

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mymicyas 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Mymicyas 70 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene caspofungin 50 mg (come acetato).

Dopo ricostituzione con 10,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili, 1 ml di soluzione contiene 5,2 mg di caspofungin.

Ciascun flaconcino contiene caspofungin 70 mg (come acetato).

Dopo ricostituzione con 10,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili, 1 ml di soluzione contiene 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 endovenosa.

Prima della ricostituzione, la polvere è una polvere compatta di colore bianco-biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento della candidiasi invasiva, in pazienti adulti o pediatrici.
- Trattamento della 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 di 50 mg al giorno. In pazienti di peso corporeo superiore a 80 kg, dopo la dose da carico di 70 mg, è raccomandata una dose di 70 mg/die di caspofungin (vedere paragrafo 5.2). Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in base al sesso o all'etnia (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti pediatrici (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 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 25 mg/m² al giorno in neonati e lattanti (di età inferiore ai 3 mesi) e 50 mg/m² al giorno in giovani bambini (da 3 a 11 mesi di età) (vedere paragrafo 5.2).

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

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 gravità 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 si richiede tuttavia un aggiustamento sistematico del dosaggio. L'esperienza con il trattamento in pazienti di età uguale o superiore ai 65 anni è limitata (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento posologico in presenza di compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Per pazienti adulti con compromissione epatica di grado lieve (punteggio di Child-Pugh da 5 a 6), non è necessario alcun aggiustamento posologico. Per i pazienti adulti con compromissione epatica moderata (punteggio di Child-Pugh da 7 a 9), in base a dati di farmacocinetica si raccomanda di somministrare 35 mg/die di caspofungin. Si deve somministrare una dose da carico di 70 mg al Giorno 1. Non sono disponibili dati clinici relativi a pazienti adulti con grave compromissione epatica (punteggio di Child-Pugh maggiore di 9) e a pazienti pediatriche 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 da 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 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 endovenosa singola giornaliera.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

È stata segnalata anafilassi durante la somministrazione di caspofungin. Qualora ciò si verifichi, si deve interrompere caspofungin e si deve somministrare un trattamento appropriato. Sono state segnalate reazioni avverse possibilmente mediate dal rilascio di istamina incluse eruzione cutanea, gonfiore del viso, angioedema, prurito, sensazione di calore o broncospasmo e queste possono richiedere l'interruzione e/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 sani adulti ed in pazienti adulti. Alcuni volontari sani adulti che hanno ricevuto due dosi di ciclosporina da 3 mg/kg con caspofungin hanno mostrato aumenti transitori della alanina transaminasi (ALT) e 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 da 1 a 290 giorni (mediana 17,5 giorni) con caspofungin e ciclosporina dopo l'immissione in commercio del medicinale, non sono stati osservati 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 optare per un attento monitoraggio degli

enzimi epatici.

In pazienti adulti con compromissione epatica lieve e moderata, l'AUC è aumentata di circa il 20 % ed il 75 %, rispettivamente. Nella compromissione epatica moderata, si raccomanda per gli adulti una riduzione a 35 mg della dose giornaliera. Non vi sono dati clinici negli adulti con compromissione epatica grave o in pazienti pediatrici con qualsiasi grado di compromissione epatica. Nei pazienti con compromissione epatica è prevedibile una maggiore esposizione pertanto caspofungin dev'essere utilizzato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Anomalie di laboratorio nei test di funzionalità epatica sono state osservate nei volontari sani e nei pazienti adulti e pediatrici trattati con caspofungin. In alcuni pazienti adulti e pediatrici con gravi condizioni di base, in trattamento con terapie multiple concomitanti con caspofungin, sono stati riportati casi di disfunzione epatica clinicamente significativa, epatite e insufficienza epatica; 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 necrosi tossica epidermica (NET). 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 d'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 tuttavia 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 minori o uguali a 3 volte i limiti superiori della norma (LSN), che si sono risolti con l'interruzione della terapia. In uno studio retrospettivo su 40 pazienti trattati da 1 a 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 si deve optare per un attento monitoraggio degli enzimi epatici.

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

Studi clinici effettuati su volontari sani hanno mostrato come 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 insieme a caspofungin.

Rifampicina ha causato un aumento del 60 % nell'AUC ed un aumento del 170 % nella concentrazione minima di caspofungin al primo giorno di somministrazione concomitante quando la terapia con i due medicinali è stata iniziata contemporaneamente in volontari sani adulti. 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 alte di caspofungin con altri medicinali non è stata formalmente studiata.

In pazienti pediatriche, i risultati derivanti dalle analisi di regressione di 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 pediatriche avranno, con gli induttori, riduzioni simili a quelle viste negli adulti. Quando caspofungin viene somministrato in pazienti pediatriche (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

I dati sull'uso di caspofungin nelle donne in gravidanza non sono disponibili o sono limitati. Caspofungin non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario. Studi condotti su animali hanno mostrato tossicità sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Negli studi sull'animale 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 ci sono 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 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 riportati inoltre edema polmonare, sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS) ed 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 negli 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 con 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 od 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 patologie di base predisponenti (ad es.: trapianto di midollo 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 al 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 ed hanno raramente condotto all'interruzione della terapia.

Tabella delle reazioni avverse:

Sono state riportate le seguenti reazioni avverse durante gli studi clinici e/o l'uso post-marketing:

Classificazione per sistemi e organi	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico	diminuzione della emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, diminuzione della conta leucocitaria	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	

Patologie del metabolismo e della nutrizione	ipokalemia	sovraccarico di fluidi, ipomagnesemia, 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 della palpebra, aumento della lacrimazione	
Patologie cardiache		palpitazioni, tachicardia, aritmia, fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca congestizia	
Patologie vascolari	flebite	tromboflebite, arrossamento, vampate di calore, ipertensione, ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	dispnea	congestione nasale, dolore faringolaringeo, tachipnea, broncospasmo, tosse, dispnea parossistica notturna, ipossia, rantoli, sibili	
Patologie gastrointestinali	nausea, diarrea, vomito	dolore addominale, dolore nel tratto superiore dell'addome, bocca secca, dispepsia, disturbi 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, itterizia, anormale funzionalità epatica, epatotossicità, disturbi del fegato, aumento della gamma-glutamilttransferasi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eruzione cutanea, prurito, eritema, iperidrosi	eritema multiforme, esantema maculare, esantema maculo-papulare, esantema pruriginoso, orticaria, dermatite allergica, prurito generalizzato, esantema eritematoso, eruzione cutanea generalizzata, esantema morbilliforme, lesione	necrolisi epidermica tossica e sindrome di Stevens-Johnson (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	artralgia	dolore dorsale, dolore alle estremità agli arti, dolore osseo, debolezza muscolare, mialgia	
Patologie renali e urinarie		insufficienza renale, insufficienza renale	

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	piressia, brividi, prurito nella sede di infusione	dolore, dolore nella sede del catetere, affaticamento, sensazione di freddo, sensazione di caldo, eritema nella sede di infusione, indurimento nella sede di infusione, dolore nella sede di infusione, gonfiore nella sede di infusione, flebite nella sede di iniezione, edema periferico, dolorabilità, disturbo toracico, dolore toracico, edema del volto, sensazione di variazione della temperatura corporea, indurimento, stravasamento nella sede di infusione, irritazione nella sede di infusione, flebite nella sede di infusione, eruzione cutanea nella sede di infusione, orticaria nella sede di infusione, eritema nella sede di iniezione, edema nella sede di iniezione, dolore nella sede di iniezione, gonfiore nella sede di iniezione, malessere, edema	
Esami diagnostici	diminuzione della kaliemia, diminuzione dell'albuminemia	aumento della creatinemia, eritrociti nelle urine, diminuzione delle proteine totali, proteine nelle urine, tempo di protrombina prolungato, tempo di protrombina ridotto, diminuzione della sodiemia, aumento della sodiemia, diminuzione della calcemia, aumento della calcemia, diminuzione della cloremia, aumento della glicemia, riduzione della magnesemia, riduzione della fosforemia, aumento della fosforemia, aumento della uremia, tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato, diminuzione dei bicarbonati ematici, aumento della cloremia, aumento della kaliemia, aumento della pressione sanguigna, diminuzione dell'acido urico ematico, ematuria, rumori respiratori anormali, diminuzione dell'anidride carbonica, aumenti dei livelli dei medicinali immunosoppressori, aumento della	

Caspofungin è stato valutato 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 da 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 alta è risultato generalmente simile a quello dei pazienti che ricevevano caspofungin alla dose di 50 mg al giorno. La proporzione di pazienti con una grave reazione avversa farmaco-correlata o con una reazione avversa farmaco-correlata che ha portato all'interruzione della terapia con caspofungin è stata comparabile nei 2 gruppi di trattamento.

Pazienti pediatrici

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 probabilmente hanno un profilo di eventi avversi differente rispetto a quello dei pazienti adulti. Gli eventi clinici avversi più comuni correlati con il medicinale riportati nei pazienti pediatrici trattati con caspofungin sono state piressia (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 e organi</i>	<i>Molto comune (≥1/10)</i>	<i>Comune (≥1/100, <1/10)</i>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		aumento del numero degli eosinofili
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		cefalea
<i>Patologie cardiache</i>		tachicardia
<i>Patologie vascolari</i>		arrossamento, ipotensione
<i>Patologie epatobiliari</i>		elevati livelli degli enzimi epatici (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 nella sede di inserzione del catetere
<i>Esami diagnostici</i>		diminuzione della kaliemia, ipomagnesemia, aumento della glicemia, riduzione della fosforemia ed aumento della fosforemia

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* ed *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 crescita e 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 . I breakpoint EUCAST non sono stati ancora stabiliti per caspofungin, a causa di significative variazioni inter-laboratorio dei range relativi alla concentrazione minima inibitoria (*minimal inhibitory concentration* o MIC) per caspofungin. In sostituzione ai breakpoint, gli isolati di *Candida* che sono sensibili ad anidulafungin e micafungin devono essere considerati sensibili a caspofungin. Analogamente, isolati di *C. parapsilosis* con sensibilità intermedia ad anidulafungin e micafungin possono essere considerati con sensibilità intermedia a caspofungin.

Meccanismo di resistenza

Isolati di *Candida* con ridotta sensibilità a caspofungin sono stati identificati in un ristretto numero di pazienti durante il trattamento (MICs 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 identificato consiste nelle mutazioni genetiche FKS1 e/o FKS2 (per *C. glabrata*). Questi casi sono stati associati a scarsi esiti clinici.

È stato identificato lo sviluppo di resistenza *in vitro* a caspofungin da parte di specie *Aspergillus*. Nel contesto di limitate esperienze cliniche, è stata osservata resistenza a caspofungin in pazienti con aspergillosi invasiva. Il meccanismo di resistenza non è stato identificato. L'incidenza di resistenza a caspofungin da parte di vari isolati clinici di *Aspergillus* è rara. È stata osservata resistenza a caspofungin da parte di *Candida*, ma l'incidenza può variare a seconda della 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 ed 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 da 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 sono stati richiesti sia la risoluzione dei sintomi che la scomparsa dell'infezione da *Candida* dal punto di vista microbiologico. Duecentoventiquattro pazienti sono stati inclusi nell'analisi primaria sull'efficacia (analisi MITT) della risposta alla fine della terapia endovenosa; i tassi di risposta favorevole per il trattamento della candidiasi invasiva fra caspofungin (73 % [80/109]) e amfotericina B (62 % [71/115]) [differenza percentuale 12,7 (95,6 % IC -0,7, 26,0)] sono risultati paragonabili. 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 primaria di efficacia (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, 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 pazienti con endocardite, meningite o osteomielite da *Candida*. Poiché questo era uno studio di terapia primaria, sono stati esclusi anche i pazienti che erano 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 pazienti che avevano soddisfatto i criteri di inclusione e che avevano ricevuto uno 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 caspofungin 50 mg e 150 mg (differenza 6,3 % [95 % IC -5,9, 18,4]).

Aspergilloso 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 aspergilloso 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 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 aspergilloso 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 fra 1 e 162 giorni. Un comitato indipendente di specialisti ha valutato che il 41 % (26/63) dei pazienti ai quali era stato somministrato 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 od intolleranti alle terapie precedenti sono stati del 36 % (19/53) e del 70 % (7/10), rispettivamente. 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 risposte favorevoli 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 del 47 % (21/45) e del 28 % (5/18), rispettivamente. Fra i pazienti con malattia extrapolmonare, 2 su 8 pazienti con coinvolgimento certo, probabile o possibile del SNC, hanno avuto una risposta favorevole

Terapia empirica in pazienti adulti neutropenici con febbre: un totale di 1.111 pazienti con febbre persistente e neutropenia sono stati arruolati in uno studio clinico e trattati o con caspofungin 50 mg in monosomministrazione giornaliera dopo una dose da 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 con cellule staminali ematopoietiche, presentavano neutropenia (< 500 cellule/mm³ per 96 ore) e febbre (> 38,0° C) che non aveva risposto a ≥ 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 medicinale ma di persistenza della febbre e di deterioramento delle condizioni cliniche dopo 5 giorni di terapia, la dose del medicinale 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 erano inclusi 1.095 pazienti; caspofungin (33,9 %) è risultato efficace quanto amfotericina B liposomiale (33,7 %) [% differenza 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 medicinale 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 dalla terapia in studio a causa di tossicità correlata al medicinale 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 da *Aspergillus* sp. sono state, rispettivamente, 41,7% (5/12) e 8,3% (1/12), e per la specie *Candida* sono state 66,7 % (8/12) e 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 pediatrici di età compresa tra 3 mesi e 17 anni in due studi clinici prospettici multicentrici. Il disegno dello studio, i criteri diagnostici ed 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, 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

pediatrici 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 pediatrici (di età compresa tra 6 mesi e 17 anni) con candidiasi invasiva, candidiasi esofagea e aspergillosi 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 da 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 aspergillosi 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) nella aspergillosi 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 gioca un ruolo prominente 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 parte 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 ad un processo spontaneo di degradazione in 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 a. Una breve fase alfa si verifica immediatamente dopo l'infusione endovenosa, seguita da una fase beta con emivita dalle 9 alle 11 ore. Si verifica anche una fase gamma addizionale con una emivita di 45 ore. Il meccanismo dominante sulla clearance plasmatica è rappresentato dalla distribuzione piuttosto che dalla 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 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 in pazienti adulti con compromissione renale e lieve compromissione epatica, nelle donne e negli anziani. Generalmente l'aumento è stato limitato e non ampio abbastanza da giustificare un aggiustamento posologico. 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 è stato riscontrato che il peso influenza la farmacocinetica di caspofungin nei pazienti adulti affetti da candidiasi. 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 del 23 % circa 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 del 20 e del 75 %. Non vi sono dati clinici in pazienti adulti con compromissione epatica grave e in 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 moderata della funzione epatica determina una AUC simile a quella ottenuta in soggetti adulti con funzionalità epatica normale ai quali viene somministrato un regime standard (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale: in uno studio clinico con dosi singole da 70 mg, la farmacocinetica di caspofungin è risultata simile nei volontari adulti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min) e nei controlli. La compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 31 a 49 ml/min), avanzata (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 aspergillosi invasiva, ai quali sono stati somministrati dosi giornaliere ripetute di caspofungin 50 mg, la compromissione da lieve ad avanzata della funzionalità renale non ha avuto un effetto significativo sulle concentrazioni di caspofungin. Non è necessario un aggiustamento posologico nei pazienti con compromissione renale. Caspofungin non è dializzabile, non è pertanto richiesta una dose supplementare dopo emodialisi.

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

Anziani: un modesto aumento dell'AUC (28 %) e del C_{24h} (32 %) è stato osservato negli uomini anziani rispetto a quelli 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.

Pazienti pediatrici: In 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 confrontabile con quella riscontrata in 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 massima dose di 70 mg/die. Le concentrazioni plasmatiche di caspofungin in questi adolescenti erano ridotte rispetto a quelle di adulti trattati con 70 mg al giorno, la dose somministrata con maggiore frequenza agli adolescenti.

In 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 ripetute è stata paragonabile con quella riscontrata in adulti trattati con caspofungin a 50 mg al giorno.

In bambini piccoli ed in bambini che compiono i primi passi (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 con quella riscontrata in adulti trattati con caspofungin a 50 mg al giorno e con quella riscontrata in 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 ad 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 in bambini più grandi e in 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 ripetute 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 modestamente 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 l'efficacia e la sicurezza di caspofungin non sono stati adeguatamente studiati in studi clinici prospettici che abbiano coinvolto neonati e lattanti di età inferiore ai 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 endovena 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 ed incrementi nell'incidenza di ossificazione incompleta a livello vertebrale, sternbra ed ossa del cranio, insieme a reazioni avverse nelle madri quali segni di rilascio di istamina nei ratti in gravidanza. È stato anche osservato un aumento nell'incidenza di coste cervicali. Caspofungin è risultato negativo in una serie di saggi *in vitro* relativi alla potenziale genotossicità e nel test cromosomico *in vivo* su midollo osseo del topo. Non sono stati condotti studi a lungo termine in animali per valutare il potenziale cancerogeno. Per caspofungin, non ci

sono stati 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 (E421)
Acido acetico glaciale (E260)
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH) (E524)

6.2 Incompatibilità

Non mescolare con diluenti contenenti glucosio, poiché Mymicyas non è stabile in diluenti contenenti glucosio. In assenza di studi sulla compatibilità, questo medicinale non deve essere mescolato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

12 mesi

Stabilità dopo ricostituzione e diluizione: la soluzione è stabile per 24 ore se conservata a 25° C o a 2-8° C dopo la ricostituzione/diluizione nelle seguenti soluzioni per infusione: soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%), 4,5 mg/ml (0,45%) o 2,25 mg/ml (0,225%) o con una soluzione di Ringer lattato.

6.4 Precauzioni speciali per la conservazione

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

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

La stabilità chimica e fisica durante l'uso della soluzione ricostituita e diluita è stata dimostrata per 24 ore a 25° C e a 5° C. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura, ricostituzione e diluizione escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione del prodotto durante l'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro Tipo I da 10 ml con tappo di gomma in bromobutile e un sigillo di alluminio a strappo.

Flaconcino in vetro Tipo I da 10 ml con tappo di gomma in bromobutile e un sigillo di alluminio a strappo.

Fornito in confezioni da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituzione di Mymicyas

NON USARE DILUENTI CONTENENTI GLUCOSIO poiché Mymicyas non è stabile in diluenti contenenti glucosio. NON MESCOLARE O SOMMINISTRARE NELLA STESSA VIA

ENDOVENOSA Mymicyas CON QUALSIASI ALTRO MEDICINALE, poiché non sono disponibili dati sulla compatibilità di Mymicyas con altre sostanze, additivi o medicinali per uso endovenoso. Controllare visivamente la soluzione per infusione endovenosa per verificare la presenza di particelle o alterazioni del colore.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

ISTRUZIONI PER L'USO IN PAZIENTI ADULTI

Fase 1 Ricostituzione dei flaconcini convenzionali

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

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

La polvere liofilizzata compatta bianco-biancastra si scioglierà completamente. Mescolare delicatamente fino ad ottenere una soluzione limpida. Le soluzioni ricostituite devono essere controllate visivamente per verificare la presenza di particelle o alterazioni del colore. Questa soluzione ricostituita può essere conservata fino a 24 ore a temperature uguali o inferiori a 25°C.

Fase 2 Aggiunta di Mymicyas ricostituito alla soluzione di infusione endovenosa per il paziente

I diluenti per la soluzione di infusione endovenosa finale sono: soluzione di sodio cloruro per preparazione iniettabile, o soluzione di Ringer lattato. La soluzione per infusione endovenosa viene preparata aggiungendo asetticamente la quantità adeguata del 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 L'INFUSIONE ENDOVENOSA NEGLI ADULTI

DOSE*	Volume di Mymicyas ricostituito per il trasferimento alla sacca o al flacone per soluzione endovenosa	Preparazione standard (Mymicyas ricostituito aggiunto a 250 ml) concentrazione finale	Volume di infusione ridotto (Mymicyas ricostituito aggiunto a 100 ml) concentrazione finale
50 mg 70 mg	10 ml 10 ml	0,20 mg/ml 0,28 mg/ml	- Non raccomandato
50 mg a volume ridotto 70 mg (da due flaconcini da 50 mg)**	10 ml 14 ml	- 0,28 mg/ml	0,47 mg/ml Non raccomandato

35 mg per la compromissione epatica moderata (da 1 flaconcino da 50 mg)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg per la compromissione epatica moderata (da 1 flaconcino da 70 mg)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml
35 mg per la compromissione epatica moderata (da 1 flaconcino da 50 mg) a volume ridotto	7 ml	-	0,34 mg/ml

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

** se non è disponibile il flaconcino da 70 mg, il dosaggio da 70 mg può essere preparato con 2 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, calcolate l'area della superficie corporea (BSA) del paziente usando la seguente formula: (Formula di Mosteller)

$$BSA (m^2) = \sqrt{((\text{altezza (cm)} \times \text{peso (kg)})/3600)}$$

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

$$BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Dose di Mantenimento giornaliera}$$

La dose di mantenimento giornaliera non deve superare i 70 mg indipendentemente dalla dose calcolata del paziente.

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

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:

$$BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Dose da Carico}$$

La massima dose da carico al Giorno 1 non deve superare i 70 mg indipendentemente dalla dose calcolata del paziente.

2. Portare il flaconcino di Mymicyas refrigerato a temperatura ambiente.
3. Aggiungere asetticamente 10,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili.^a Questa soluzione ricostituita può essere conservata fino a 24 ore a temperatura uguale o inferiore a 25°C.^b Questa fornirà una concentrazione finale di caspofungin nel flaconcino di 7,2 mg/ml.
4. Prendere dal flaconcino il volume del medicinale corrispondente alla dose da carico calcolata (fase 1). Trasferire asetticamente questo volume (ml)^c di Mymicyas ricostituito in una sacca da infusione EV (o flacone) contenente 250 ml di sodio cloruro per preparazione iniettabile 0,9 %, 0,45 % o 0,225 %, oppure Ringer lattato per preparazione iniettabile. In alternativa, il volume (ml)^c di Mymicyas ricostituito può essere aggiunto ad un volume ridotto di sodio cloruro per preparazione iniettabile 0,9 %, 0,45 % o 0,225 %, oppure Ringer lattato per preparazione iniettabile, senza superare una concentrazione finale di 0,5 mg/ml. Questa soluzione per infusione deve essere usata entro 24 ore se conservata a temperatura uguale o inferiore a 25°C o tra 2 e 8° 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 giornaliera di mantenimento appropriata da usare nel paziente pediatrico utilizzando la BSA del paziente (come sopra calcolata) e la seguente equazione:

$$BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Dose di Mantenimento giornaliera}$$

La dose di mantenimento giornaliera non deve superare i 70 mg indipendentemente dalla dose calcolata del paziente.

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

Note per la preparazione:

- ^a Il composto da bianco a bianco-biancastro si scioglierà completamente. Mescolare delicatamente fino ad ottenere una soluzione limpida.
- ^b Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita per verificare la presenza di particelle o alterazione del colore durante la ricostituzione e prima dell'infusione. Non usare se la soluzione presenta opacità o contiene precipitati.
- ^c Mymicyas è formulato per fornire la piena dose indicata sull'etichetta (50 o 70 mg) quando vengono estratti 10 ml dal flaconcino.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A. Via Vittor Pisani, 20 – 20124 Milano, Italia

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

AIC n. 044075012 - "50 mg Polvere Per Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino In Vetro tipo I

AIC n. 044075024 – "70 mg Polvere Per Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino In Vetro tipo I"

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco