки или лекарствени продукти. Огледайте разтвора за помътняване или промяна в цвета.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ

Стъпка 1. Разтваряне на обикновен флакон.

За да разтворите прахообразното вещество, поставете флакона на стайна температура и като спазвате правилата за асептична работа, добавете 10,5 ml вода за инжекции. Концентрацията на така приготвения във флакона разтвор ще бъде 5,2 mg/ml.

Този бял до почти бял прах се разтваря напълно. Смесете внимателно, до получаването на бистър разтвор. Готовият разтвор следва да се огледа за видими частици или промяна в цвета. Така полученият разтвор може да се съхранява до 24 часа при или под 25°C.

Стъпка 2. Прибавяне на разтворения Каспофунгин Ромфарм към инфузионния разтвор на пациента.

Разредителите, които се използват за приготвяне на крайния разтвор за инфузия са: натриев хлорид инжекционен разтвор или разтвор на Рингер лактат.

Инфузионният разтвор се приготвя, като се спазват правилата за асептична работа, прибавяйки необходимото количество от разтворения концентрат (както е показано в таблицата по – долу) към 250 ml сак или бутилка. При необходимост за дневни дози от 50 mg или 35 mg може да се използва инфузия с намален обем от 100 ml. Разтворът не се прилага, ако е мътен или има утайка.

ПОДГОТОВКА НА РАЗТВОРА ЗА ИНФУЗИЯ ПРИ ВЪЗРАСТНИ



ДОЗА *	Обем на разтворения Каспофунгин Ромфарм за прехвърляне в инфузионния сак или бутилка	Стандартна подготовка (разтвореният Каспофунгин Ромфарм се прибавя към 250 ml) крайна концентрация	Намален обем на инфузията (разтвореният Каспофунгин Ромфарм се прибавя към 100 ml) крайна концентрация
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg при по-малък обем на разтвора	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg при умерено чернодробно увреждане (от един 50 mg флакон)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg при умерено чернодробно увреждане (от един 50 mg флакон) при по-малък обем на разтвора	7 ml	-	0,34 mg/ml
70 mg (от два 50 mg флакона)	14 ml	0,28 mg/ml	Not Recommended

*Трябва да се използват по 10,5 ml за разтваряне на всеки флакон

ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ПЕДИАТРИЧНИ ПАЦИЕНТИ

Изчисляване на телесната повърхност (BSA) за дозиране при педиатрични пациенти

Преди приготвянето на инфузията, изчислете телесната повърхност (BSA) на пациента като използвате следната формула: (Формула на Mosteller)

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

Приготвяне на инфузия 70 mg/m² за педиатрични пациенти на възраст >3 месеца (използвайки флакон от 50 mg)

1. Определете действителната натоварваща доза, която ще се прилага на педиатричния пациент като използвате BSA на пациента (изчислена по начина показан по-горе) и следното уравнение:

$$BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Натоварваща доза}$$

Максималната натоварваща доза в ден 1 не трябва да надвишава 70 mg, независимо от изчислената за пациента доза.

2. Оставете извадения от хладилника флакон с Каспофунгин Ромфарм да се темперира на стайна температура.

3. Като спазвате правилата за асептична работа, добавете 10,5 ml вода за инжекции^a

Така приготвеният разтвор може да се съхранява до 24 часа при или под 25°C^b Така ще се получи крайна концентрация на каспофунгин във флакона 5,2 mg/ml.

4. Изтеглете от флакона количество лекарствен продукт равно на изчислената натоварваща доза (Стъпка 1). Като спазвате правилата за асептична работа, прехвърлете това количество (ml)^c разтворен Каспофунгин Ромфарм в инфузионен сак (или бутилка), съдържащ 250 ml 0,9 % или 0,225 % инфузионен разтвор на натриев



хлорид или инфузионен разтвор на Рингер лактат. Алтернативно количеството (ml)^c разтворен Каспофунгин Ромфарм може да се прибави към намален обем от 0,9 % или 0,225 % инфузионен разтвор на натриев хлорид или инфузионен разтвор на Рингер лактат, като не трябва да надвишава крайна концентрация от 0,5 mg/ml. Този инфузионен разтвор трябва да се използва до 24 часа, ако се съхранява при или под 25°C или до 48 часа, ако се съхранява в хладилник при 2 до 8°C.

Приготвяне на 50 mg/m² инфузия за педиатрични пациенти на възраст >3 месеца (с флакон от 50 mg)

1. Определете действителната дневна поддържаща доза, която ще се прилага на педиатричния пациент, като използвате BSA (изчислена по начина, посочен по-горе) и следното уравнение:

$$BSA (m^2) \times 50 mg/m^2 = \text{Дневна поддържаща доза}$$

Дневната поддържаща доза не трябва да надвишава 70 mg независимо от изчислената за пациента доза.

2. Оставете извадения от хладилника флакон с Каспофунгин Ромфарм да се темперира на стайна температура.

3. Като спазвате правилата за асептична работа, добавете 10,5 ml вода за инжекции^a Така приготвеният разтвор може да се съхранява до 24 часа при или под 25°C^b Това ще даде крайна концентрация на каспофунгин във флакона 5,2 mg/ml.

4. Изтеглете от флакона количество лекарствен продукт равно на изчислената натоварваща доза (Стъпка 1). Като спазвате правилата за асептична работа, прехвърлете това количество (ml)^c разтворен Каспофунгин Ромфарм в инфузионен сак (или бутилка), съдържащ 250 ml 0,9 % или 0,225 % инфузионен разтвор на натриев хлорид или инфузионен разтвор на Рингер лактат. Алтернативно количеството (ml)^c разтворен Каспофунгин Ромфарм може да се прибави към редуциран обем от 0,9 % или 0,225 % инфузионен разтвор на натриев хлорид или инфузионен разтвор на Рингер лактат, като не трябва да надвишава крайна концентрация от 0,5 mg/ml. Този инфузионен разтвор трябва да се използва до 24 часа, ако се съхранява при или под 25°C или до 48 часа, ако се съхранява в хладилник при 2 до 8°C.

Забележки по приготвянето:

- a) Белият до почти бял прах ще се разтвори напълно. Разклатете леко до получаване на бистър разтвор.
- b) Визуално проверете приготвения разтвор за частици или промяна в цвета по време на разтварянето и преди инфузия. Не използвайте разтвора, ако е мътен или с преципитати
- c) Каспофунгин Ромфарм е приготвен така, че при изтегляне на 10 ml от флакона се осигурява пълната доза, обявена на флакона (50 mg).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Eroilor Street, no. 1A, Otopeni, Ilfov County, 075100, Румъния

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20220285



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 19.10.2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04.2023

