

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Caspofungin Teva Italia 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Caspofungin Teva Italia 70 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino da 50 mg contiene caspofungin 50 mg (come acetato).
Ciascun flaconcino da 70 mg contiene caspofungin 50 mg (come acetato).
Dopo ricostituzione in 10,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili, 1 ml di concentrato contiene 5,2 mg o 7,2 mg di caspofungin.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.
Polvere liofilizzata di colore bianco-biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento della candidiasi invasiva in pazienti adulti o pediatrici.
- Trattamento dell'aspergillosi invasiva in pazienti adulti o pediatrici refrattari o intolleranti alla terapia con amfotericina B, formulazioni lipidiche di amfotericina B e/o itraconazolo. Vengono definiti refrattari alla terapia i pazienti con infezioni che progrediscono o non migliorano dopo un periodo minimo di 7 giorni di trattamento con dosi terapeutiche di terapia antifungina efficace.
- Terapia empirica di presunte infezioni fungine (come Candida o Aspergillus) in pazienti adulti o pediatrici neutropenici con febbre.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con caspofungin deve essere iniziata da medici esperti nella gestione delle infezioni fungine invasive.

Posologia

Pazienti adulti

Il primo giorno di trattamento deve essere somministrata una dose singola da carico di 70 mg, seguita quindi da un'altra dose di 50 mg al giorno. In pazienti di peso corporeo superiore a 80 kg, dopo la dose iniziale da carico di 70 mg, è raccomandata una dose di 70 mg/die di caspofungin (vedere paragrafo 5.2). Non è necessario alcun aggiustamento della dose in base al genere o all'etnia (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica (da 12 mesi a 17 anni)

In pazienti pediatrici (da 12 mesi a 17 anni di età) il dosaggio deve essere basato sull'area della superficie corporea del paziente (vedere Istruzioni per l'uso in pazienti pediatrici, formula di Mosteller¹). Per tutte le

¹Mosteller RD: Calcolo semplificato della superficie corporea. N Engl J Med 1987 Oct 22;317(17):1098 (letter)

indicazioni, nel primo giorno di trattamento deve essere somministrata una dose singola da carico di 70 mg/m² (non si deve superare una dose effettiva di 70 mg), seguita quindi da 50 mg/m² al giorno (non si deve superare una dose effettiva di 70 mg al giorno). Se la dose giornaliera di 50 mg/m² è ben tollerata ma non fornisce un'adeguata risposta clinica, può essere aumentata a 70 mg/m² al giorno (non si deve superare una dose effettiva giornaliera di 70 mg).

La sicurezza e l'efficacia di caspofungin non sono state sufficientemente studiate in studi clinici su neonati e lattanti di età inferiore a 12 mesi. Si raccomanda cautela quando si trattano pazienti in questa fascia di età. Dati limitati suggeriscono che si può prendere in considerazione la terapia con caspofungin alla dose di 25 mg/m² al giorno in neonati e lattanti (di età inferiore ai 3 mesi) e alla dose di 50 mg/m² al giorno in bambini piccoli (da 3 a 11 mesi di età) (vedere paragrafo 5.2).

Durata del trattamento

La durata della terapia empirica deve essere basata sulla risposta clinica del paziente. Si deve proseguire con la terapia fino ad un massimo di 72 ore dopo la risoluzione della neutropenia (ANC \geq 500). I pazienti ai quali viene diagnosticata un'infezione fungina devono essere trattati per un minimo di 14 giorni e il trattamento deve continuare per almeno 7 giorni dopo la risoluzione sia della neutropenia che dei sintomi clinici.

La durata del trattamento della candidiasi invasiva deve essere basata sulla risposta clinica e microbiologica del paziente. A seguito del miglioramento dei segni e sintomi della candidiasi invasiva e dopo esito negativo delle colture, si può prendere in considerazione un passaggio alla terapia antifungina orale. In generale, la terapia antifungina deve proseguire per almeno 14 giorni dopo l'ultima coltura positiva.

La durata del trattamento dell'aspergillosi invasiva va valutata caso per caso e deve essere basata sulla severità della patologia di base del paziente, sull'entità del miglioramento clinico dell'immunosoppressione e sulla risposta clinica. In generale, il trattamento deve continuare per almeno 7 giorni dopo la risoluzione dei sintomi.

Le informazioni sulla sicurezza per trattamenti di durata superiore a 4 settimane sono limitate. Tuttavia, i dati disponibili suggeriscono che caspofungin continua ad essere ben tollerato con cicli di terapia più lunghi (fino a 162 giorni in pazienti adulti e fino a 87 giorni in pazienti pediatrici).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Nei pazienti anziani (65 anni di età e oltre), l'area sotto la curva (AUC) è aumentata di circa il 30%. Non è necessario tuttavia un aggiustamento sistematico della dose. L'esperienza con il trattamento in pazienti di età uguale o superiore ai 65 anni è limitata (vedere paragrafo 5.2).

Danno renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in presenza di danno renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Per i pazienti adulti con compromissione epatica di grado lieve (punteggio di Child-Pugh da 5 a 6), non è necessario alcun aggiustamento della dose. Per i pazienti adulti con compromissione epatica moderata (punteggio di Child-Pugh da 7 a 9), in base ai dati di farmacocinetica si raccomanda di somministrare 35 mg/die di caspofungin. Si deve essere somministrare una dose da carico iniziale di 70 mg al Giorno 1. Non sono disponibili dati clinici relativi a pazienti adulti con compromissione epatica severa (punteggio di Child-Pugh maggiore di 9) e a pazienti pediatrici con qualsiasi grado di compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4).

Co-somministrazione con induttori degli enzimi metabolici

Dati limitati suggeriscono che deve essere preso in considerazione un aumento della dose giornaliera di caspofungin fino a 70 mg, dopo la dose di carico di 70 mg, quando caspofungin viene somministrato in pazienti adulti in concomitanza con alcuni induttori degli enzimi metabolici (vedere paragrafo 4.5). Quando

caspofungin è somministrato a pazienti pediatriche (da 12 mesi a 17 anni di età) in concomitanza con gli stessi induttori degli enzimi metabolici (vedere paragrafo 4.5), si deve prendere in considerazione una dose di caspofungin di 70 mg/m² al giorno (non si deve superare una dose effettiva di 70 mg al giorno).

Modo di somministrazione

Dopo ricostituzione e diluizione, la soluzione deve essere somministrata per infusione endovenosa lenta in circa 1 ora. Per le istruzioni sulla ricostituzione vedere paragrafo 6.6.

Sono disponibili entrambi i flaconcini da 50 mg e da 70 mg.
Caspofungin deve essere somministrato come infusione singola giornaliera.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

È stata segnalata anafilassi durante la somministrazione di caspofungin. Qualora ciò si verifici, è necessario interrompere il trattamento con caspofungin e somministrare un trattamento appropriato. Sono state segnalate reazioni avverse possibilmente mediate dal rilascio di istamina, inclusi eruzione cutanea, gonfiore del viso, angioedema, prurito, sensazione di calore o broncospasmo, che possono richiedere l'interruzione del trattamento /o la somministrazione di un trattamento appropriato.

Dati limitati suggeriscono che i lieviti non-*Candida* e le muffe non-*Aspergillus* meno comuni non sono coperti da caspofungin. L'efficacia di caspofungin nei confronti di questi funghi patogeni non è stata accertata.

L'uso concomitante di caspofungin con ciclosporina è stato valutato in volontari adulti sani e in pazienti adulti. Alcuni volontari adulti sani che hanno ricevuto due dosi di ciclosporina da 3 mg/kg con caspofungin hanno mostrato aumenti transitori dell'alanina transaminasi (ALT) e dell'aspartato transaminasi (AST) inferiori o uguali a 3 volte il limite superiore della norma (LSN), che si sono risolti con la sospensione del trattamento. In uno studio retrospettivo su 40 pazienti trattati per un periodo compreso tra 1 e 290 giorni (mediana 17,5 giorni) con caspofungin e ciclosporina dopo l'immissione in commercio del medicinale, non sono state osservate reazioni avverse gravi a livello epatico. Questi dati suggeriscono che caspofungin può essere utilizzato in pazienti trattati con ciclosporina quando i benefici potenziali sono superiori ai rischi potenziali. In caso di somministrazione concomitante di caspofungin e ciclosporina si deve tenere in considerazione un attento monitoraggio degli enzimi epatici.

In pazienti adulti con compromissione epatica lieve e moderata, l'AUC è aumentata di circa il 20% e il 75% rispettivamente. Negli adulti con compromissione epatica moderata, si raccomanda una riduzione della dose giornaliera a 35 mg. Non sono disponibili dati clinici negli adulti con compromissione epatica grave o a pazienti pediatriche con qualsiasi grado di compromissione epatica. In questi pazienti si prevede un'esposizione maggiore rispetto ai pazienti con compromissione epatica moderata, pertanto caspofungin deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Anomalie di laboratorio nei test di funzionalità epatica sono state osservate in volontari sani e in pazienti adulti e pediatriche trattati con caspofungin. In alcuni pazienti adulti e pediatriche con gravi condizioni di base ed in trattamento con caspofungin in concomitanza a terapie multiple, sono stati riportati casi di disfunzione epatica, epatite e insufficienza epatica clinicamente significative; non è stata stabilita una relazione causale con caspofungin. I pazienti che sviluppano alterazioni dei test di funzionalità epatica durante la terapia con caspofungin devono essere monitorati per evidenziare un eventuale peggioramento della funzionalità epatica, e il rischio/beneficio derivante dalla prosecuzione della terapia con caspofungin deve essere rivalutato.

Sono stati riportati casi di Sindrome di Stevens Johnson (SJS) e necrolisi tossica epidermica (TEN) dopo la commercializzazione di caspofungin. Si deve prestare attenzione nei pazienti con precedenti di reazione cutanea allergica (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Gli studi *in vitro* mostrano che caspofungin non è un inibitore di alcun enzima del sistema del citocromo P450 (CYP). Negli studi clinici, caspofungin non ha indotto il metabolismo mediato dal CYP3A4 di altri medicinali. Caspofungin non è un substrato della glicoproteina P e rappresenta un substrato debole per gli enzimi del citocromo P450. In studi clinici e farmacologici è stato comunque dimostrato che caspofungin interagisce con altri medicinali (vedere più avanti).

In due studi clinici condotti in soggetti sani adulti, la ciclosporina A (una dose da 4 mg/kg o 2 dosi da 3 mg/kg a distanza di 12 ore) ha aumentato la AUC del caspofungin di circa il 35%. Questi aumenti della AUC sono probabilmente dovuti alla ridotta captazione di caspofungin da parte del fegato. Caspofungin non ha aumentato i livelli plasmatici di ciclosporina. Quando caspofungin è stato somministrato insieme alla ciclosporina, sono stati osservati incrementi transitori delle ALT e AST epatiche inferiori o uguali a 3 volte il limite superiore della norma (LSN), che si sono risolti con l'interruzione della terapia. In uno studio retrospettivo su 40 pazienti trattati per un periodo compreso tra 1 e 290 giorni (mediana 17,5 giorni) con caspofungin e ciclosporina dopo l'immissione in commercio del prodotto, non sono state osservate reazioni avverse gravi a livello epatico (vedere paragrafo 4.4). In caso di somministrazione concomitante dei due medicinali, è opportuno prendere in considerazione un attento monitoraggio degli enzimi epatici.

Caspofungin ha ridotto del 26% la concentrazione minima di tacrolimus in volontari adulti sani. Per i pazienti che ricevono entrambe le terapie, sono necessari un monitoraggio standard delle concentrazioni ematiche di tacrolimus e aggiustamenti appropriati della dose di tacrolimus.

Studi clinici effettuati su volontari adulti sani hanno mostrato che la farmacocinetica di caspofungin non viene modificata in misura clinicamente significativa da itraconazolo, amfotericina B, micofenolato, nelfinavir o tacrolimus. Caspofungin non ha influenzato la farmacocinetica di amfotericina B, itraconazolo, rifampicina o micofenolato mofetile. Sebbene i dati di sicurezza siano limitati, non sembra siano necessarie precauzioni particolari quando amfotericina B, itraconazolo, nelfinavir o micofenolato mofetile vengono somministrati in concomitanza con caspofungin.

Rifampicina ha causato un aumento del 60% dell'AUC e un aumento del 170% della concentrazione minima di caspofungin al primo giorno di somministrazione concomitante quando la terapia con i due medicinali è stata iniziata contemporaneamente in volontari adulti sani. I livelli minimi di caspofungin sono diminuiti gradualmente dopo somministrazione ripetuta. Dopo due settimane di somministrazione, rifampicina ha avuto un effetto limitato sull'AUC, ma i livelli minimi sono risultati minori del 30% rispetto a quanto osservato nei soggetti adulti ai quali era stato somministrato caspofungin da solo. Il meccanismo di interazione potrebbe essere dovuto a un'inibizione iniziale e alla successiva induzione delle proteine di trasporto. Si può prevedere un effetto simile per altri medicinali che inducono enzimi metabolici. Dati limitati di farmacocinetica di popolazione indicano che l'uso concomitante di caspofungin con gli induttori efavirenz, nevirapina, rifampicina, desametasone, fenitoina o carbamazepina può determinare una diminuzione dell'AUC di caspofungin. Nel caso di somministrazione concomitante di induttori degli enzimi metabolici, nei pazienti adulti, in seguito alla dose da carico di 70 mg, si deve prendere in considerazione un aumento della dose giornaliera di caspofungin fino a 70 mg (vedere paragrafo 4.2).

Tutti gli studi di interazione farmacologica sopra descritti, effettuati sugli adulti, sono stati condotti con dosi giornaliere di caspofungin di 50 o 70 mg. L'interazione di dosi più elevate di caspofungin con altri medicinali non è stata formalmente studiata.

In pazienti pediatriche, i risultati derivanti dalle analisi di regressione dei dati di farmacocinetica suggeriscono che la somministrazione concomitante di desametasone con caspofungin può causare riduzioni clinicamente

significative delle concentrazioni minime di caspofungin. Questa constatazione può indicare che i pazienti pediatrici avranno, con gli induttori, riduzioni simili a quelle osservate negli adulti. Quando caspofungin viene somministrato a pazienti pediatrici (da 12 mesi a 17 anni di età) in concomitanza a induttori della clearance del medicinale, quali rifampicina, efavirenz, nevirapina, fenitoina, desametasone o carbamazepina, si deve prendere in considerazione una dose di caspofungin di 70 mg/m² al giorno (non si deve superare una dose effettiva di 70 mg al giorno).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati, o esistono dati limitati, relativi all'uso di caspofungin nelle donne in gravidanza. Caspofungin non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che non sia strettamente necessario. Studi condotti su animali hanno evidenziato tossicità sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Negli studi su animali è stato dimostrato che caspofungin attraversa la barriera placentare.

Allattamento

Non è noto se caspofungin sia escreto nel latte materno. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili negli animali hanno mostrato che caspofungin è escreto nel latte. Le donne alle quali viene somministrato caspofungin non devono allattare con latte materno.

Fertilità

Per caspofungin, in studi condotti su ratti maschi e femmine non sono stati osservati effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati clinici che permettano di valutare l'impatto di caspofungin sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità (anafilassi e reazioni avverse possibilmente mediate dal rilascio di istamina) (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti con aspergillosi invasiva sono stati segnalati inoltre edema polmonare, sindrome da sofferenza respiratoria dell'adulto (ARDS) e infiltrati radiografici.

