

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20170094
Разрешение № ВГИНАПР- 5921
Одобрение № 04-07-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДАЛВОКАНС 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
DALVOCANS 50 mg powder for concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон от 50 mg съдържа 50 mg каспофунгин (като ацетат) (casprofungin (as acetate)).

Помощни вещества с известно действие:

Всеки флакон от 50 mg съдържа 35,7 mg захароза.

След разтваряне в 10,5 ml вода за инжекции 1 ml от концентрата съдържа 5,2 mg каспофунгин.

За пълен списък на помощните вещества вижте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор.

Бял до почти бял лиофилизиран 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. Рефрактерност към терапията се определя като прогресиране на инфекцията или недостатъчно подобрение след провеждане на минимум 7-дневна ефективна противогъбична терапия с предварителни терапевтични дози.
- Емпирично лечение на предполагаеми гъбични инфекции (като Candida или Aspergillus) при фебрилни възрастни, възрастни с неутропения или педиатрични пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

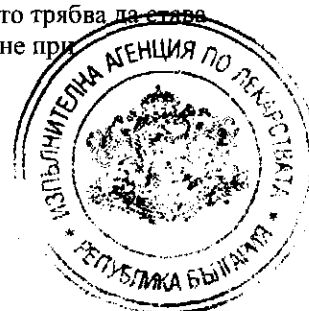
Дозировка

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).

Педиатрична популация (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 Mosteller¹). За всички показания следва да се прилага единична натоварваща доза от 70 mg/m² (да не надвишава действителна доза от 70 mg) в Ден 1, последвана от 50 mg/m² всеки ден след това (да не надвишава действителна доза от 70 mg дневно). Ако дневната доза от 50 mg/m² се понася добре, но не дава адекватен клиничен отговор, дневната доза може да бъде увеличена до 70 mg/m² 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 бебета под 12 месечна възраст. Лечението на тази възрастова група следва да се провежда внимателно. Ограничените данни предполагат, че може да се обмисли прилагане на каспофунгин в доза 25 mg/m² дневно при новородени и бебета (на възраст под 3 месеца) и 50 mg/m² 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 (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 признаците и симптомите 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. Най-общо лечението трябва да продължи поне 7 дни след отшумяване на симптомите.

Информацията за безопасността на лечение, което продължава 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

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст (65 и повече години) площта под кривата (AUC) се увеличава с около 30%. Въпреки това не е необходимо системно коригиране на 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 въз основа на фармакокинетичните данни. Начална натоварваща доза от 70 mg следва да се приложи през първия ден. Няма клиничен опит при

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



възрастни пациенти с тежко чернодробно увреждане (индекс Child – Pugh по-голям от 9) и при деца педиатрични пациенти 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 едновременно 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 дневна доза каспофунгин от 70 mg/m² (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.

Налични са флакони както от 70 mg, така и от 50 mg.

Каспофунгин трябва да се прилага като единична дневна инфузия.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност 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-медиранни нежелани реакции, включително съобщения за обрив, подуване на лицето, ангиоедем, пруритус, усещане за затопяне или бронхоспазъм, 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, които са приели 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 води до прекъсване на лечението. При ретроспективно проучване на 40 пациенти, лекувани с разреждени за употреба каспофунгин и циклоспорин, продължило 1 до 290 дни (медиана 17,5 дни), не се забелязани сериозни чернодробни нежелани реакции. Тези данни 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 около 20% и 75%. При възрастни с умерена степен на чернодробно увреждане се препоръчва намаляване на дневната доза до 35 mg. Липсва клиничен опит при възрастни с тежко чернодробно увреждане 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 изследвания на функцията на черния дроб 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 необичайни стойности при изследвания на функцията на черния дроб при терапията с каспофунгин, 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 Стивънс-Джонсън (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) след постмаркетингов прием на каспофунгин. Трябва да се внимава с пациенти с анамнеза за кожни алергични реакции (вж. точка 4.8).

Този лекарствен продукт съдържа захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат този лекарствен продукт (вж. точка 2).

