

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CANCIDAS®

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 50 mg Caspofungin, еквивалентен на 55.5 mg caspofungin acetate.
Относно помощните вещества виж раздел 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор.

Флаконът съдържа бял до светлокремав, компактен, лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

- За лечение на инвазивна кандидоза при възрастни пациенти..
- За лечение на инвазивна аспергилоза при възрастни пациенти, които са неподатливи или не понасят лечението с amphotericin B, липидната съставка на amphotericin B и/или itraconazole. Като неподатливост към терапията се означава влошване на инфекцията или недостатъчно подобрение след провеждане на минимум седем дневна ефективна противогъбична терапия в терапевтични дози.
- За емпирично лечение на предполагаеми гъбични инфекции (като Candida и Aspergillus) при фебрилни възрастни пациенти с неутропения.

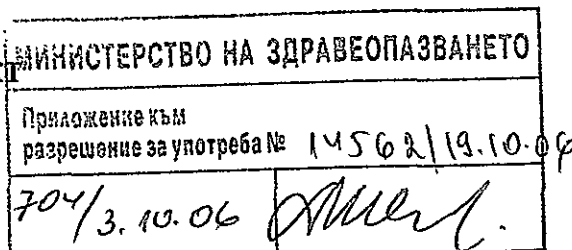
4.2 Дозировка и начин на приложение

CANCIDAS трябва да се прилага от лекари с опит в лечението на инвазивни гъбични инфекции.

След разтваряне и разреждане, разтворът се прилага чрез бавна, интравенозна инфузия приблизително за един час. Да не се смесва и да не се инфузира едновременно с други медикаменти, тъй като няма данни за съвместимостта на Caspofungin с други прилагани интравенозни субстанции, добавки или лекарствени продукти. **ДА НЕ СЕ ИЗПОЛЗВАТ РАЗТВОРИТЕЛИ, СЪДЪРЖАЩИ ГЛЮКОЗА**, тъй като CANCIDAS не е стабилен в присъствието на такива разтворители. За препоръките относно разтварянето виж раздел 6.6.

В търговската мрежа са налични флакони както от 50, така и от 70 mg.

През първия ден от лечението трябва да се приложи единична, натоварваща доза от 70 mg, след което се прилага единична доза от 50 mg/дневно. При пациенти с тегло над 80 kg след началната натоварваща доза от 70 mg се препоръчва приложението на CANCIDAS 70 mg/дневно (виж раздел 5.2). Дози по-високи от 70mg на ден не са добре проучени.



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, и лечението трябва да продължи поне 7 дни след като неутропенията и клиничните симптоми са овладяни.

Продължителността на лечението при инвазивна кандидоза се определя според клиничния и микробиологичен отговор при конкретния пациент. След като се отбележи подобрене в симптомите на инвазивна кандидоза и се негативират културелните изследвания, 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 основното заболяване на пациента, преодоляването на имunosупресията и клиничният отговор. В повечето случаи лечението трябва да продължи поне 7 дни след затихване на симптомите.

При пациенти на напреднала възраст (65 и над 65 години), площта под кривата (AUC) се увеличава с около 30 %. Въпреки това не е необходимо системно да се коригират дозите. Опитът, който имаме, е ограничен при пациенти на възраст 65 и над 65 години.

Не е необходимо коригиране на дозата на лекарството в зависимост от пола, расата или при наличие на увреждане на бъбречната функция (виж раздел 5.2).

При лека степен на чернодробна недостатъчност (индекс Child – Pugh 5 до 6) не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (индекс Child – Pugh 7 до 9), се препоръчва приложението на CANCIDAS в доза 35 mg дневно. Начална натоварваща доза от 70 mg следва да се приложи през първия ден. Няма клиничен опит при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (индекс Child – Pugh по – голям от 9) (виж раздел 4.4).

Caspofungin acetate не е проучван при деца. Не се препоръчва употребата на медикамента при пациенти под 18 години.