Pazienti adulti

Negli studi clinici, 1.865 persone adulte sono state trattate con dosi singole o multiple di caspofungin: 564 pazienti neutropenici con febbre (studio sulla terapia empirica), 382 pazienti con candidiasi invasiva, 228 pazienti con aspergillosi invasiva, 297 pazienti con infezioni localizzate da *Candida* e 394 persone arruolate in studi clinici di fase I. Nello studio sulla terapia empirica i pazienti erano stati trattati con chemioterapia per neoplasia maligna o erano stati sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (inclusi 39 trapianti allogenici). Negli studi condotti su pazienti con infezioni documentate da *Candida*, la maggior parte dei pazienti con infezioni invasive da *Candida* presentava gravi condizioni mediche di base (ad es. ematopatie maligne o altre condizioni oncologiche, importanti interventi chirurgici recenti, HIV), tali da richiedere la somministrazione concomitante di diversi medicinali. I pazienti nello studio non comparativo sull'*Aspergillus* avevano spesso gravi condizioni di base predisponenti (ad es. trapianto di midollo osseo o di cellule staminali periferiche, ematopatie maligne, tumori solidi o trapianti d'organo), tali da richiedere la somministrazione concomitante di diversi medicinali.

La flebite è stata una reazione avversa frequentemente riportata in corrispondenza del sito di iniezione in tutte le popolazioni di pazienti. Altre reazioni localizzate sono state eritema, dolore/dolorabilità, prurito, secrezione e sensazione di bruciore.

Le anomalie cliniche e di laboratorio riportate nel totale degli adulti trattati con caspofungin (in tutto 1.780 pazienti) sono state tipicamente lievi e hanno raramente condotto all'interruzione della terapia.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante gli studi clinici e dopo la commercializzazione:

Classificazione per sistemico e organi	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/10$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico	emoglobina ridotta, ematocrito ridotto, conta dei leucociti diminuita	anemia, trombocitopenia, coagulopatia, leucopenia, conta eosinofila aumentata, conta delle piastrine diminuita, conta delle piastrine aumentata, conta linfocitaria diminuita, conta dei leucociti aumentata, conta dei neutrofilii diminuita	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	ipokaliemia	sovraccarico di liquidi, ipomagnesiemia, anoressia, squilibrio elettrolitico, iperglicemia, ipocalcemia, acidosi metabolica	
Disturbi psichiatrici		ansia, disorientamento, insonnia	
Patologie del sistema nervoso	cefalea	capogiro, disgeusia, parestesia, sonnolenza, tremore, ipoestesia	
Patologie dell'occhio		ittero oculare, visione offuscata, edema delle palpebre, lacrimazione aumentata	
Patologie cardiache		palpitazioni, tachicardia, aritmia, fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca congestizia	
Patologie vascolari	flebite	tromboflebite, rossore, vampata di calore, ipertensione, ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	dispnea	congestione nasale, dolore faringolaringeo, tachipnea, broncospasmo, tosse, dispnea parossistica notturna, ipossia, rantoli,	

		sibilo	
Patologie gastrointestinali	nausea, diarrea, vomito	dolore addominale, dolore addominale superiore, bocca secca, dispepsia, fastidio allo stomaco, distensione addominale, ascite, stipsi, disfagia, flatulenza	
Patologie epatobiliari	Incremento degli indicatori di funzionalità epatica (alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, fosfatasi alcalina ematica, bilirubina coniugata, bilirubina ematica)	colestasi, epatomegalia, iperbilirubinemia, ittero, funzione epatica anormale, epatotossicità, patologia epatica, gamma-glutamilttransferasi aumentata	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eruzione cutanea, prurito, eritema, iperidrosi	eritema multiforme, esantema maculare, esantema maculopapulare, esantema pruriginoso, orticaria, dermatite allergica, prurito generalizzato, esantema eritematoso, eruzione cutanea generalizzata, esantema morbilliforme, lesione della cute	Necrolisi tossica epidermica e sindrome di Stevens-Johnson (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artralgia	dolore dorsale, dolore agli arti, dolore osseo, debolezza muscolare, mialgia	
Patologie renali e urinarie		insufficienza renale, insufficienza renale acuta	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia, brividi, prurito in sede di infusione	dolore, dolore in sede di catetere, affaticamento, sensazione di freddo, sensazione di caldo, eritema in sede di infusione, indurimento in sede di infusione, dolore in sede di infusione, tumefazione in sede di infusione, flebite in sede di iniezione, edema periferico, dolorabilità, fastidio al torace, dolore toracico, edema della faccia, percezione di	

		<p>variazione della temperatura corporea, indurimento, stravasamento in sede di infusione, irritazione in sede di infusione, flebite in sede di infusione, eruzione in sede di infusione, orticaria in sede di infusione, eritema in sede di iniezione, edema in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione, malessere, edema</p>	
Esami diagnostici	<p>potassio ematico diminuito, albumina ematica diminuita</p>	<p>creatinina ematica aumentata, globuli rossi nelle urine presenti, proteine totali diminuite, proteine urinarie presenti, tempo di protrombina prolungato, tempo di protrombina ridotto, sodio ematico diminuito, sodio ematico aumentato, calcio ematico diminuito, calcio ematico aumentato, cloruro ematico diminuito, glucosio ematico aumentato, magnesio ematico diminuito, fosforo ematico diminuito, fosforo ematico aumentato, urea ematica aumentata, tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato, bicarbonato ematico diminuito, cloruro ematico aumentato, potassio ematico aumentato, pressione arteriosa aumentata, acido urico ematico diminuito, ematuria, rumori respiratori anormali, anidride carbonica diminuita, livello di farmaco immunosoppressivo</p>	

		aumentato, aumento del rapporto internazionale normalizzato, cilindri urinari, globuli bianchi nelle urine positivi, pH urinario aumentato	
--	--	--	--

Caspofungin è stato valutato anche alla dose di 150 mg al giorno (fino a 51 giorni) in 100 pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1). Lo studio ha confrontato caspofungin alla dose di 50 mg al giorno (dopo una dose di carico da 70 mg al giorno 1) versus 150 mg al giorno nel trattamento della candidiasi invasiva. In questo gruppo di pazienti il profilo di sicurezza di caspofungin a questa dose più elevata è risultato generalmente simile a quello dei pazienti che ricevevano caspofungin alla dose di 50 mg al giorno. La proporzione di pazienti con una reazione avversa grave correlata al farmaco o con una reazione avversa correlata al farmaco che ha portato all'interruzione della terapia con caspofungin è stata simile nei 2 gruppi di trattamento.

Popolazione pediatrica

I dati derivanti da 5 studi clinici completati in 171 pazienti pediatrici suggeriscono che l'incidenza globale di eventi clinici avversi (26,3%; 95% IC -19,9, 33,6) non è peggiore rispetto a quella riportata negli adulti trattati con caspofungin (43,1%; 95% IC -40,0, 46,2). Tuttavia, i pazienti pediatrici hanno probabilmente un profilo di eventi avversi differente rispetto a quello dei pazienti adulti. Gli eventi clinici avversi più comuni correlati al farmaco riportati nei pazienti pediatrici trattati con caspofungin sono state ipertensione (11,7%), eruzione cutanea (4,7%) e cefalea (2,9%).

Tabella delle reazioni avverse

Sono state riportate le seguenti reazioni avverse:

<i>Classificazione per sistemi ed organi</i>	<i>Molto comune ($\geq 1/10$)</i>	<i>Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</i>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		conta eosinofila aumentata
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		cefalea
<i>Patologie cardiache</i>		tachicardia
<i>Patologie vascolari</i>		rossore, ipotensione
<i>Patologie epatobiliari</i>		enzima epatico aumentato (AST, ALT)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		eruzione cutanea, prurito
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	febbre	brividi, dolore in sede di catetere
<i>Esami diagnostici</i>		Potassio ematico diminuito, ipomagnesiemia, glucosio ematico aumentato, fosforo ematico diminuito e fosforo ematico aumentato

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

È stata segnalata la somministrazione accidentale di caspofungin fino a 400 mg in un giorno. Tali evenienze non hanno dato luogo a reazioni avverse clinicamente significative. Caspofungin non è dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antimicotici per uso sistemico, codice ATC: J02AX04

Meccanismo d'azione

Caspofungin acetato è un lipopeptide semisintetico (echinocandina) sintetizzato da un prodotto di fermentazione di *Glarea lozoyensis*. Caspofungin acetato inibisce la sintesi del beta (1,3)-D-glucano, un componente essenziale della parete cellulare di molti funghi filamentosi e lieviti. Il beta (1,3)-D-glucano non è presente nelle cellule dei mammiferi.