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 P450 (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 P450. Въпреки това във фармакологични и клинични проучвания е наблюдавано взаимодействие между каспофунгин и други лекарствени продукти (вж. 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 AUC вероятно се увеличава поради намаляване на степента на разграждане на каспофунгин в черния дроб. Каспофунгин не увеличава плазмените нива на циклоспорин. Наблюдава се преходно повишаване на чернодробните ензими AST и ALT със стойности по-малки от или равни на три пъти горната граница на нормата (ULN) при едновременно приложение на каспофунгин и циклоспорин, което води до 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 забелязани сериозни чернодробни нежелани реакции (вж. 4.4). Ако тези два лекарствени продукта се прилагат едновременно, трябва внимателно да се следи нивото на чернодробните ензими.

Каспофунгин намалява най-ниската концентрация на такролимус с 26% при здрави възрастни доброволци. При пациенти, провеждащи терапия с двата медикамента, 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 увеличаване на най-ниската концентрация на каспофунгин със 170% през първия ден при едновременно начало на приложение на двата лекарствени продукта при здрави възрастни доброволци. При



прием най-ниските нива на каспофунгин постепенно се понижават. След двуседмично приложение рифампицин има ограничен ефект върху AUC, но най-ниските нива са с 30% по-ниски в сравнение с нивата на възрастните пациенти, които приемат 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, които участват в метаболизма. Ограничени данни от популационни и 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 едновременно приложение на индуктори на метаболитните ензими след първоначална натоварваща доза от 70 mg при възрастни пациенти трябва да се обмисли увеличаване на дневната доза на 70 mg (вж. точка 4.2).

Всички проучвания за лекарствени взаимодействия при възрастни, описани по-горе, са 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 едновременното 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 прилагане на индуктори, както при възрастните. Когато каспофунгин се прилага едновременно при педиатрични пациенти (на възраст от 12 месеца до 17 години) 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. Проучвания 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, които приемат 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 извършвани проучвания относно 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 1865 възрастни са получавали еднократни или многократни дози каспофунгин: 564 фебрилни пациенти с неутропения (проучване на емпиричната терапия), 382 пациенти с инвазивна кандидоза, 228 пациенти с инвазивна аспергилоза, 297 пациенти с локализирана *Candida* инфекции и 394 души са били включени в проучвания фаза I. При проучването за емпирично лечение пациентите са подложени на химиотерапия за злокачествено заболяване или им е била направена трансплантация на хемопоетични стволови клетки (включително 39 аlogenни трансплантации). При проучванията, които включват пациенти с доказани *Candida* инфекции, по-голямата част от пациентите с инвазивни *Candida* инфекции са имали сериозни подлежащи заболявания (напр. хематологични или други злокачествени заболявания, скорошна голяма операция, HIV), които изискват едновременно приложение на множество лекарства. Пациентите от несравнителното проучване на *Aspergillus* често са имали предразполагащи сериозни заболявания (напр. костно-мозъчна трансплантация или трансплантация на периферни стволови клетки, хематологични заболявания, солидни тумори или присаждане на орган), които изискват едновременно приложение на множество медикаменти.

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

Докладваните клинични и лабораторни отклонения при всички възрастни, лекувани с каспофунгин (общо 1780), са обичайно умерени и рядко водещи до прекъсване на терапията.

Табличен списък на нежеланите реакции

Докладвани са следните нежелани реакции по време на клинични проучвания и/или постмаркетингов прием:

Системо-органен клас	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ 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	
Нарушения на метаболизма и храненето	хипокалиемия	претоварване с течности, хипомагниемия, анорексия, електролитен дисбаланс, хипергликемия, хипокалциемия, метаболитна ацидоза	
Психични		тревожност, дезориентация,	