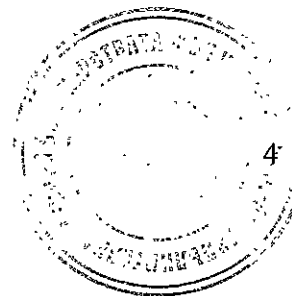
Ограничени данни сочат, че следва да се прецени увеличаване на дневната доза CANCIDAS до 70 mg/дневно, след приложението на натоварващата доза от 70 mg, при едновременното приложение на CANCIDAS с определени ензимни индуктори (виж раздел 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към caspofungin acetate или към някои от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

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



Едновременното приложение на CANCIDAS и cyclosporin е проследено при здрави доброволци и при пациенти. При някои здрави доброволци, приемали едновременно cyclosporin в доза 3 mg/kg два пъти дневно и Caspofungin се е наблюдавало преходно повишаване на аланин аминотрансферазата (ALAT) и аспартат аминотрансфераза (ASAT) до стойности до три пъти по-високи от горната граница на нормата, което е преминало след прекъсване на лечението. В едно ретроспективно изпитване с 40 пациенти, лекувани с CANCIDAS и cyclosporin при наличието им вече на пазара, в продължение на 1 до 290 дни (средно 17.5 дни), не са отбелязани сериозни чернодробни нежелани лекарствени реакции. Тез данни предполагат, че CANCIDAS може да бъде използван при пациенти, при които се прилага и cyclosporin, тогава когато потенциалната полза надхвърля потенциалния риск. При едновременното приложение на CANCIDAS и cyclosporin е необходимо често проследяване на стойностите на чернодробните ензими.

При пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане, AUC се увеличава с 20 до 75 %. При умерена степен на чернодробно увреждане се препоръчва намаляване на поддържащата дневна доза до 35 mg. Няма клиничен опит при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност. По-високата експозиция при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, в сравнение с тези с умерена степен на чернодробна недостатъчност, налага лечението с CANCIDAS да става с повишено внимание при тези пациенти (виж раздел 4.2 и 5.2).

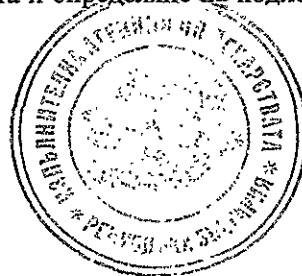
Информацията относно безопасността за пациента при провеждане на лечение, продължаващо над четири седмици е ограничена, въпреки че и при по-дълги терапевтични курсове Caspofungin се понася добре (до 162 дни)

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Проучвания in vitro, показват че Caspofungin acetate не инхибира нито един от ензимите от системата на цитохром P 450 (CYP). В клинични проучвания Caspofungin не индуцира катализиран от цитохром CYP3A4 метаболизъм на други вещества. Caspofungin не е субстрат за P – гликопротеин и е слаб субстрат за ензимите от системата на цитохром P 450. Въпреки това, в клинични и фармакологични проучвания е наблюдавано взаимодействие между Caspofungin и други лекарствени продукти (виж по – долу).

В две клинични проучвания, проведени върху здрави доброволци cyclosporin A (приеман еднократно в доза 4 mg / kg или двукратно, през 12 – часов интервал, в доза 3 mg/kg) увеличава площта под кривата на Caspofungin с около 35 %. Тази площ, най – вероятно се увеличава поради намаляване на степента на разграждане на Caspofungin от черния дроб. Caspofungin не увеличава плазмените нива на cyclosporin. Наблюдавано е транзиторно повишаване на чернодробните ензими ASAT и ALAT до три пъти над горната граница на нормата при едновременното приложение на Caspofungin и cyclosporin, което е преминало след прекъсване на терапията. В едно ретроспективно изпитване с 40 пациенти, лекувани с CANCIDAS и cyclosporin при наличието им вече на пазара, в продължение на 1 до 290 дни (средно 17.5 дни), не са отбелязани сериозни чернодробни нежелани лекарствени реакции (виж точка 4.4). Ако тези два медикамента се прилагат едновременно е необходимо непрекъснато мониториране на чернодробните ензими.

Caspofungin намалява най-ниските плазмени концентрации на tacrolimus с 26%. При пациенти, провеждащи терапия с двата медикамента е задължително стандартно проследяване на концентрацията на tacrolimus в кръвта и определяне на подходящата доза според нея.



Rifampicin предизвиква увеличаване на AUC с 60 % и увеличава най-ниската плазмена концентрация на Caspofungin със 170 % през първия ден, при едновременно начало на приложението на двата медикамента. При повторно приемане на медикаментите крайната концентрация на Caspofungin постепенно се понижава. След двуседмично приложение Rifampicin има ограничен ефект върху площта под кривата, но най-ниските плазмени концентрации на Caspofungin са 30% по-ниски, в сравнение с пациентите, приемащи Caspofungin самостоятелно. Механизмът на взаимодействие може да бъде свързан с първоначална инхибция 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 Caspofungin с индукторите efavirenz, nevirapine, rifampicin, dexamethasone, phenitoin или carbamazepine може да доведе до намаляване на площта под кривата на Caspofungin. При едновременното приложение на Caspofungin с ензимни индуктори, след първоначалната натоварваща доза от 70 mg, трябва да се обмисли увеличаване на дневната поддържаща доза до 70 mg (виж раздел 4.2).