L'attività fungicida di caspofungin è stata dimostrata contro i lieviti del genere *Candida*. Studi *in vitro* e *in vivo* dimostrano che l'esposizione di *Aspergillus* a caspofungin dà luogo a lisi e morte delle estremità delle ife apicali e dei punti di ramificazione dove hanno luogo la crescita e la divisione cellulare.

Effetti farmacodinamici

Caspofungin possiede attività *in vitro* nei confronti delle specie di *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52] e *Aspergillus Candidus* [N = 3]). Caspofungin possiede inoltre attività *in vitro* nei confronti delle specie di *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] e *Candida tropicalis* [N = 258], inclusi gli isolati con mutazioni di trasporto con resistenza multipla e quelli con resistenza acquisita o intrinseca a fluconazolo, amfotericina B e 5-flucitosina. I test di sensibilità sono stati eseguiti in base a modifiche ad entrambi i metodi M38-A2 (per le specie di *Aspergillus*) e M27-A3 (per le specie di *Candida*) del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, precedentemente conosciuto come National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS]). Per i lieviti, sono state stabilite dall'EUCAST tecniche standardizzate per testare la sensibilità. Gli EUCAST breakpoint non sono ancora stati determinati per caspofungin, a causa di significative variazioni inter-laboratorio negli intervalli della MIC di caspofungin. In sostituzione ai breakpoints, gli isolati di *Candida* suscettibili all'anidulafungina, nonché alla micafungina, dovrebbero essere considerati suscettibili a caspofungin. Allo stesso modo, gli isolati di *C. parapsilosis* intermedi all'anidulafungina e alla micafungina, possono essere considerati intermedi a caspofungin.

Meccanismo di resistenza

Isolati di *Candida* con ridotta sensibilità al caspofungin sono stati individuati in un piccolo numero di pazienti durante il trattamento (MIC per caspofungin > 2 mg/l (aumenti della MIC da 4 a 30 volte) sono state riportate usando tecniche di prova standardizzate per la MIC approvate dal CLSI). Il meccanismo di resistenza individuato consiste in una mutazione nel gene FKS1 e/o FKS2 (per *C. glabrata*). Questi casi sono stati associati con esiti clinici scarsi. È stato individuato lo sviluppo di resistenza *in vitro* a caspofungin da parte della specie *Aspergillus*. Nel corso di limitate esperienze cliniche, è stata osservata resistenza a caspofungin in pazienti con aspergillosi invasiva. Il meccanismo di resistenza non è stato determinato. L'incidenza della resistenza a caspofungin da parte di vari isolati clinici di *Aspergillus* è rara. È stata osservata resistenza della *Candida* a caspofungin, ma l'incidenza può differire per specie o regione.

Efficacia e sicurezza clinica

Candidiasi invasiva in pazienti adulti: Sono stati arruolati duecentotrentanove pazienti in uno studio iniziale volto a confrontare caspofungin e amfotericina B nel trattamento della candidiasi invasiva. Ventiquattro

pazienti erano affetti da neutropenia. Le diagnosi più frequenti sono state di infezioni del circolo ematico (candidemia) (77%, n=186) e di peritonite da *Candida* (8%, n=19); i pazienti con endocardite, osteomielite o meningite da *Candida* sono stati esclusi dallo studio. Caspofungin è stato somministrato alla dose di 50 mg in monosomministrazione giornaliera dopo una dose di carico di 70 mg, mentre amfotericina B è stata somministrata alla dose di 0,6-0,7 mg/kg/die in pazienti non neutropenici o alla dose di 0,7-1,0 mg/kg/die in pazienti neutropenici. La durata media della terapia endovenosa è stata di 11,9 giorni, con una variabilità da 1 a 28 giorni. Per considerare una risposta come favorevole erano necessari sia la risoluzione dei sintomi che la scomparsa dell'infezione da *Candida* dal punto di vista microbiologico. Duecentoventiquattro pazienti sono stati inclusi nell'analisi di efficacia primaria (analisi MITT) della risposta alla fine della terapia endovenosa in studio; i tassi di risposta favorevole per il trattamento della candidiasi invasiva sono risultati paragonabili fra caspofungin (73% [80/109]) e amfotericina B (62% [71/115]) [differenza percentuale 12,7 (95,6% IC -0,7, 26,0)]. Fra i pazienti con candidemia, i tassi di risposta favorevole alla fine della terapia endovenosa in studio sono stati paragonabili fra caspofungin (72% [66/92]) e amfotericina B (63% [59/94]) nell'analisi di efficacia primaria (analisi MITT) [differenza percentuale 10,0 (95,0% IC -4,5, 24,5)]. I dati provenienti da pazienti con sito di infezione non ematologico sono stati più limitati. I tassi di risposta favorevole nei pazienti neutropenici sono stati 7/14 (50%) nel gruppo caspofungin e 4/10 (40%) nel gruppo amfotericina B. Tali dati limitati sono suffragati dall'esito dello studio sulla terapia empirica.

In un secondo studio, i pazienti con candidiasi invasiva hanno ricevuto dosi di 50 mg di caspofungin in monosomministrazione giornaliera (dopo una dose da carico di 70 mg al Giorno 1) o dosi di 150 mg di caspofungin in monosomministrazione giornaliera (vedere paragrafo 4.8). In questo studio, la dose di caspofungin è stata somministrata in 2 ore (invece della abituale somministrazione in 1 ora). Da questo studio sono stati esclusi i pazienti con endocardite, meningite o osteomielite da *Candida*. Poiché questo era uno studio di terapia primaria, sono stati esclusi anche i pazienti che erano stati refrattari ad una precedente terapia con medicinali antifungini. È stato anche limitato (8,0%) il numero di pazienti neutropenici arruolati in questo studio. L'efficacia era un endpoint secondario in questo studio. Nell'analisi dell'efficacia sono stati inclusi i pazienti che avevano soddisfatto i criteri di inclusione e che avevano ricevuto una o più dosi di caspofungin. Alla fine della terapia con caspofungin, i tassi di risposta favorevole globale sono stati simili nei 2 gruppi di trattamento: 72% (73/102) e 78% (74/95) rispettivamente per i gruppi di trattamento con caspofungin 50 mg e 150 mg (differenza 6,3% [95% IC -5,9, 18,4]).

Aspergillosi invasiva in pazienti adulti: Sono stati arruolati in uno studio non comparativo in aperto 69 pazienti adulti (età compresa tra 18 e 80 anni) con aspergillosi invasiva per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di caspofungin. I pazienti arruolati erano o refrattari (progressione della malattia o mancato miglioramento con altre terapie antifungine somministrate per almeno 7 giorni) (84% dei pazienti arruolati) o intolleranti (16% dei pazienti arruolati) ad altre terapie antifungine standard. La maggior parte dei pazienti presentava patologie di base (emopatie maligne [N = 24], trapianto allogenico del midollo osseo o trapianto di cellule staminali [N = 18], trapianto d'organo [N = 8], tumore solido [N = 3] o altre patologie [N = 10]). Per la diagnosi di aspergillosi invasiva e per la risposta alla terapia sono state usate definizioni rigorose, formulate seguendo le indicazioni dei Mycoses Study Group Criteria (per una risposta favorevole era necessario un miglioramento clinicamente significativo sia nelle immagini radiografiche che nei segni e nei sintomi). La durata media della terapia è stata di 33,7 giorni, con una variabilità da 1 a 162 giorni. Un comitato indipendente di specialisti ha valutato che il 41% (26/63) dei pazienti ai quali era stata somministrata almeno una dose di caspofungin ha risposto in modo favorevole. Tra i pazienti ai quali era stato somministrato caspofungin per più di 7 giorni, il 50% (26/52) ha avuto una risposta favorevole. I tassi di risposta favorevole per i pazienti refrattari o intolleranti alle terapie precedenti sono stati rispettivamente del 36% (19/53) e del 70% (7/10). Sebbene in 5 pazienti arruolati come refrattari le dosi delle terapie antifungine precedenti fossero inferiori a quelle spesso somministrate per il trattamento dell'aspergillosi invasiva, il tasso di risposta favorevole durante la terapia con caspofungin in questi pazienti è risultato simile a quello osservato negli altri pazienti refrattari (2/5 vs 17/48, rispettivamente). I tassi di risposta fra i pazienti con malattia polmonare ed extrapolmonare sono stati rispettivamente del 47% (21/45) e del 28% (5/18). Fra i pazienti con malattia extrapolmonare, 2 su 8 pazienti con coinvolgimento certo, probabile o possibile anche del SNC hanno avuto una risposta favorevole.