<i>нарушения</i>		безсъние	
<i>Нарушения на нервената система</i>	главоболие	замаяност, дисгеузия, парестезия, сънливост, треперене, хипоестезия	
<i>Нарушения на очите</i>		пожълтяване на очите, замъглено зрение, оток на клепача, повишена лакримация	
<i>Сърдечни нарушения</i>		палпитации, тахикардия, аритмия, предсърдна фибрилация, конгестивна сърдечна недостатъчност	
<i>Съдови нарушения</i>	флебит	тромбофлебит, зачервяване, топли вълни, хипертония, хипотония	
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	диспнея	назална конгестия, фаринголарингеална болка, тахипнея, бронхоспазъм, кашлица, пароксизмална нощна диспнея, хипоксия, хрипове, хрипене	
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	гадене, диария, повръщане	коремна болка, болка в горната част на корема, сухота в устата, диспепсия, стомашен дискомфорт, подуване на корема, асцит, констипация, дисфагия, флатуленция	
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	повишени чернодробни стойности (аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, алкална фосфатаза в кръвта, конюгиран билирубин, билирубин в кръвта)	холестаза, хепатомегалия, хипербилирубинемия, жълтеница, нарушена чернодробна функция, хепатотоксичност, чернодробно нарушение, повишение на гама-глутамилтрансферазата	
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	обрив, сърбеж, еритема, хиперхидроза	еритема мултиформе, макуларен обрив, макуло-папуларен обрив, пруритичен обрив, уртикария, алергичен дерматит, генерализиран пруритус, еритематозен обрив, генерализиран обрив, морбилоподобен обрив, кожни лезии	Токсична епидермална некролиза и синдром на Стивънс-Джонсън (вж. точка 4.4)
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	артралгия	болка в гърба, болка в крайниците, болка в костите, мускулна слабост, миалгия	
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>		бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност	



<p>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</p>	<p>пирексия, втрисане, пруритус на мястото на инфузията</p>	<p>болка, болка на мястото 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 инфузиране, периферен оток, болезненост, дискомфорт в областта на гръдния кош, болка в гърдите, оток на лицето, усещане за промяна на телесната температура, индурация, екстравазация на мястото на инфузия, възпаление на мястото на инфузия, флебит на мястото на инфузия, обрив на мястото на инфузия, уртикария на мястото на инфузия, еритема на мястото на инфузиране, оток на мястото на инфузиране, болка на мястото на инфузиране, подуване на мястото на инфузиране, общо неразположение, оток</p>	
<p>Изследвания</p>	<p>понижено ниво на калий в кръвта, понижено ниво на албумин в кръвта</p>	<p>повишен серумен креатинин, наличие на червени кръвни клетки в урината, намаление на общия белтък, наличие на белтък в урината, удължено протромбиново време, намалено протромбиново време, понижено ниво на натрий в кръвта, повишено ниво на натрий в кръвта, понижено ниво на калций в кръвта, повишено ниво на калций в кръвта, понижение на кръвните хлориди, повишение на кръвната захар, понижено ниво на магнезий в кръвта, понижение на фосфора в кръвта, повишено ниво на фосфор в кръвта, повишение на кръвната урея, повишено парциално тромбoplastиново време, понижен кръвен бикарбонат, повишени кръвни хлориди, повишено ниво на калий в кръвта, повишено кръвно налягане, понижена пикочна киселина в кръвта, наличие на кръв в урината, необичайни звуци при дишане, понижение на въглероден диоксид, повишени нива на имуносупресорите, повишаване на международно нормализирано съотношение, затруднено уриноотделяне, наличие на бели кръвни клетки в урината и повишение на рН на</p>	



		урината.	
--	--	----------	--

Каспофунгин е оценен също при прием на доза от 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 в Ден 1) спрямо 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 като при пациенти, които получават 50 mg дневна доза каспофунгин. Делът на пациентите със сериозни нежелани реакции, свързани с лекарството, или нежелани реакции, свързани с лекарството, които водят до преустановяване на приема на каспофунгин, е сравним в 2-те групи на лечение.

Педиатрична популация

Данни от 5 клинични проучвания, проведени при 171 педиатрични пациенти, предполагат, че общата честота на клинични нежелани реакции (26,3%; 95% доверителен интервал -19,9, 33,6) не е по-висока от тази, съобщена при възрастни пациенти, лекувани с каспофунгин (43,1%; 95% доверителен интервал -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 лекарствени реакции:

<i>Системо-органен клас</i>	<i>Много чести (≥ 1/10)</i>	<i>Чести (≥ 1/100 до < 1/10)</i>
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>		повишен брой еозинофили
<i>Нарушения на нервната система</i>		главоболие
<i>Сърдечни нарушения</i>		тахикардия
<i>Съдови нарушения</i>		зачервяване, хипотония
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>		повишени нива на чернодробни ензими (AST, ALT)
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>		обрив, сърбеж
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	повишена температура	втрисане, болка в мястото на поставяне на катетъра
<i>Изследвания</i>		понижен калий, хипомагниезмия, 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 продължително наблюдение 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.: +35928903417, 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: антимиотици 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 апликачните краища на хифите и на разклоненията, откъдето се осъществява 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 придобита или присъща 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. Все още не са 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 към 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) и са съобщени при използване на стандартизирана техника за оценка на MIC, одобрена от CLSI). Установеният механизъм на резистентност е FKS1/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. Резистентност към каспофунгин при различните клинични изолати от *Aspergillus* е рядка. Наблюдавана е резистентност към каспофунгин при *Candida*, но честотата може да варира 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 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 или от 0,7 до 1,0 mg/kg/ден при пациенти с неутропения. Средната продължителност на интравенозната терапия е 11,9 дни с интервал от 1 до 28 дни. За положителен отговор към терапията са необходими както отшумяване 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 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 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 циркуляция са по-ограничени. Процентите на положителен отговор при пациенти с неутропения са 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 в Ден 1) или каспофунгин от 150 mg дневно (вж. точка 4.8). В това 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 пациентите с неутропения, 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 групите, получаващи лечение с каспофунгин 50 mg и съответно 150 mg (разлика 6,3% [95% доверителен интервал -5.9, 18.4]).

Инвазивна аспергилоза при възрастни пациенти: шестдесет и девет възрастни пациенти (на възраст от 18 до 80 години) с инвазивна аспергилоза са включени в открито, несравнително проучване за оценка на безопасността, поносимостта и ефикасността на каспофунгин. Пациентите трябва да проявяват рефрактерност спрямо стандартната противогъбична терапия (изявяваща се в прогресиране на болестта или недостатъчно подобрение след прежеждане на седмична 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], аlogenна 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 (благоприятният отговор изисква наличие на клинично значимо рентгенографско подобрение, подтискане на признаците и симптомите) са използвани стриктни критерии, създадени по образец на Mucosis Study Group Criteria. Средната продължителност на лечението е 33,7 дни, като продължителността варира от 1 до 162 дни. Независима експертна група е установява, че 41% (26/63) от пациентите, приели поне една доза каспофунгин, имат благоприятен отговор към терапията. От пациентите, получаващи лечение с каспофунгин, повече от 7 дни, 50% (26/52) са показали положителен терапевтичен отговор.



благоприятен отговор към лечението при пациенти, които са рефрактерни на лечение или които не понасят предходни терапии, са съответно 36% (19/53) и 70% (7/10). Въпреки че дозите на предходната 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 с каспофунгин 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 1111 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 с липозомен амфотерицин В 3,0 mg/kg/ден. Подходящите пациенти преди това са получавали химиотерапия за злокачествено заболяване или им е била направена трансплантация на хемопоетични стволови клетки при налична неутропения ($< 500 \text{ cells/mm}^3$ за 96 часа) и повишена температура ($> 38,0^\circ\text{C}$), която не се повлиява 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. Но пациентите 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 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 1095 пациенти; каспофунгин (33,9%) е толкова ефективен, колкото и липозомният амфотерицин В (33,7%) [процентна разлика 0,2 (95,2% доверителен интервал – 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) овладяване на повишената температура по време на периода на 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 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 се причинители: от род *Trichosporon* (1), от род *Fusarium* (1), от род *Mucor* (1) и от род *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 от 2 до 17 години, е рандомизирано, двойно-сляпо проучване за сравняване на каспофунгин (50 mg/m² интравенозно по един път дневно след натоварваща доза от 70 mg/m² в Ден 1 [без да се надвишават 30 mg дневно]) с липозомен амфотерицин В (3 mg/kg интравенозно дневно) в съотношение на лечението 2:1 (56 за каспофунгин, 26 за липозомен амфотерицин В) като емпирично лечение при педиатрични пациенти с персистираща повишена температура и неутропения. Общата



честота на успех според резултатите на МІТТ 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 6 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 интравенозно по 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 МІТТ 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 МІТТ анализа е както следва: 81% (30/37) с инвазивна кандидоза, 50% (5/10) с инвазивна аспергилоза и 100% (1/1) с езофагеална кандидоза.

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 скоростоопределящ процес и в двете фази на елиминиране – α и β . Разпределението в тъканите достига своя максимум от 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 се разгражда спонтанно до съединение с отворен пръстен. По-нататъшният 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 ензимите от системата на цитохром P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4. В клиничните проучвания каспофунгин не индуцира и не инхибира CYP3A4 метаболизма на други лекарствени продукти. Каспофунгин не е субстрат за P – гликопротеин и е слаб субстрат за ензимите от системата на цитохром P450.

Елиминиране

Елиминирането на каспофунгин от плазмата става бавно, като клирънсът е 10 – 12 ml/min. След едночасова интравенозна инфузия плазмената концентрация на каспофунгин намалява многофазово. Късатa α фаза настъпва непосредствено след инфузията, последвана от β фаза с време на полуелиминиране от 9 до 11 часа. Съществува и допълнителна γ фаза с време на полуелиминиране от 45 часа. В сравнение с екскрецията и биотрансформацията разпределението е доминиращият механизъм, който оказва влияние върху плазменния 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, а освен това е дозозависимо 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, който тежи 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 лека и умерена степен на чернодробно увреждане AUC се увеличава съответно с около 20% и 75%. Липсва клиничен опит при възрастни пациенти с тежко чернодробно увреждане или 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 \leq 10 ml/min и диализна зависимост) след приемане на единична доза се наблюдава умерено повишаване на плазмената концентрация на каспофунгин (диапазон: 30 до 49% за AUC). При леко до напреднало бъбречно увреждане при възрастни пациенти с инвазивна кандидоза, езофагеална кандидоза или инвазивна аспергилоза, които приемат по няколко пъти дневно каспофунгин 50 mg, не се наблюдава значим ефект върху концентрациите на каспофунгин. Не е необходимо адаптиране на дозите при пациенти с бъбречно увреждане. Каспофунгин не се диализира, поради което след хемодиализа не е необходимо прилагането на допълнителна доза.

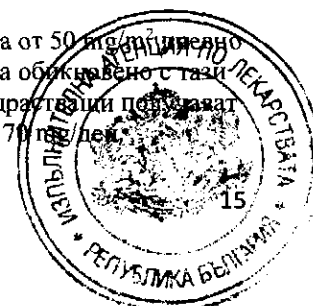
Пол: плазмената концентрация на каспофунгин е средно 17 – 38% по-висока при жените в сравнение с мъжете.

Старческа възраст: наблюдавано е умерено увеличаване на AUC (28%) и C_{24h} (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 на пациенти показват, че няма клинично значими разлики във фармакокинетиката на каспофунгин при хора от различните раси – бели, чернокожи, испаноговорящи и метиси.

Педиатрична популация

При юноши (възраст 12 до 17 години), които получават каспофунгин в доза от 50 mg/м² дневно (максимум 70 mg дневно), плазмената AUC_{0-24h} за каспофунгин се сравнява обикновено с тази при възрастни, които получават по 50 mg каспофунгин дневно. Всички подраствални пациенти получават дози > 50 mg дневно, а на практика 6 от 8 получават максималната доза от 70 mg/лек.



Плазмените концентрации на каспофунгин при тези юноши са намалени спрямо възрастните, които получават по 70 mg дневно – дозата, прилагана най-често на юноши.

При деца (на възраст от 2 до 11 години), които получават каспофунгин 50 mg/m² дневно (максимална доза от 70 mg дневно), плазмената AUC_{0-24hr} за каспофунгин след многократно дозиране е сравнима с наблюдаваната при възрастни, които получават каспофунгин по 50 mg/ден.

При малки деца и пеленачета (на възраст от 12 до 23 години), които получават каспофунгин по 50 mg/m² дневно (максимална доза от 70 mg дневно), плазмената AUC_{0-24hr} за каспофунгин след многократно дозиране е сравнима с наблюдаваната при възрастни, които получават каспофунгин по 50 mg дневно и с тази при по-големи деца (от 2 до 11 години), които получават доза от 50 mg/m² дневно.

Най-общо наличните данни за фармакокинетика, ефикасност и безопасност са ограничени за пациенти на възраст от 3 до 10 месеца. Фармакокинетичните данни от едно 10-месечно дете, което получава по 50 mg/m² дневна доза показват, че AUC_{0-24hr} в същите граници като наблюдаваната при по-големи деца и възрастни при доза съответно 50 mg/m² и 50 mg, докато при едно дете на възраст 6 месеца, което получава доза от 50 mg/m² AUC_{0-24hr} е донякъде по-висока.

При новородени и кърмачета (< 3 месеца), които получават каспофунгин в доза от 25 mg/m² дневно (съответстваща на средна дневна доза от 2,1 mg/kg), пиковите концентрации (C_{1 hr}) на каспофунгин и най-ниските концентрации (C_{24 hr}) на каспофунгин след многократно дозиране са сравними с наблюдаваните при възрастни, получавали доза каспофунгин по 50 mg дневно. В Ден 1 C_{1 hr} е сравнима, а C_{24 hr} леко повишена (36%) при тези новородени и кърмачета в сравнение с възрастните. В същото време се наблюдава вариабилност в C_{1 hr} (Ден 4 геометрична средна 11,73 µg/ml, диапазон 2,63 до 22,05 µg/ml) и C_{24 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. Трябва да се отбележи, 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 при плъховете и при маймуните, признаци 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 при *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/ден не показват ефекти върху фертилитета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Манитол (E421)



Ледена оцетна киселина (E260)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

Да не се смесва с разредители, които съдържат глюкоза, тъй като ДАЛВОКАНС не е стабилен в разредители, които съдържат глюкоза. При липса на проучвания за съвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

ДАЛВОКАНС не съдържа консерванти. Наблюдавана е химична и физична стабилност в продължение на 24 часа при температура 25°C или по-ниска и при температура $5 \pm 3^\circ\text{C}$, когато лекарствения продукт е в разтворен във вода за инжекции. От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне/разтваряне/разреждане не изключва риск от микробиологично замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

Наблюдавана е химична и физична стабилност на разределения инфузионен разтвор в продължение на 48 часа при температура от 2 до 8°C и на стайна температура (25°C) след разреждане с разтвор на натриев хлорид, с концентрация 9 mg/ml (0,9%), 4,5 mg/ml (0,45%) или 2,25 mg/ml (0,225%) при инфузия или разтвор на Рингер лактат. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не надвишава 24 часа при температура от 2 до 8°C, освен ако разтварянето и разреждането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворени флакони: да се съхраняват в хладилник (2°C – 8°C).

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони стъкло тип I от 10 ml със сива бромобутилова гумена запушалка с алуминиева обкатка и червена полипропиленова чупеца се капачка.

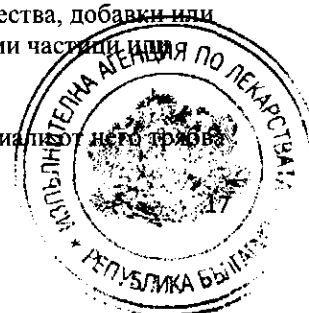
Предлага се в опаковки по 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтваряне на ДАЛВОКАНС

ДА НЕ СЕ ИЗПОЛЗВАТ РАЗРЕДИТЕЛИ, СЪДЪРЖАЩИ ГЛЮКОЗА, тъй като ДАЛВОКАНС не е стабилен в разтворители, които съдържат глюкоза. ДА НЕ СЕ СМЕСВА ИЛИ ИНФУЗИРА ДАЛВОКАНС С КАКВИТО И ДА Е ДРУГИ ЛЕКАРСТВА, тъй като няма данни за съвместимостта между ДАЛВОКАНС и други интравенозно прилагани вещества, добавки или лекарствени продукти. Огледайте инфузионния разтвор за наличие на видими частици и промяна в цвета.

Неизползваният антимикотичен 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 обикновени флакони

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 компактен, лиофилизиран прах се разтваря напълно. Размесете внимателно до получаване на бистър разтвор. Готовият разтвор следва да се огледа за наличие на видими частици или промяна в цвета. Така полученият разтвор може да се съхранява до 24 часа при температура 25°C или по-ниска или при температура 5°C ± 3°C.

Стъпка 2. Прибавяне на разтворения ДАЛВОКАНС към инфузионния разтвор на пациента

Разредителите, които се използват за приготвяне на крайния разтвор за инфузия, са: разтвор на натриев хлорид за инжекции или разтвор на Рингер лактат. Инфузионният разтвор се приготвя, като, спазвайки правилата за асептична работа, прибавяте необходимото количество от разтворения концентрат (както е показано в таблицата по-долу) към 250 ml инфузионен сак или банка. При необходимост за дневните дози от 50 mg или 35 mg може да се използва инфузия с намален обем от 100 ml.

Разтворът да не се прилага, ако е мътен или има утайка.

ПОДГОТОВКА НА РАЗТВОРА ЗА ИНФУЗИЯ ПРИ ВЪЗРАСТНИ

ДОЗА*	Обем на разтворения ДАЛВОКАНС за прехвърляне в инфузионния сак или банка	Стандартна подготовка (разтвореният ДАЛВОКАНС се прибавя към 250 ml) крайна концентрация	Намален обем на инфузията (разтвореният ДАЛВОКАНС се прибавя към 100 ml) крайна концентрация
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg при по-малък обем	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	7 ml	-	0,34 mg/ml

* 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 Мостелер)



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

Приготвяне на инфузия 70 mg/m² за педиатрични пациенти на възраст > 3 месеца (с 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 (m²) x 70 mg/m² = 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 ДАЛВОКАНС да се темперира на стайна температура.
3. Като спазвате правилата за асептична работа, добавете 10,5 ml вода за инжекция^a. Така приготвеният разтвор може да се съхранява до 24 часа при температура 25°C или по-ниска или при температура 5°C ± 3°C^b. Това ще даде крайна концентрация на каспофунгин във флакона от 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 ДАЛВОКАНС в инфузионен сак (или банка), който съдържа 250 ml от 0,9%, 0,45% или 0,225% натриев хлорид за инжекция или Рингер лактат за инжекция. Като алтернативен вариант, количеството (ml)^c разтворен ДАЛВОКАНС може да се прибави към намален обем от 0,9%, 0,45% или 0,225% натриев хлорид за инжекция или Рингер лактат за инжекция, като не трябва да надвишава крайната концентрация от 0,5 mg/ml. Този инфузионен разтвор трябва да се използва до 48 часа, ако се съхранява в хладилник при 2 до 8 °C или при стайна температура (25°C).

Приготвяне на инфузия 50 mg/m² 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 на пациента (изчислена по начина, показан по-горе) и следното уравнение:
BSA (m²) X 50 mg/m² = 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 ДАЛВОКАНС да се темперира на стайна температура.
3. Като спазвате правилата за асептична работа, добавете 10,5 ml вода за инжекция^a. Така приготвеният разтвор може да се съхранява до 24 часа при температура 25°C или по-ниска или при температура 5°C ± 3°C^b. Това ще даде крайна концентрация на каспофунгин във флакона от 5,2 mg/ml.
4. Изтеглете от флакона количество лекарствен продукт, равно на изчислената дневна поддържаща доза (Стъпка 1). Като спазвате правилата за асептична работа, прехвърлете това количество (ml)^c разтворен ДАЛВОКАНС в инфузионен сак (или банка), който съдържа 250 ml от 0,9%, 0,45% или 0,225% натриев хлорид за инжекция или Рингер лактат за инжекция. Като алтернативен вариант, количеството (ml)^c разтворен ДАЛВОКАНС може да се прибави към намален обем от 0,9%, 0,45% или 0,225% натриев хлорид за инжекция или Рингер лактат за инжекция, като не трябва да надвишава крайната концентрация от 0,5 mg/ml. Този инфузионен разтвор трябва да се използва до 48 часа, ако се съхранява в хладилник при 2 до 8°C или при стайна температура (25°C).

Бележки по приготвянето:

a Бялата до почти бяла компактна маса ще се разтвори напълно. Размесете внимателно до получаване на бистър разтвор.



б Огледайте приготвения разтвор за наличие на видими частици или промяна в цвета по време на разтварянето и преди инфузия. Разтворът да не се прилага, ако е мътен или има утайка.
с ДАЛВОКАНС 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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy
102 37, Prague 10
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №: 20170094

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

Дата на първо разрешаване: 13.03.2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

12.01.2021 г.

