

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CANCIDAS 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Ciascun flaconcino contiene caspofungin 50 mg (come acetato).

CANCIDAS 70 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Ciascun flaconcino contiene caspofungin 70 mg (come acetato).

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 alla razza (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 di 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

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

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).

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 ≥ 500). I pazienti ai quali viene diagnosticata una 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 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 del dosaggio 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 del dosaggio. 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 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 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 d'impiego

È stata segnalata anafilassi durante la somministrazione di caspofungin.

Qualora ciò si verifici, 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 severa o in pazienti pediatriche 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 pediatriche trattati con caspofungin. In alcuni pazienti adulti e pediatriche 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.

Dopo l'uso post-marketing di caspofungin sono stati riportati casi di sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN). Si deve prestare cautela nei pazienti con storia di reazione allergica cutanea (vedere paragrafo 4.8).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente "senza sodio".

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 di altri medicinali mediato dal CYP3A4. Caspofungin non è un substrato della glicoproteina P e rappresenta un substrato debole per gli enzimi del citocromo P450. È stato tuttavia dimostrato in studi clinici e farmacologici 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 di dosaggio di tacrolimus.

Studi clinici effettuati su volontari sani hanno mostrato come la farmacocinetica di caspofungin non venga modificata in misura significativa dal punto di vista clinico 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. Rifampicina ha avuto un effetto limitato sull'AUC dopo due settimane di somministrazione ma i livelli minimi sono risultati minori del 30 % rispetto ai soggetti adulti ai quali è stato somministrato caspofungin da solo. Il meccanismo alla base dell'interazione potrebbe in qualche modo essere dovuto ad una inibizione iniziale ed alla susseguente induzione di 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 si deve prendere in considerazione in pazienti adulti un aumento della dose giornaliera di caspofungin fino a 70 mg, a seguito della dose da carico di 70 mg (vedere paragrafo 4.2).

Tutti gli studi di interazione farmacologica sopra descritti, condotti negli 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 del 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 sull'animale hanno mostrato sviluppo di tossicità (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 umano. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili negli animali hanno dimostrato che caspofungin è escreto nel latte. Le donne che assumono caspofungin non devono allattare con latte materno.

Fertilità

Per caspofungin, non ci sono stati effetti sulla fertilità in studi condotti su ratti maschio e femmina (vedere paragrafo 5.3). Non ci sono dati clinici che permettano di valutare il suo impatto 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 ematopoietiche staminali (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, recenti importanti interventi chirurgici, 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 del numero dei leucociti	anemia, trombocitopenia, coagulopatia, leucopenia, aumento del numero degli eosinofili, diminuzione del numero delle piastrine, aumento del numero delle piastrine, diminuzione del numero dei linfociti, aumento del numero dei leucociti, diminuzione del numero dei neutrofili	
Patologie del metabolismo e della nutrizione	ipocalcemia	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, vampata, 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, ittero, alterata funzionalità epatica, epatotossicità, disturbi del fegato, aumento della gamma-glutamilttransferasi	
Patologie della cute e del tessuto	eruzione cutanea, prurito, eritema,	eritema multiforme, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare,	necrolisi epidermica tossica

<i>Classificazione per sistemi e organi</i>	<i>Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</i>	<i>Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)</i>	<i>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</i>
<i>sottocutaneo</i>	iperidrosi	eruzione cutanea pruriginosa, orticaria, dermatite allergica, prurito generalizzato, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea morbilliforme, lesione cutanea	e sindrome di Stevens-Johnson (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo</i>	artralgia	mal di schiena, dolore alle estremità, dolore osseo, debolezza muscolare, mialgia	
<i>Patologie renali e urinarie</i>		insufficienza renale, insufficienza renale acuta	
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	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, iperestesia, 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	
<i>Esami diagnostici</i>	diminuzione della kaliemia, diminuzione dell'albuminemia	aumento della creatininemia, 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, murmure respiratorio anormale, diminuzione dell'anidride carbonica, aumenti dei livelli dei medicinali immunosoppressori, aumento della INR, cilindri urinari, leucociti nelle urine, aumento del pH urinario	

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 reazione avversa grave 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 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 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 riportato nell'[allegato V](#).

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]).

Tecniche standardizzate per testare la sensibilità sono state stabilite per i lieviti dall'EUCAST. I breakpoint EUCAST non sono stati ancora stabiliti per caspofungin, a causa della significativa variazione interlaboratorio dei range relativi alla concentrazione minima inibitoria (*minimal inhibitory concentration* o MIC) per caspofungin. Al posto dei 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 (malattia in evoluzione 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 (per una risposta favorevole era necessario un miglioramento clinicamente significativo sia nelle immagini radiografiche che nei segni e nei sintomi) sono state usate definizioni rigorose, formulate seguendo le indicazioni dei Mycoses Study Group Criteria. 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'aspergilloso 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 favorevole 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, hanno avuto una risposta favorevole anche 2 su 8 pazienti con coinvolgimento del SNC certo, probabile o possibile.

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, il dosaggio del medicinale in studio poteva essere aumentato 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 *Candida* sp. 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: *Trichosporon* sp. (1), *Fusarium* sp. (1), *Mucor* sp. (1), e *Rhizopus* sp. (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, 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 susseguente ad 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 persistente febbre e neutropenia. I tassi globali di successo terapeutico in base ai risultati della analisi MITT, aggiustata 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 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 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), dei quali 48 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.

In uno studio controllato di confronto, in doppio cieco, randomizzato (2:1), la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di caspofungin (2 mg/kg/die per via endovenosa, somministrato nell'arco di 2 ore) vs. amfotericina B desossicolato (1 mg/kg/die) sono state valutate in neonati e lattanti con un'età inferiore ai 3 mesi con candidiasi invasiva (confermata da coltura). A causa dello scarso arruolamento, lo studio è terminato in anticipo e solo 51 pazienti sono stati randomizzati. La percentuale di pazienti con sopravvivenza senza infezione fungina dopo 2 settimane dalla terapia nel gruppo di trattamento con caspofungin (71,0 %) è stata simile a quella osservata nel gruppo di

trattamento con amfotericina B desossicolato (68,8 %). In base a questo studio, non è possibile fornire raccomandazioni sulla posologia per neonati e lattanti.

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 ed è la fase critica di passaggio in entrambe le fasi di disposizione alfa e beta. La distribuzione tissutale ha raggiunto il picco da 1,5 a 2 giorni dopo il dosaggio quando il 92 % della dose era distribuita 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 ha scarsa attività di substrato per gli enzimi del citocromo P450.

Eliminazione

L'eliminazione di caspofungin dal plasma è lenta con una clearance di 10-12 ml/min. Le concentrazioni plasmatiche di caspofungin diminuiscono secondo un andamento polifasico a seguito di infusioni endovenose singole della durata di 1 ora. 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 farmacocinetica moderata non lineare con incremento dell'accumulo all'aumentare della dose e una dose-dipendenza nel tempo fino al raggiungimento dello stato di equilibrio 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 del dosaggio. In pazienti adulti con moderata compromissione epatica o in pazienti di maggiore peso corporeo, può essere necessario un aggiustamento del dosaggio (vedere sotto).

Peso: è stato riscontrato che il peso influenza la farmacocinetica di caspofungin nell'analisi della farmacocinetica di popolazione 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 severa e in pazienti pediatriche 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 funzione epatica normale ai quali viene somministrato un regime standard (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale: in uno studio clinico con singole dosi 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 < 10ml/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 multiple di caspofungin 50 mg, la compromissione da lieve ad avanzata della funzione renale non ha avuto un effetto significativo sulle concentrazioni di caspofungin. Non è necessario aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale. Caspofungin non è dializzabile, non è pertanto richiesto un dosaggio 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 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 giovani.

Razza: 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 pediatriche:

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 multiple è stata confrontabile 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 confrontabile 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 un poco più alta.

In neonati e lattanti (< 3 mesi) trattati con caspofungin 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 di valle di caspofungin (C_{24h}) dopo dosi multiple erano comparabili con quanto riscontrato in adulti trattati con caspofungin 50 mg al giorno. In questi neonati e lattanti rispetto agli adulti al Giorno 1, la C_{1h} era comparabile e la C_{24h} era modestamente elevata (36 %). Comunque è stata 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 in ratti e scimmie, segni di rilascio di istamina in ratti ed evidenza di effetti avversi a livello del fegato nelle scimmie. Studi di tossicità sull'accrescimento nei ratti hanno mostrato che caspofungin ha causato diminuzioni del peso corporeo fetale ed incrementi nell'incidenza di calcificazione incompleta a livello delle vertebre, sternebre ed ossa del cranio a dosi di 5 mg/kg 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* per genotossicità potenziale e nel test cromosomico *in vivo* su midollo osseo di 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 maschio e femmina fino a 5 mg/kg/die.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Mannitolo (E421)
Acido acetico glaciale
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

Non mescolare con diluenti contenenti glucosio, poiché CANCIDAS 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

2 anni

Concentrato ricostituito: deve essere usato immediatamente. Dati di stabilità hanno mostrato che il concentrato per soluzione per infusione endovenosa può essere conservato fino a 24 ore se il flaconcino è conservato a temperatura uguale o inferiore a 25°C e ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili.

Soluzione di infusione endovenosa diluita per il paziente: deve essere usata immediatamente. Dati di stabilità hanno mostrato che il prodotto può essere usato entro 24 ore se conservato a temperatura uguale o inferiore a 25°C, o entro 48 ore quando la sacca (flacone) per l'infusione endovenosa è conservata in ambiente refrigerato (da 2 a 8°C) e diluita con una soluzione per infusione endovenosa 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.

CANCIDAS non contiene conservanti. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'operatore e non devono normalmente superare le 24 ore a 2 – 8°C, a meno che la ricostituzione e la diluizione non abbiano avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate.

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.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

CANCIDAS 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino in vetro Tipo I da 10 ml con tappo in butile grigio e capsula di chiusura di plastica con fascetta di alluminio rossa.

CANCIDAS 70 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino in vetro Tipo I da 10 ml con tappo in butile grigio e capsula di chiusura di plastica con fascetta di alluminio di colore arancio.

Fornito in confezioni da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituzione di CANCIDAS

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

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

CANCIDAS 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 ed aggiungere asetticamente 10,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili. La concentrazione del flaconcino ricostituito risulterà di 5,2 mg/ml.

La polvere liofilizzata compatta bianco-biancastra si scioglierà completamente. Mescolare leggermente fino ad ottenere una soluzione limpida. Le soluzioni ricostituite devono essere controllate

visivamente per verificare la presenza di particelle o cambiamento di colore. Questa soluzione ricostituita può essere conservata fino a 24 ore a temperature uguali o inferiori a 25°C.

Fase 2 Aggiunta di CANCIDAS 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 asepticamente 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 CANCIDAS ricostituito per il trasferimento alla sacca o al flacone per soluzione endovenosa	Preparazione standard (CANCIDAS ricostituito aggiunto a 250 ml) concentrazione finale	Volume di infusione ridotto (CANCIDAS 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 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 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, calcolate l'area di 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 50 mg)

1. Stabilire la dose da carico appropriata da usare nei pazienti pediatrici 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 CANCIDAS 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 CANCIDAS 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 CANCIDAS 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 entro 48 ore se conservata in ambiente refrigerato 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 (m²) X 50 mg/m² = 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 CANCIDAS 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 CANCIDAS 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 CANCIDAS 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 entro 48 ore se conservata in ambiente refrigerato tra 2 e 8°C.

Note per la preparazione:

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

CANCIDAS 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 ed aggiungere asepticamente 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 leggermente fino ad ottenere una soluzione limpida. Le soluzioni ricostituite devono essere controllate visivamente per verificare la presenza di particelle o cambiamento di colore. Questa soluzione ricostituita può essere conservata fino a 24 ore a temperature uguali o inferiori a 25°C.

Fase 2 Aggiunta di CANCIDAS 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 asepticamente la quantità adeguata del concentrato ricostituito (come mostrato nella tabella che segue) a una sacca o a un flacone da infusione da 250 ml. Ove necessario dal punto di vista medico possono essere utilizzate infusioni a volume ridotto 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 CANCIDAS ricostituito per il trasferimento alla sacca o al flacone per soluzione endovenosa	Preparazione standard (CANCIDAS ricostituito aggiunto a 250 ml) concentrazione finale	Volume di infusione ridotto (CANCIDAS ricostituito aggiunto a 100 ml) concentrazione finale
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Non Raccomandato
70 mg (da 2 flaconcini da 50 mg)**	14 ml	0,28 mg/ml	Non Raccomandato
35 mg per la 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 non è disponibile il flaconcino da 70 mg, la dose da 70 mg può essere preparata 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 di 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 nei pazienti pediatrici 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 CANCIDAS 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 CANCIDAS 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 CANCIDAS 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 entro 48 ore se conservata in ambiente refrigerato 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 CANCIDAS 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 CANCIDAS 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 CANCIDAS 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 entro 48 ore se conservata in ambiente refrigerato tra 2 e 8°C.

Note per la preparazione:

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

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

EU/1/01/196/001
EU/1/01/196/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 ottobre 2001
Data del rinnovo più recente: 07 settembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Merck Sharp and Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Paesi Bassi

o

FAREVA Mirabel, Route de Marsat-Riom, 63963 Clermont-Ferrand Cedex 9, Francia

Il foglio illustrativo stampato per il medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio del lotto interessato.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).