Клинични проучвания при здрави доброволци показват, че фармакокинетиката на Caspofungin не се променя в клинично значима степен от itraconazole, amphotericin B, mycophenolate, nelfinavir или tacrolimus. Caspofungin не оказва влияние върху фармакокинетиката на amphotericin B, itraconazole, rifampicin или mycophenolate mofetil. Изглежда не са необходими специални предпазни мерки, въпреки че данните относно безопасността при едновременното приложение на Caspofungin с amphotericin B, itraconazole nelfinavir или mycophenolate mofetil са ограничени.

4.6. Бременност и кърмене

Няма клинични данни за използването на Caspofungin при бременни. Caspofungin не трябва да се използва при бременност, освен ако това не е абсолютно необходимо. Няма сигурни данни за употребата на Caspofungin при бременни жени. Проучвания върху развитието на плода при животни показват, че приложението на Caspofungin води до нежелани ефекти (виж раздел 5.3). Проучванията върху животни показват, че Caspofungin преминава през плацентарната бариера. Потенциалният риск за човешкия зародиш е неизвестен.

При кърмещи животни Caspofungin се екскретира с млякото. Няма данни дали лекарството се екскретира с майчината кърма и при хора. Жени, приемащи Caspofungin не трябва да кърмят.

4.7. Ефекти върху способностите за шофиране и работа с машини

Няма данни за това, дали употребата на Caspofungin намалява способността за шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции (НЛР)

По време на клиничните проучвания, 1440 души са получавали еднократни или многократни дози caspofungin; 564 фебрилни пациенти с неутропения (изследвания от емпиричната терапия), 125 пациента с инвазивна кандидоза, 72 пациента с инвазивна аспергилоза и 285 пациента с локализирана Candida инфекция и 394 души са били



включени във проучвания от фаза I. В проучването за емпирично лечение, пациентите са получавали химиотерапия за злокачествено заболяване или им е била направена трансплантация на хемопоеични стволови клетки (включително 39 алогенни трансплантации). При проучванията, включващи пациенти с доказана инфекция от *Candida*, болшинството от пациентите с инвазивна *Candida* инфекция са имали подлежащи заболявания (напр. хематологични или други злокачествени заболявания, скорошна голяма операция, HIV), изискващи едновременно приложение на множество медикаменти. Много от пациентите от не-сравнителното проучване за аспергилоза са имали сериозни предразполагащи заболявания (напр. костно-мозъчна трансплантация или трансплантация на периферни стволови клетки, кръвни злокачествени заболявания, солидни тумори или органна трансплантация), изискващи едновременно приложение на множество медикаменти.

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 от мястото на апликация и чувство за парене.

Докладваните клинични и лабораторни промени при всички пациенти, лекувани с CANCIDAS (общо 989) са обичайно умерени по степен и рядко са водели до прекъсване на терапията.

Докладвани са следните нежелани лекарствени реакции:

[Много чести ($\square 1/10$), Чести ($\square 1/100, <1/10$)]

Хематологични нарушения:

Чести: анемия

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие

Сърдечни нарушения;

Чести: тахикардия

Съдови нарушения:

Чести: флебит/тромбофлебит, зачервяване

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения:

Чести: диспнея

Гастроинтестинални нарушения:

Чести: болки в корема, гадене, диария, повръщане

Нарушения на кожата и подкожие:

Чести: обрив, сърбеж, изпотяване

Общи нарушения и усложнения на мястото на въвеждане:

Много чести: втрисане

Чести: болка, изтръпване, усложнения от страна на вената, през която се влива

Лабораторни изследвания:



Чести: повишение стойностите на чернодробните показатели (ASAT, ALAT, алкална фосфатаза, общ и директен билирубин), повишен серумен креатинин, понижен хемоглобин, понижен хематокрит, хипокалиемия, хипомагнезиемия, ниско ниво на албумин, понижаване броя на левкоцитите, увеличаване броя на еозинофилите, тромбоцитопения, понижаване на броя на неутрофилите, увеличаване на броя на еритроцитите в урината, удължаване на парциалното тромбoplastиново време, намаляване на общия серумен протеин, увеличаване на количеството на белтъка в урината, удължаване на протромбиновото време, хипонатриемия, увеличаване на количеството на левкоцитите в урината и ниско ниво на серумния калций. За високо ниво на серумния калций се съобщава рядко ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Наблюдавани са симптоми, които вероятно се дължат на отделянето на хистамин. Тук се включват съобщения за обрив, зачервяване и подуване на лицето, сърбеж, чувство за затопляне или бронхоспазм. Съобщено е за един случай на анафилаксия, характеризираща се с диспнея, стридор и тежък обрив, появили се след първия прием на Caspofungin.

Освен това, при пациенти с инвазивна аспергилоза са докладвани белодробен оток, респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS) и рентгенографски доказани инфилтрати.

Проучвания след предлагане на пазара;

Докладвани са следните нежелани лекарствени реакции;

Чернодробни нарушения;

Нарушения в чернодробната функция

Общи оплаквания и такива свързани с мястото на прилагане;

Подуване и периферен оток

Изследвания;

Хиперкалциемия

4.9. Предозиране

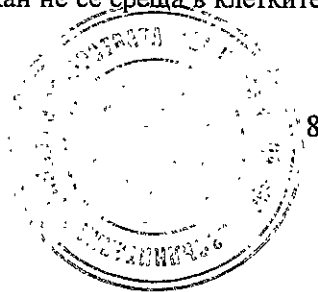
Докладвано е за непредумишлено прилагане на caspofungin до 140 mg на ден. Тези инциденти не са довели до клинично значими нежелани реакции. Caspofungin не е диализируем.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: противогъбичен препарат за системна употреба, АТС код: J02 AX 04.

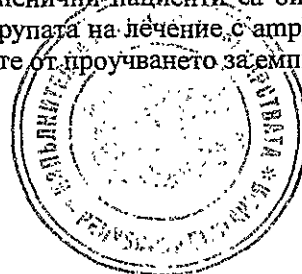
Caspofungin acetate е полусинтетично, липопептидно (ехинокандино) вещество, синтезирано от ферментационен продукт на *Glarea lozoryensis*. Caspofungin acetate инхибира синтеза на бета (1,3) - D – гликан, който е основен компонент от клетъчната стена на много нишковидни гъби и дрожди. Бета (1,3) - D – гликан не се среща в клетките на бозайниците.



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

Caspofungin притежава *in vitro* активност срещу гъби от род *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [N=75], *Aspergillus flavus* [N=111], *Aspergillus niger* [N=31], *Aspergillus nidulans* [N=8] и *Aspergillus terreus* [N=52]) и *Aspergillus candidus* [N=3]. Caspofungin 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 устойчиви мутации, както и спрямо тези с вътрешна или придобита устойчивост към amphotericin B, fluconazole и 5 – flucytosine. Бяха проведени тестове за чувствителност съгласно променените два метода на National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) - метод M38-A (за род *Aspergillus*) и метод M27-A (за род *Candida*). Мутанти от род *Candida* с намалена чувствителност към caspofungin са били открити при някои пациенти по време на лечението. Не са били изготвени обаче стандартизирани тестове за чувствителност към противогъбични препарати, включително към бета-(1-3)-D-глицан синтезни инхибитори. MIC стойностите за caspofungin не трябва да се използват, за да се предвиждат клиничните резултати, тъй като не е била установена корелация между MIC стойностите и клиничните резултати. Не е проучвано развитието на резистентност *in vitro* към Caspofungin за род *Aspergillus*. При наличния ограничен клиничен опит, резистентност към Caspofungin при пациенти с инвазивна аспергилоза не е наблюдавана. Честотата на резистентност към Caspofungin при различните клинични изолати от *Candida* и *Aspergillus* не е известна.

Инвазивна кандидоза: Двеста тридесет и девет пациента бяха включени в проучване сравняващо caspofungin спрямо amphotericin B за лечението на инвазивна кандидоза. Двадесет и четири пациента са имали неутропения. Най-честите диагнози са били инфекция в системната циркулация (кандидемия) (77%, n=186) и *Candida* перитонит (8%, n=19); пациенти с *Candida* ендокардит, остеомиелит или менингит са били изключени от това проучване. Caspofungin е прилаган 50 mg веднъж дневно след начална натоварваща доза от 70 mg, а amphotericin B е прилаган в доза от 0.7 до 0.6 mg/kg/24h при пациенти без неутропения и 0.7 до 1.0 mg/kg/24h 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 пациента са били включени в първичния анализ за ефективност (MITT анализ) на отговора в края на проучваната интравенозна терапия; процентите на положителен отговор към лечението на инвазивната кандидоза са били сравними между caspofungin (73% [80/109]) и amphotericin B (62% [71/115]) [процентна разлика 12.7% (95.6%, доверителен интервал -0.7, 26.0)]. Измежду пациентите с кандидемия, в първичния анализ за ефективност (MITT анализ), процентите на положителен отговор в края на проучваната интравенозна терапия са били сравними между caspofungin (72% [66/92]) и amphotericin B (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 били ограничени. Процентите на положителен отговор при неутропенични пациенти са били 7/14 (50%) в групата на лечение с caspofungin и 4/10 (40%) в групата на лечение с amphotericin B; Тези ограничени данни се потвърждават и от резултатите от проучването за емпирично лечение.



Инвазивна аспергилоза: Шестдесет и девет възрастни пациенти (възраст от 18 до 80 години), с инвазивна аспергилоза бяха включени в отворено, несравнително проучване за оценка на безопасността, толерантността и ефективността на Caspofungin. Пациентите, включени в проучването, трябва да проявяват рефрактерност спрямо стандартната противогъбична терапия (изявяваща се в болестна прогресия или недостатъчно подобрене след провеждане на седем дневна противогъбична терапия) (84% от включените в проучването пациенти) или непонасящи стандартната противогъбична терапия (16% от включените в проучването пациенти). По – голяма част от пациентите имаха някакво подлежащо заболяване (малигнено хематологично заболяване [N=24], алогенна костно – мозъчна трансплантация или трансплантация на стволови клетки [N=18], органна трансплантация [N=8], солиден тумор [N=3] или други заболявания [N=10]). За диагностика на инвазивната аспергилоза, както и за оценка на отговора към терапията (благоприятния отговор изисква наличие на клинично значимо рентгенографско подобрене, подтискане на белезите и симптомите) бяха използвани строгите критерии на Mycosis Study Group Criteria. Средната продължителност на лечението бе 33,7 дни, като продължителността варираше от 1 до 162 дни. Независима експертна група установява, че 41% (26/63) от приелите поне една доза Caspofungin имаха благоприятен отговор към терапията. Благоприятен отговор към лечението имаха и 36% (19/53) от рефрактерните на лечение и 70% (7/10) от непонасящите друга терапия пациенти. Въпреки че дозите на предхождащата противогъбична терапия при 5 пациента, включени в проучването като рефрактерни на лечение, бяха по – ниски от обичайно прилаганите при инвазивна аспергилоза, нивото на благоприятен отговор към терапията при тези пациенти бе сходен с нивото при останалите рефрактерни на лечение пациенти (респективно 2/5 срещу 17/48). Нивото на отговор при пациентите с белодробни и извънбелодробни заболявания бе респективно 47% (21/45) и 28% (5/18). Двама от осем от пациентите с извънбелодробно заболяване, при които имаше и категорично, вероятно или възможно усложнение от страна на ЦНС имаха благоприятен отговор към проведеното лечение.

Емпирично лечение при фебрилни възрастни пациенти с неутропения: Общо 1111 пациента с постоянна температура и неутропения бяха включени в клинично проучване и лекувани с caspofungin 50mg дневно, последвано от 70mg, или с липозомален amphotericin B 3.0 mg/kg/ на ден. Пациенти, които са били подходящи за проучването са получили 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 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 температура и клиничното състояние се е влошило след 5 дневно лечение, дозата е можело да бъде увеличена на 70 mg caspofungin дневно (13.3% от лекуваните пациенти) или на 5.0 mg/kg дневно липозомален amphotericin B (14.3 % от лекуваните пациенти) 1095 пациента бяха включени в първичния анализ за ефикасност на отговора (Modified Intention-To-Treat (MITT) анализ); caspofungin (33.9 %) беше толкова ефективен, колкото липозомалният amphotericin B (33.7 %) [% разлика 0,2% (95.2 % CI -5.6, 6.0)]. Отчитал се е цялостен благоприятен отговор когато е имало налице 5 критерия: (1) успешно лечение на всички основни гъбични инфекции (caspofungin 51.9 % [14/27], липозомален amphotericin B 25.9 % [7/27]), (2) устойчивост спрямо гъбични инфекции по време на приложението на изследваното лекарство или 7 дни след приключване на лечението (caspofungin 94.8 %

[527/556], липозомален amphotericin B 95.5 % [515/539]), (3) устойчивост 7 дни след приключване на терапията (casprofungin 92.6 % [515/556], липозомален amphotericin B 89.2 % [481/539]), (4) да не се налага прекъсване на терапията поради свързана с лекарството токсичност или липса на ефикасност (casprofungin 89.7 % [499/556], липозомален amphotericin B 85.5 % [461/539]), (5) овладяване на температурата по време на периода с неутропения (casprofungin 41.2 % [229/556], липозомален amphotericin B 41.4 % [223/539]). Процентът ефикасност на casprofungin и липозомален amphotericin B 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* е 66.7 % (8/12) и 41.7 % (5/12). При пациенти от групата третирана с Casprofungin са наблюдавани инфекции причинени от рядко срещащи се причинители: *Trichosporon* species (1), *Fusarium* species (1), *Mucor* species (1), and *Rhizopus* species (1).

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Casprofungin е с висок процент на свързване с албумина. Несвързаната фракция на casprofungin в плазмата варира от 3.5% при здрави доброволци до 7.6% при пациентите с инвазивна кандидоза. Разпределението на Casprofungin играе значителна роля за плазмената му фармакокинетика и представлява регулиращо стъпало и в двете фази на елиминиране – α и β . Разпределението в тъканите достига своя максимум 1,5 до 2 дни след приемането на препарата, когато 92% от приетата доза е разпределена в тъканите. Изглежда, че само малка фракция от Casprofungin, 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 Casprofungin на настоящия етап.

Метаболизъм

Casprofungin спонтанно се разгражда до съединение с отворен пръстен. По-нататъшния метаболизъм включва пептидна хидролиза и N-ацетилиране. Два междинни продукта, образувани по време на разграждането на Casprofungin до съединение с отворен пръстен, образуват ковалентни връзки с плазмените протеини, което води до нескостепенно необратимо свързване с плазмените протеини.

Проучванията *in vitro* показват, че Casprofungin не е инхибитор на ензимите от системата на цитохром P – 450 – 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4. В клиничните проучвания Casprofungin не индуцира и не инхибира, зависещия от системата на цитохром CYP3A4, метаболизъм на други лекарствени препарати. Casprofungin не представлява субстрат за действието на P – гликопротеин и е слаб субстрат за действието на ензимите от системата на цитохром P – 450.

Елиминиране и екскреция

Елиминирането на Casprofungin от плазмата става бавно, като клирънса е 10 – 12 ml/min. След едночасова интравенозна инфузия плазмената концентрация на Casprofungin намалява многофазово. Късата α фаза настъпва непосредствено след инфузията и се последва от β фаза с време на полуживот от 9 до 11 часа. Има и допълнителна γ фаза с време на полуживот 45 часа. В сравнение с екскрецията и биотрансформацията, разпределението е доминиращия 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 препарата се наблюдават ниски нива на екскреция и биотрансформация.

Екскрецията е бавна и крайното време на полуживот на маркирания с радиоактивен изотоп препарат е 12 до 15 дни. Малко количество Caspofungin се екскретира непроменен в урината (приблизително 1.4 % от дозата).

Caspofungin се характеризира с умерена, нелинейна фармакокинетика с увеличаване на акумулацията при повишаване на дозата. Дозозависимо е и времето за достигане на стабилно състояние (steady state) на плазмените нива при многократен режим на прилагане.

Специални групи пациенти

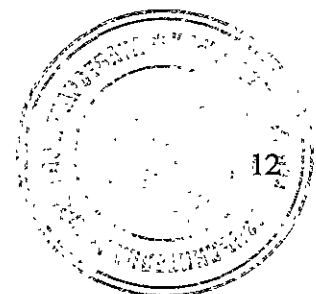
Пациентите с бъбречно увреждане, с лекостепенно чернодробно увреждане, жените и по – възрастните пациенти са изложени на повишена експозиция с Caspofungin. В повечето случаи повишението е в умерена степен и не е достатъчно основание за промяна на дозите. При пациенти с повишено тегло или средностепенно чернодробно увреждане може да е необходимо коригиране на дозите (виж по – долу).

Тегло: В популационни фармакокинетични анализи, проведени при пациенти с кандидоза, е установено, че телесната маса оказва влияние върху фармакокинетиката на Caspofungin. Плазмената концентрация намалява с увеличаване на теглото. Средната експозиция при пациенти, тежащи 80 kg се очаква да бъде с около 23% по – ниска, отколкото при пациенти с тегло 60 kg (виж глава 4.2).

Чернодробно увреждане: При пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане площта под кривата (отразяваща зависимостта концентрация – време) се увеличава респективно с 20% и 75%. Няма клиничен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане. В проучване с многократен режим на прилагане се установява, че намаляването на дозата до дневна доза от 35 mg, при пациенти с умерено чернодробно увреждане води до същата големина на площта под кривата, като тази наблюдавана при пациенти с нормална чернодробна функция и стандартно дозиране (виж раздел 4.2).

Бъбречно увреждане: В клинични проучвания на еднократна 70 mg доза, фармакокинетиката на Caspofungin е сходна при доброволци с лека степен на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 50 до 80 ml/min) и контролната популация. При умерена (креатининов клирънс 31 до 49 ml/min), напреднала (креатининов клирънс 5 до 30 ml/min) и терминална (креатининов клирънс < 10 ml/min; диализна зависимост) бъбречна недостатъчност, след приемането на единична доза се наблюдава умерено повишаване на плазмената концентрация на caspofungin (диапазон: 30 до 49 % увеличение на площта под кривата). При умерена и напреднала бъбречна недостатъчност при пациенти с инвазивна кандидоза, езофагеална кандидоза или инвазивна аспергилоза, приемащи няколко пъти дневно CASCIDAS 50 mg, не се наблюдава значим ефект върху плазмените концентрации на Caspofungin. Не е необходима промяна на дозите при бъбречна недостатъчност. Caspofungin не се диализира, поради което след хемодиализа не е необходимо прилагането на допълнителна доза.

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



Възраст: Наблюдавано е умерено увеличаване на ППК (28 %) и C_{24h} (32 %) при възрастни пациенти от мъжки пол, 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 Caspofungin при хора от различните раси: кавказка, испанска, негри и метиси.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Многократни изпитвания за хронична токсичност 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 Caspofungin 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 – белези за освобождаване на хистамин в бременни плъхове. Съобщено е 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 Caspofungin. Не са провеждани продължителни проучвания върху животни за оценка на потенциалната канцерогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Sucrose - 39.0mg/vial
Mannitol – 26.0 mg/vial
Glacial acetic acid – 2.0 mg/vial
Sodium hydroxide – qs pH 6

6.2. Физико-химични несъвместимости

Да не се смесва с разтворители, съдържащи глюкоза, тъй като CANCIDAS не е стабилен в такива разтвори. Да не се смесва или инфузира едновременно с други медицински продукти, тъй като няма данни за съвместимостта между CANCIDAS и други интравенозно прилагани субстанции, добавки или лекарствени продукти.

6.3. Срок на годност

2 години

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



Разреденият, вече годен за прилагане върху 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 сакът (стъклената банка) за инфузия се съхранява в хладилник при температура от 2 до 8°C, а разтворът е приготвен с 0,9 % (9 mg/ml), 0,45 % (4,5 mg/ml) или 0,225 % (2,25 mg/ml) инфузионен разтвор на натриев хлорид или разтвор на Рингер – лактат.

От микробиологична гледна точка, разтворът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето на съхранение и условията преди употреба са отговорност на потребителя и нормално не би следвало да превишават 24 часа при 2 до 8°C, освен ако разтварянето и разреждането са станали в контролирани строго асептични условия.

6.4. Специални условия на съхранение

Неотворен флакон – съхранение при температура от 2 до 8°C (в хладилник).

Разтвореният концентрат трябва да бъде използван незабавно. При температура 25°C неговата физична и химическа годност се запазват до 24 часа.

Разреденият, вече годен за приложение върху пациенти разтвор за инфузия трябва да бъде използван незабавно. При температура 25°C неговата физична и химическа годност се запазват до 24 часа, а при температура 2 до 8°C (в хладилник) до 48 часа.

CANCIDAS не съдържа консерванти. От микробиологична гледна точка, продукта трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето на съхранение и условията преди употреба са отговорност на потребителя и нормално не би следвало да превишават 24 часа при 2 до 8°C, освен ако разтварянето и разреждането са станали в контролирани строго асептични условия.

6.5. Данни за опаковката

Стъклен флакон тип I от 10 ml със сива бутилова запушалка и пластмасова капачка с червена алуминиева лента за еднократна употреба.
Доставя се в кутии, съдържащи един флакон.

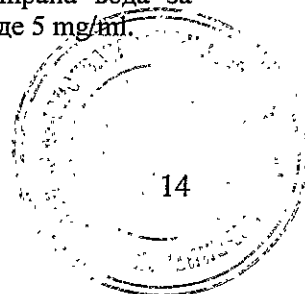
6.6. Препоръки при употреба

Разтваряне на CANCIDAS

ДА НЕ СЕ ИЗПОЛЗВАТ РАЗТВОРИТЕЛИ, СЪДЪРЖАЩИ ГЛЮКОЗА, тъй като CANCIDAS не е стабилен в такива разтвори. ДА НЕ СЕ СМЕСВА ИЛИ ИНФУЗИРА CANCIDAS С КАКВИТО И ДА Е ДРУГИ МЕДИКАМЕНТИ, тъй като няма данни за съвместимостта между CANCIDAS и други интравенозно прилагани субстанции, добавки или лекарствени продукти. Огледайте разтвора за помътняване или промяна в цвета.

Стъпка 1. Разтваряне на обикновен флакон.

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



Белият до бледокремав компактен, лиофилизиран прах се разтваря напълно. Размесете внимателно, до получаването на бистър разтвор. Готовият разтвор следва да се огледа за мътнини или промяна в цвета. Така полученият разтвор може да се съхранява до 24 часа при температура до 25°C.

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

Разредителите, които се използват за приготвяне на крайния разтвор за инфузия са разтвори на натриев хлорид или разтвор на Рингер – лактат. Разтворът за инфузия се приготвя, като спазвайки правилата за асептика прибавяте необходимото количество от разтворения концентрат CANCIDAS (както е показано по – долу) към 250 милилитров сак или стъклена банка. При необходимост (от медицинска гледна точка) за дневните дози от 50 и 35 mg може да се използва инфузия с намален обем от 100 ml. Не прилагайте разтвора ако в него има мътнини или утайка. Така приготвеният разтвор за инфузия трябва да се използва до 24 часа, ако се съхранява при температура до 25°C и до 48 часа, ако се съхранява при температура от 2 до 8°C. Химическата и физичната стабилност на приготвения с помощта на стерил разтвор на Рингер - лактат или разтвор на натриев хлорид в концентрация 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) или 2,25 mg/ml (0,025 %) разтвор за инфузия се запазват 24 часа при температура до 25°C и 48 часа при температура от 2 до 8°C. От микробиологична гледна точка, продукта трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето на съхранение и условията преди употреба са отговорност на потребителя и нормално не би следвало да превишават 24 часа при 2 до 8°C, освен ако разтварянето и разреждането са станали в контролирани строго асептични условия.

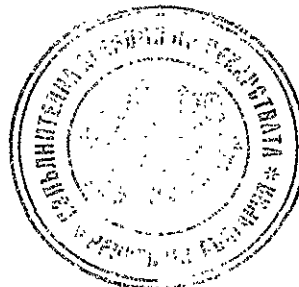
ТАБЛИЦА

ПОДГОТОВКА НА РАЗТВОРА ЗА ИНФУЗИЯ

Доза *	Обем на разтворения CANCIDAS за прехвърляне в сака или банката за инфузия	Стандартен препарат (разтворения CANCIDAS се прибавя към 250 ml) крайна концентрация	Намален обем на инфузията (разтворения CANCIDAS се прибавя към 100 ml) крайна концентрация
50 mg	10 ml	0.19 mg/ml	-
50 mg при по-малък обем на разтвора	10 ml	-	0.45 mg/ml
35 mg при умерена чернодробна недостатъчност (от един 50 mg флакон)	7 ml	0.14 mg/ml	-
35 mg при умерена чернодробна недостатъчност (от един 50 mg флакон) при по-малък обем на разтвора	7 ml	-	0.33 mg/ml

* Трябва да бъдат използвани по 10.5 ml за разтваряне на всеки флакон

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Merck Sharp & Dohme IDEA Inc.
Schaffhauserstrasse 136, 8152 Glattbrugg
Швейцария
Телефон: 41-1-828-7700
Факс: 41-1-828-72078

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ

20020244

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ (АКТУАЛИЗАЦИЯ) ЗА УПОТРЕБА

18.03.2002

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Май 2006 г.