Terapia empirica in pazienti adulti neutropenici con febbre: un totale di 1.111 pazienti con neutropenia e febbre persistente sono stati arruolati in uno studio clinico e trattati o con caspofungin 50 mg in monosomministrazione giornaliera dopo una dose di carico di 70 mg o con amfotericina B liposomiale 3,0 mg/kg/die. I pazienti eleggibili erano stati trattati con chemioterapia per neoplasie maligne o erano stati sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche, e presentavano neutropenia (< 500 cellule/mm³ per 96 ore) e febbre (> 38,0°C) che non avevano risposto a \geq 96 ore di trattamento antibatterico parenterale. I pazienti dovevano essere trattati fino ad un massimo di 72 ore dopo la risoluzione della neutropenia, per una durata massima di 28 giorni. I pazienti con infezione fungina documentata potevano tuttavia essere trattati più a lungo. In caso di buona tolleranza al farmaco ma di persistenza della febbre e deterioramento delle condizioni cliniche del paziente dopo 5 giorni di terapia, la dose del farmaco in studio poteva essere aumentata a 70 mg/die di caspofungin (13,3% dei pazienti trattati) o a 5,0 mg/kg/die di amfotericina B liposomiale (14,3% dei pazienti trattati). Nell'analisi di efficacia primaria modificata per intenzione di trattamento (MITT) sulla risposta favorevole globale sono stati inclusi 1.095 pazienti; caspofungin (33,9%) è risultato efficace quanto l'amfotericina B liposomiale (33,7%) (differenza percentuale 0,2 [95,2% IC -5,6, 6,0]). Per una risposta globale favorevole veniva richiesto di soddisfare i 5 seguenti criteri: (1) trattamento soddisfacente di qualsiasi infezione fungina al basale (caspofungin 51,9% [14/27], amfotericina B liposomiale 25,9% [7/27]), (2) assenza di nuove infezioni fungine nel corso della somministrazione del farmaco in studio o entro 7 giorni dal completamento della terapia (caspofungin 94,8% [527/556], amfotericina B liposomiale 95,5% [515/539]), (3) sopravvivenza per 7 giorni dopo il completamento della terapia in studio (caspofungin 92,6% [515/556], amfotericina B liposomiale 89,2% [481/539]), (4) assenza di interruzioni della terapia con il farmaco in studio a causa di tossicità correlata al farmaco o di mancanza di efficacia (caspofungin 89,7% [499/556], amfotericina B liposomiale 85,5% [461/539]), e (5) risoluzione della febbre durante il periodo di neutropenia (caspofungin 41,2% [229/556], amfotericina B liposomiale 41,4% [223/539]). I tassi di risposta a caspofungin e amfotericina B liposomiale per le infezioni al basale causate dalla specie *Aspergillus* sono stati, rispettivamente, del 41,7% (5/12) e dell'8,3% (1/12), e per la specie *Candida* del 66,7 % (8/12) e del 41,7% (5/12). Nei pazienti nel gruppo caspofungin si sono verificate nuove infezioni fungine dovute ai seguenti lieviti e muffe non comuni: specie *Trichosporon* (1), specie *Fusarium* (1), specie *Mucor* (1) e specie *Rhizopus* (1).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di caspofungin sono state valutate in pazienti pediatriche di età compresa tra 3 mesi e 17 anni in due studi clinici prospettici multicentrici. Il disegno dello studio, i criteri diagnostici e i criteri per la valutazione dell'efficacia erano simili a quelli dei corrispondenti studi effettuati nei pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1).

Il primo studio, in cui sono stati arruolati 82 pazienti di età compresa tra i 2 e i 17 anni, era uno studio randomizzato, in doppio cieco, volto a confrontare caspofungin (50 mg/m² EV al giorno dopo una dose da carico di 70 mg/m² al Giorno 1 [non era consentito superare i 70 mg al giorno]) e amfotericina B liposomiale (3 mg/kg EV al giorno) in uno schema di trattamento 2:1 (56 pazienti trattati con caspofungin e 26 con amfotericina B liposomiale) come terapia empirica in pazienti pediatriche con febbre e neutropenia persistenti. I tassi globali di successo terapeutico in base ai risultati della analisi MITT, aggiustati per strati di rischio, sono stati i seguenti: 46,6% (26/56) per caspofungin e 32,2% (8/25) per amfotericina B liposomiale.

Il secondo studio era uno studio prospettico, in aperto, non comparativo, atto a valutare la sicurezza e l'efficacia di caspofungin in pazienti pediatriche (di età compresa tra 6 mesi e 17 anni) con candidiasi invasiva, candidiasi esofagea e aspergilloso invasiva (come terapia di salvataggio). Sono stati arruolati quarantanove pazienti che sono stati trattati con caspofungin 50 mg/m² EV una volta al giorno dopo una dose di carico di 70 mg/m² al Giorno 1 (non era consentito superare i 70 mg al giorno), 48 dei quali sono stati inclusi nell'analisi MITT. Di questi pazienti, 37 avevano candidiasi invasiva, 10 avevano aspergilloso invasiva e 1 paziente aveva candidiasi esofagea. Il tasso di risposta favorevole, per indicazione, alla fine della terapia con caspofungin è stato nell'analisi MITT il seguente: 81% (30/37) nella candidiasi invasiva, 50% (5/10) nell'aspergilloso invasiva e 100% (1/1) nella candidiasi esofagea.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Caspofungin si lega ampiamente all'albumina. La frazione plasmatica non legata di caspofungin varia dal 3,5% nei volontari sani al 7,6% in pazienti con candidiasi invasiva. La distribuzione svolge un ruolo fondamentale nella farmacocinetica plasmatica di caspofungin e costituisce lo stadio cineticamente determinante nelle fasi di disposizione alfa e beta. La distribuzione tissutale ha raggiunto il picco da 1,5 a 2 giorni dopo la somministrazione del dosaggio, con il 92% della dose distribuito all'interno dei tessuti. È probabile che solo una piccola frazione del caspofungin assorbito dai tessuti torni successivamente nel plasma come composto immodificato. Di conseguenza, l'eliminazione avviene in assenza di un equilibrio di distribuzione, ed una stima reale del volume di distribuzione di caspofungin è attualmente impossibile da ottenere.

Biotrasformazione

Caspofungin va incontro a un processo spontaneo di degradazione che porta alla formazione di un composto ad anello aperto. Il metabolismo successivo comprende idrolisi peptidica ed N-acetilazione. Due prodotti intermedi, formati durante la degradazione di caspofungin a tale composto ad anello aperto, formano addotti covalenti con le proteine plasmatiche, determinando un legame di basso livello irreversibile con le proteine plasmatiche.

Studi *in vitro* mostrano che caspofungin non è un inibitore degli enzimi 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 del citocromo P450. Negli studi clinici, il caspofungin non ha indotto o inibito il metabolismo di altri medicinali mediato dal citocromo CYP3A4. Caspofungin non è un substrato della glicoproteina P e rappresenta un substrato debole per gli enzimi del citocromo P450.

Eliminazione

L'eliminazione di caspofungin dal plasma è lenta, con una clearance di 10-12 ml/min. In seguito ad infusioni endovenose singole della durata di 1 ora, le concentrazioni plasmatiche di caspofungin diminuiscono secondo un andamento polifasico. Una breve fase alfa si verifica immediatamente dopo l'infusione endovenosa, seguita da una fase beta con emivita compresa tra le 9 e le 11 ore. Si verifica anche una fase gamma aggiuntiva con una emivita di 45 ore. Il meccanismo dominante sulla clearance plasmatica è rappresentato dalla distribuzione, piuttosto che dall'escrezione o dalla biotrasformazione.

È stato recuperato all'incirca il 75% della dose radioattiva nell'arco di 27 giorni: 41% nelle urine e 34% nelle feci. Vi è una bassa escrezione o biotrasformazione di caspofungin durante le prime 30 ore dopo la somministrazione. L'escrezione è lenta e l'emivita terminale della radioattività è stata da 12 a 15 giorni. Una piccola quantità di caspofungin è escreta immodificata nelle urine (circa l'1,4% della dose).

Caspofungin mostra una moderata farmacocinetica non lineare con incremento dell'accumulo all'aumentare della dose, e una dose-dipendenza nel tempo fino al raggiungimento dello stato stazionario con somministrazione a dose multipla.

Popolazioni speciali

È stata osservata una maggiore esposizione a caspofungin nei pazienti adulti con danno renale e lieve compromissione epatica, nelle donne e negli anziani. Generalmente, l'aumento è stato limitato e non abbastanza ampio da giustificare un aggiustamento della dose. In pazienti adulti con moderata compromissione epatica o in pazienti di maggiore peso corporeo, può essere necessario un aggiustamento della dose (vedere sotto).

Peso: Nell'analisi sulla farmacocinetica di popolazione nei pazienti adulti affetti da candidiasi è stato riscontrato che il peso influenza la farmacocinetica di caspofungin. Le concentrazioni plasmatiche diminuiscono all'aumentare del peso. Si prevede che l'esposizione media in un paziente adulto di 80 kg di peso sia minore di circa il 23% rispetto a quella di un paziente adulto di 60 kg (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica: In pazienti adulti con compromissione epatica lieve e moderata, l'AUC è aumentata rispettivamente di circa il 20% e il 75%. Non sono disponibili dati clinici relativi a pazienti adulti con compromissione epatica grave o a pazienti pediatrici con qualsiasi grado di compromissione epatica. In uno studio a dose multipla, è stato dimostrato che una riduzione della dose giornaliera a 35 mg in pazienti adulti con compromissione epatica moderata determina una AUC simile a quella ottenuta in soggetti adulti con funzione epatica normale ai quali viene somministrato un regime standard (vedere paragrafo 4.2).

Danno renale: In uno studio clinico con dosi singole da 70 mg, la farmacocinetica di caspofungin è risultata simile nei volontari adulti con danno renale lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min) e nei controlli. Il danno renale moderato (clearance della creatinina da 31 a 49 ml/min), avanzato (clearance della creatinina da 5 a 30 ml/min) e allo stadio terminale (clearance della creatinina < 10 ml/min e dialisi-dipendenza) ha aumentato moderatamente le concentrazioni plasmatiche di caspofungin a seguito di somministrazione di dose singola (AUC da 30 a 49%). Tuttavia, per i pazienti adulti con candidiasi invasiva, candidiasi esofagea o aspergilloso invasiva, ai quali sono state somministrate dosi giornaliere multiple di caspofungin 50 mg, il danno renale da lieve ad avanzato non ha avuto un effetto significativo sulle concentrazioni di caspofungin. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con danno renale. Caspofungin non è dializzabile, e non è pertanto richiesto un dosaggio supplementare dopo emodialisi.

Genere: Le concentrazioni plasmatiche di caspofungin sono state in media più alte del 17-38% nelle donne rispetto agli uomini.

Persone anziane: Un modesto aumento dell'AUC (28%) e del C_{24h} (32%) è stato osservato negli anziani di sesso maschile rispetto agli uomini giovani. Nei pazienti trattati con terapia empirica o affetti da candidiasi invasiva, è stato osservato un simile effetto modesto dell'età negli anziani rispetto ai pazienti più giovani.

Etnia: I dati di farmacocinetica dei pazienti indicano che non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di caspofungin fra caucasici, neri, ispanici e meticci.

Popolazione pediatrica:

Negli adolescenti (età compresa tra 12 e 17 anni) trattati con caspofungin a 50 mg/m² al giorno (al massimo 70 mg al giorno), la AUC_{0-24h} plasmatica di caspofungin è stata generalmente paragonabile a quella riscontrata negli adulti trattati con caspofungin a 50 mg al giorno. Tutti gli adolescenti hanno ricevuto dosi > 50 mg al giorno, e, infatti, 6 su 8 hanno ricevuto la dose massima di 70 mg/die. Le concentrazioni plasmatiche di caspofungin in questi adolescenti erano ridotte rispetto a quelle degli adulti trattati con 70 mg al giorno, la dose somministrata con maggiore frequenza agli adolescenti.

Nei bambini (età compresa tra 2 e 11 anni) trattati con caspofungin 50 mg/m² al giorno (al massimo 70 mg al giorno), la AUC_{0-24h} plasmatica di caspofungin dopo dosi multiple è stata paragonabile a quella riscontrata negli adulti trattati con caspofungin a 50 mg al giorno.

Nei bambini piccoli (età compresa tra 12 e 23 mesi) trattati con caspofungin 50 mg/m² al giorno (al massimo 70 mg al giorno), la AUC_{0-24h} plasmatica di caspofungin dopo dosi multiple è stata paragonabile a quella riscontrata negli adulti trattati con caspofungin a 50 mg al giorno e a quella riscontrata nei bambini più grandi (da 2 a 11 anni di età) trattati con la dose da 50 mg/m² al giorno.

Complessivamente, i dati disponibili di farmacocinetica, efficacia e sicurezza sono limitati nei pazienti da 3 a 10 mesi di età. I dati di farmacocinetica relativi a un bambino di 10 mesi trattato con la dose da 50 mg/m² al giorno indicano valori di AUC_{0-24h} compresi in un range simile a quello osservato nei bambini più grandi e negli adulti trattati rispettivamente con dosi da 50 mg/m² e 50 mg, mentre in un bambino di 6 mesi trattato con la dose da 50 mg/m², la AUC_{0-24h} è stata leggermente più alta.

Nei neonati e lattanti (< 3 mesi) trattati con caspofungin a 25 mg/m² al giorno (corrispondenti ad una dose giornaliera media di 2,1 mg/kg), la concentrazione di picco di caspofungin (C_{1h}) e la concentrazione minima di caspofungin (C_{24h}) dopo dosi multiple erano paragonabili a quanto riscontrato negli adulti trattati con

caspofungin 50 mg al giorno. Al Giorno 1, in questi neonati e lattanti la C_{1h} era simile e la C_{24h} era moderatamente elevata (36%) rispetto agli adulti. È stata tuttavia riscontrata variabilità sia nella C_{1h} (la media geometrica al Giorno 4 era di 11,73 µg/ml, range da 2,63 a 22,05 µg/ml) che nella C_{24h} (la media geometrica al Giorno 4 era di 3,55 µg/ml, range da 0,13 a 7,17 µg/ml). In questo studio non sono state fatte misurazioni della AUC_{0-24h} a causa della scarsità dei campioni di plasma. Da notare che la sicurezza e l'efficacia di caspofungin non sono state sufficientemente studiate in studi clinici prospettici su neonati e lattanti di età inferiore a 3 mesi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute in ratti e scimmie con dosi fino a 7-8 mg/kg somministrate per via endovenosa hanno mostrato reazioni nel sito di iniezione nei ratti e nelle scimmie, segni di rilascio di istamina nei ratti ed evidenza di effetti avversi a livello del fegato nelle scimmie. Studi di tossicità sullo sviluppo nei ratti hanno mostrato che caspofungin, a dosi di 5 mg/kg, ha causato diminuzioni del peso corporeo fetale e incrementi nell'incidenza di ossificazione incompleta a livello di vertebre, sternebre e ossa del cranio, insieme a effetti avversi sulle madri quali segni di rilascio di istamina nei ratti in gravidanza. È stato anche osservato un aumento dell'incidenza di coste cervicali. Caspofungin è risultato negativo nei saggi *in vitro* relativi al potenziale genotossico, così come nel test cromosomico *in vivo* sul midollo osseo del topo. Non sono stati condotti studi a lungo termine su animali per valutare il potenziale cancerogeno. Per caspofungin non sono stati osservati effetti sulla fertilità in studi condotti in ratti maschi e femmine fino a 5 mg/kg/die.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Mannitolo
Acido acetico glaciale
Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

Non mescolare con diluenti contenenti glucosio, poiché Caspofungin Teva Italia non è stabile in diluenti contenenti glucosio. In assenza di studi di compatibilità, questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Caspofungin Teva Italia non contiene conservanti. La stabilità chimico-fisica in uso del concentrato ricostituito è stata dimostrata per 24 ore a temperatura uguale o inferiore a 25°C oppure a $5 \pm 3^\circ\text{C}$ in caso di ricostituzione con acqua per preparazione iniettabile. Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione escluda il rischio di contaminazione microbiologica, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni in uso sono responsabilità dell'utente.

La stabilità chimico e fisica in uso della soluzione per infusione diluita per il paziente è stata dimostrata per 48 ore a 2-8°C, e a temperatura ambiente (25°C), quando diluita con soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%), 4,5 mg/ml (0,45%) o 2,25 mg/ml (0,225%) per infusione, o soluzione di Ringer lattato.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto va utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utente e normalmente non superano le 24 ore a 2-8°C, a meno che la soluzione non sia stata ricostituita e diluita in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcini sigillati: conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del prodotto medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Caspofungin Teva Italia 50 mg

Flaconcino da 10 ml in vetro trasparente di Tipo I con tappo in gomma bromobutilica grigia e banda in alluminio con capsula di chiusura flip-off in PP, rossa.

Caspofungin Teva Italia 70 mg

Flaconcino da 10 ml in vetro trasparente di Tipo I con tappo in gomma bromobutilica grigia e banda in alluminio con capsula di chiusura flip-off in PP, arancione.

Fornito in confezioni da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituzione di Caspofungin Teva Italia

NON USARE DILUENTI CONTENENTI GLUCOSIO poiché Caspofungin Teva Italia non è stabile in diluenti contenenti glucosio. NON MESCOLARE O SOMMINISTRARE NELLA STESSA VIA ENDOVENOSA Caspofungin Teva Italia CON QUALSIASI ALTRO MEDICINALE, poiché non sono disponibili dati sulla compatibilità di Caspofungin Teva Italia con altre sostanze, additivi o medicinali per uso endovenoso. Ispezionare visivamente la soluzione per infusione per verificare la presenza di particelle o alterazioni di colore.

Qualsiasi soluzione residua antimicotica, nonché tutti i materiali utilizzati per la somministrazione devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Caspofungin Teva Italia 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

ISTRUZIONI PER L'USO IN PAZIENTI ADULTI

Fase 1 Ricostituzione dei flaconcini convenzionali

Per ricostituire la polvere, portare il flaconcino a temperatura ambiente e aggiungere asetticamente 10,5 ml di acqua per preparazione iniettabile. La concentrazione del flaconcino ricostituito risulterà di: 5,2 mg/ml.

La polvere liofilizzata compatta di colore bianco-biancastro deve essere completamente dissolta. Mescolare delicatamente fino ad ottenere una soluzione limpida. Le soluzioni ricostituite devono essere ispezionate visivamente per verificare la presenza di particelle o alterazioni di colore. Questa soluzione ricostituita può essere conservata fino a 24 ore a temperatura uguale o inferiore a 25°C o a 5 ± 3°C

Fase 2 Aggiunta di Caspofungin Teva Italia ricostituito alla soluzione per infusione per il paziente

I diluenti per la soluzione per infusione finale sono: soluzione per preparazione iniettabile di sodio cloruro o soluzione di Ringer lattato. La soluzione per infusione viene preparata aggiungendo asetticamente la quantità adeguata di concentrato ricostituito (come mostrato nella tabella che segue) a una sacca o a un flacone da

infusione da 250 ml. Se necessario dal punto di vista medico, possono essere usati volumi di infusione ridotti a 100 ml per le dosi giornaliere da 50 mg o 35 mg. Non usare se la soluzione presenta opacità o precipitati.

PREPARAZIONE DELLA SOLUZIONE PER INFUSIONE NEGLI ADULTI

DOSE*	Volume di Caspofungin Teva Italia ricostituito per il trasferimento alla sacca o al flacone per soluzione endovenosa	Preparazione standard (Caspofungin Teva Italia ricostituito aggiunto a 250 ml) Concentrazione finale	Volume di infusione ridotto Caspofungin Teva Italia (ricostituito aggiunto a 100 ml) Concentrazione finale
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg a volume ridotto	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg per compromissione epatica moderata (da un flaconcino da 50 mg)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg per compromissione epatica moderata (da un flaconcino da 50 mg) a volume ridotto	7 ml	-	0,34 mg/ml

*devono essere usati 10.5 ml per ricostituire tutti i flaconcini.

ISTRUZIONI PER L'USO IN PAZIENTI PEDIATRICI

Calcolo dell'area della Superficie Corporea (BSA) per il dosaggio pediatrico

Prima della preparazione dell'infusione, calcolare l'area della superficie corporea (BSA) del paziente usando la seguente formula: (Formula di Mosteller)

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

Preparazione dell'infusione da 70 mg/m² per pazienti pediatrici di età > 3 mesi (utilizzando un flaconcino da 50 mg)

1. Stabilire la dose da carico appropriata da usare nel paziente pediatrico utilizzando la BSA del paziente (come sopra calcolata) e la seguente equazione:
BSA (m²) X 70 mg/m² = Dose da carico
La dose da carico massima al Giorno 1 non deve superare i 70 mg indipendentemente dalla dose calcolata del paziente.
2. Portare il flaconcino di Caspofungin Teva Italia refrigerato a temperatura ambiente.
3. Aggiungere asetticamente 10,5 ml di acqua per preparazione iniettabile.^a Questa soluzione ricostituita può essere conservata fino a 24 ore a temperatura uguale o inferiore a 25°C o a 5 ± 3°C.^b Questa fornirà una concentrazione finale di caspofungin nel flaconcino di 5,2 mg/ml.
4. Prendere dal flaconcino il volume di medicinale corrispondente alla dose da carico calcolata (Fase 1). Trasferire asetticamente questo volume (ml)^c di Caspofungin Teva Italia ricostituito in una sacca (o in un flacone) da infusione EV contenente 250 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9%, allo 0,45% o allo 0,225%, oppure di soluzione iniettabile di Ringer lattato. In alternativa, il volume (ml)^c di Caspofungin Teva Italia ricostituito può essere aggiunto a un volume ridotto di soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9%, allo 0,45% o allo 0,225% oppure di soluzione iniettabile di Ringer lattato,

senza superare una concentrazione finale di 0,5 mg/ml. Questa soluzione per infusione deve essere usata entro 48 ore se conservata in ambiente refrigerato tra 2 e 8°C o a temperatura ambiente (25°C).

Preparazione dell'infusione da 50 mg/m² per pazienti pediatrici di età > 3 mesi (utilizzando un flaconcino da 50 mg)

1. Stabilire la dose di mantenimento giornaliera appropriata da usare nel paziente pediatrico utilizzando la BSA del paziente (come sopra calcolata) e la seguente equazione:
$$\text{BSA (m}^2\text{)} \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Dose di mantenimento giornaliera}$$

La dose di mantenimento giornaliera non deve superare i 70 mg indipendentemente dalla dose calcolata del paziente.
2. Portare il flaconcino di Caspofungin Teva Italia refrigerato a temperatura ambiente.
3. Aggiungere asetticamente 10,5 ml di acqua per preparazione iniettabile.^a Questa soluzione ricostituita può essere conservata fino a 24 ore a temperatura uguale o inferiore a 25°C o a 5 ± 3°C.^b Questa fornirà una concentrazione finale di Caspofungin Teva Italia nel flaconcino di 5,2 mg/ml.
4. Prendere dal flaconcino il volume di medicinale corrispondente alla dose di mantenimento giornaliera calcolata (Fase 1). Trasferire asetticamente questo volume (ml)^c di Caspofungin Teva Italia ricostituito in una sacca (o in un flacone) da infusione EV contenente 250 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9%, allo 0,45% o allo 0,225%, oppure di soluzione iniettabile di Ringer lattato. In alternativa, il volume (ml)^c di Caspofungin Teva Italia ricostituito può essere aggiunto a un volume ridotto di soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9%, allo 0,45% o allo 0,225% oppure di soluzione iniettabile di Ringer lattato, senza superare una concentrazione finale di 0,5 mg/ml. Questa soluzione per infusione deve essere usata entro 48 ore se conservata in ambiente refrigerato tra 2 e 8°C o a temperatura ambiente (25°C).

Note per la preparazione:

- a. il composto di colore bianco-biancastro deve essere completamente dissolta. Mescolare delicatamente fino ad ottenere una soluzione limpida.
- b. Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita per verificare la presenza di particelle o alterazioni di colore durante la ricostituzione e prima dell'infusione. Non usare se la soluzione presenta opacità o precipitati.
- c. Caspofungin Teva Italia è formulato per fornire il pieno dosaggio del flaconcino indicato sull'etichetta (50 mg) quando vengono estratti dal flaconcino 10 ml.

Caspofungin Teva Italia 70 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

ISTRUZIONI PER L'USO IN PAZIENTI ADULTI

Fase 1 Ricostituzione dei flaconcini convenzionali

Per ricostituire la polvere, portare il flaconcino a temperatura ambiente e aggiungere asetticamente 10,5 ml di acqua per preparazione iniettabile. La concentrazione del flaconcino ricostituito risulterà di: 7,2 mg/ml.

La polvere liofilizzata compatta di colore bianco-biancastro deve essere completamente dissolta. Mescolare delicatamente fino ad ottenere una soluzione limpida. Le soluzioni ricostituite devono essere ispezionate visivamente per verificare la presenza di particelle o alterazioni di colore. Questa soluzione ricostituita può essere conservata fino a 24 ore a temperatura uguale o inferiore a 25°C o a 5 ± 3°C.

Fase 2 Aggiunta di Caspofungin Teva Italia ricostituito alla soluzione per infusione per il paziente

I diluenti per la soluzione per infusione finale sono: soluzione per preparazione iniettabile di sodio cloruro o soluzione di Ringer lattato. La soluzione per infusione viene preparata aggiungendo asetticamente la quantità

adeguata di concentrato ricostituito (come mostrato nella tabella che segue) a una sacca o a un flacone da infusione da 250 ml. Se necessario dal punto di vista medico, possono essere usati volumi di infusione ridotti a 100 ml per le dosi giornaliere da 50 mg o 35 mg. Non usare se la soluzione presenta opacità o precipitati.

PREPARAZIONE DELLA SOLUZIONE PER INFUSIONE NEGLI ADULTI

DOSE*	Volume di Caspofungin Teva Italia ricostituito per il trasferimento alla sacca o al flacone per soluzione endovenosa	Preparazione standard (Caspofungin Teva Italia (ricostituito aggiunto a 250 ml) Concentrazione finale	Volume di infusione (Caspofungin Teva Italia ridotto di (ricostituito aggiunto a 100 ml) Concentrazione finale
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Non consigliata
70 mg (da due flaconcini da 50 mg)**	14 ml	0,28 mg/ml	Non consigliata
35 mg per compromissione epatica moderata (da un flaconcino da 70 mg)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

*Devono essere usati 10,5 ml per ricostituire tutti i flaconcini.

**Se il flaconcino da 70 mg non è disponibile, la dose da 70 mg può essere preparata da due flaconcini da 50 mg.

ISTRUZIONI PER L'USO IN PAZIENTI PEDIATRICI

Calcolo dell'area della Superficie Corporea (BSA) per il dosaggio pediatrico

Prima della preparazione dell'infusione, calcolare l'area della superficie corporea (BSA) del paziente usando la seguente formula: (Formula di Mosteller)

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

Preparazione dell'infusione da 70 mg/m² per pazienti pediatrici di età > 3 mesi (utilizzando un flaconcino da 70 mg)

1. Stabilire la dose da carico appropriata da usare nel paziente pediatrico utilizzando la BSA del paziente (come sopra calcolata) e la seguente equazione:
BSA (m²) X 70 mg/m² = Dose da carico
La dose da carico massima al Giorno 1 non deve superare i 70 mg indipendentemente dalla dose calcolata del paziente.
2. Portare il flaconcino di Caspofungin Teva Italia refrigerato a temperatura ambiente.
3. Aggiungere asetticamente 10,5 ml di acqua per preparazione iniettabile.^a Questa soluzione ricostituita può essere conservata fino a 24 ore a temperatura uguale o inferiore a 25°C o a 5 ± 3°C.^b Questa fornirà una concentrazione finale di caspofungin nel flaconcino di 7,2 mg/ml.
4. Prendere dal flaconcino il volume di medicinale corrispondente alla dose da carico calcolata (Fase 1). Trasferire asetticamente questo volume (ml)^c di Caspofungin Teva Italia ricostituito in una sacca (o in un flacone) da infusione EV contenente 250 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9%, allo 0,45% o allo 0,225%, oppure di soluzione iniettabile di Ringer lattato. In alternativa, il volume (ml)^c di Caspofungin Teva Italia ricostituito può essere aggiunto a un volume ridotto di soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9%, allo 0,45% o allo 0,225% oppure di soluzione iniettabile di Ringer lattato, senza superare una concentrazione finale di 0,5 mg/ml. Questa soluzione per infusione deve essere usata entro 48 ore se conservata in ambiente refrigerato tra 2 e 8°C o a temperatura ambiente (25°C).

Preparazione dell'infusione da 50 mg/m² per pazienti pediatrici di età > 3 mesi (utilizzando un flaconcino da 70 mg)

1. Stabilire la dose di mantenimento giornaliera appropriata da usare nel paziente pediatrico utilizzando la BSA del paziente (come sopra calcolata) e la seguente equazione:
$$\text{BSA (m}^2\text{)} \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Dose di mantenimento giornaliera}$$

La dose di mantenimento giornaliera non deve superare i 70 mg indipendentemente dalla dose calcolata del paziente.
2. Portare il flaconcino di Caspofungin Teva Italia refrigerato a temperatura ambiente.
3. Aggiungere asetticamente 10,5 ml di acqua per preparazione iniettabile.^a Questa soluzione ricostituita può essere conservata fino a 24 ore a temperatura uguale o inferiore a 25°C o a 5 ± 3°C.^b Questa fornirà una concentrazione finale di Caspofungin Teva Italia nel flaconcino di 7,2 mg/ml.
4. Prendere dal flaconcino il volume di medicinale corrispondente alla dose di mantenimento giornaliera calcolata (Fase 1). Trasferire asetticamente questo volume (ml)^c di Caspofungin Teva Italia ricostituito in una sacca (o in un flacone) da infusione EV contenente 250 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9%, allo 0,45% o allo 0,225%, oppure di soluzione iniettabile di Ringer lattato. In alternativa, il volume (ml)^c di Caspofungin Teva Italia ricostituito può essere aggiunto a un volume ridotto di soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9%, allo 0,45% o allo 0,225% oppure di soluzione iniettabile di Ringer lattato, senza superare una concentrazione finale di 0,5 mg/ml. Questa soluzione per infusione deve essere usata entro 48 ore se conservata in ambiente refrigerato tra 2 e 8°C o a temperatura ambiente (25°C).

Note per la preparazione:

- a. Il composto di colore bianco-biancastro deve essere completamente dissolta. Mescolare delicatamente fino ad ottenere una soluzione limpida.
- b. Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita per verificare la presenza di particelle o alterazioni di colore durante la ricostituzione e prima dell'infusione. Non usare se la soluzione presenta opacità o precipitati.
- c. Caspofungin Teva Italia è formulato per fornire il pieno dosaggio del flaconcino indicato sull'etichetta (70 mg) quando vengono estratti dal flaconcino 10 ml.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. – Piazzale Luigi Cadorna, 4 – 20123 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044983017 - 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione - 1 flaconcino in vetro
044983029 - 70 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione - 1 flaconcino in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO