

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Каспофунгин Accord 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
Каспофунгин Accord 70 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Каспофунгин Accord 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
Всеки флакон съдържа 50 mg каспофунгин (casprofungin) (като ацетат).

Каспофунгин Accord 70 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
Всеки флакон съдържа 70 mg каспофунгин (casprofungin) (като ацетат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор  
Бял до почти бял прах

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

- Лечение на инвазивна кандидоза при възрастни или педиатрични пациенти.
- Лечение на инвазивна аспергилоза при възрастни или педиатрични пациенти, които са рефрактерни на или не понасят лечението с амфотерицин В, липидните форми на амфотерицин В и/или итраконазол. Като рефрактерност към терапията се определя прогресиране на инфекцията или недостатъчно подобрение след провеждане на минимум седем дневна ефективна противогъбична терапия в терапевтични дози.
- Емпирично лечение на предполагаеми гъбични инфекции (като *Candida* и *Aspergillus*) при фебрилни възрастни или педиатрични пациенти с неутропения.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

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

#### Дозировка

##### *Възрастни пациенти*

През първия ден от лечението трябва да се приложи единична, натоварваща доза от 70 mg, след което се прилага доза от 50 mg дневно. При пациенти с тегло над 80 kg след началната натоварваща доза от 70 mg се препоръчва приложението на каспофунгин 70 mg дневно (вж. точка 5.2). Не е необходимо адаптиране на дозата според пол или расова принадлежност (вж. точка 5.2).

##### *Педиатрични пациенти (12 месеца до 17 години)*

При педиатрични пациенти (на възраст от 12 месеца до 17 години) дозирането трябва да става на базата на телесната повърхност на пациента (вж. Инструкции за използване при педиатрични пациенти, Формула на Mosteller<sup>1</sup>). За всички показания следва да се прилага единична натоварваща доза от 70 mg/m<sup>2</sup> (да не надвишава действителна доза от 70 mg) в ден 1, последвана от 50 mg/m<sup>2</sup> всеки ден след това (да не надвишава действителна доза от

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

70 mg дневно). Ако дневната доза от 50 mg/m<sup>2</sup> се понася добре, но не дава адекватен клиничен отговор, дневната доза може да бъде увеличена до 70 mg/m<sup>2</sup> дневно (да не надвишава действителна доза от 70 mg дневно).

Безопасността и ефикасността на каспофунгин не са достатъчно проучени в клинични изпитвания с новородени и кърмачета под 12 месечна възраст. Лечението на тази възрастова група следва да се провежда внимателно. Ограничените налични данни предполагат, че може да се обмисли прилагане на каспофунгин в доза 25 mg/m<sup>2</sup> дневно при новородени и кърмачета (на възраст под 3 месеца) и 50 mg/m<sup>2</sup> дневно при малки деца (на възраст 3 до 11 месеца) (вж. точка 5.2).

#### Продължителност на лечението

Продължителността на емпиричното лечение трябва да се основава на клиничния отговор на пациента. Лечението трябва да продължи до 72 часа след овладяване на неутропенията (ANC ≥ 500). Пациенти, при които е установена гъбична инфекция, трябва да се лекуват минимум 14 дни, а лечението трябва да продължи поне 7 дни след като неутропенията и клиничните симптоми са овладени.

Продължителността на лечението при инвазивна кандидоза се определя според клиничния и микробиологичен отговор на пациента. След като се отбележи подобрение по отношение на симптомите и проявите на инвазивна кандидоза, и изследванията на културите се негативират, може да се обсъди преминаване към перорална противогъбична терапия. Най-общо, противогъбичната терапия следва да продължи поне 14 дни след последната позитивна култура.

Продължителността на лечението при инвазивна аспергилдоза се определя индивидуално при всеки отделен случай и трябва да се базира на тежестта на подлежащото заболяване на пациента, преодоляването на имunosупресията и клиничния отговор. В повечето случаи лечението трябва да продължи поне 7 дни след отшумяване на симптомите.

Информацията за безопасността на лечение, продължаващо повече от 4 седмици, е ограничена. Въпреки това, наличните данни предполагат, че каспофунгин продължава да има добра поносимост при по-дълги курсове на лечение (до 162 дни при възрастни пациенти и до 87 дни при педиатрични пациенти).

#### *Старческа възраст*

При пациенти в старческа възраст (65 и повече години), площта под кривата (AUC) се увеличава с около 30 %. Въпреки това не е необходимо системно да се коригират дозите. Опитът в лечението на пациенти на възраст 65 и повече години е ограничен (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

При възрастни пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (индекс Child – Pugh 5 до 6) не е необходимо коригиране на дозата. При възрастни пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (индекс Child – Pugh 7 до 9), се препоръчва приложение на каспофунгин в доза 35 mg дневно на база получени фармакокинетични данни. Начална натоварваща доза от 70 mg следва да се приложи през първия ден. Няма клиничен опит при възрастни пациенти с тежко чернодробно увреждане (индекс Child – Pugh по – голям от 9) и деца с различна степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

#### Едновременно приложение с индуктори на метаболитни ензими

Ограничени данни сочат, че следва да се прецени увеличаване на дневната доза каспофунгин до 70 mg, след прилагане на натоварващата доза от 70 mg, при едновременното приложение при възрастни пациенти на каспофунгин с определени индуктори на метаболитните ензими (вж. точка 4.5). Когато каспофунгин се прилага при педиатрични пациенти (на възраст от 12 месеца

до 17 години) едновременно със същите индуктори на метаболитните ензими (вж. точка 4.5), следва да се прилага доза каспофунгин от 70 mg/m<sup>2</sup> дневно (да не надвишава действителна доза от 70 mg дневно).

#### Начин на приложение

След разтваряне и разреждане, разтворът трябва да се приложи чрез бавна интравенозна инфузия за приблизително 1 час. Вижте точка 6.6 относно инструкции за разтваряне.

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

Каспофунгин трябва да се прилага като единична дневна инфузия.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Съобщена е анафилаксия по време на приложение на каспофунгин. Ако се прояви анафилаксия, приложението на каспофунгин трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение. Съобщени са възможни хистамин-медирирани нежелани реакции, включително съобщения за обрив, подуване на лицето, ангиоедем, сърбеж, усещане за затопляне или бронхоспазм, и може да се наложи преустановяване и/или прилагане на подходящо лечение.

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

Едновременното приложение на каспофунгин и циклоспорин е оценено при здрави възрастни доброволци и при възрастни пациенти. При някои здрави възрастни доброволци, получили две дози по 3 mg/kg циклоспорин едновременно с каспофунгин, се наблюдава преходно повишаване на аланин аминотрансферазата (ALT) и аспартат аминотрансфераза (AST) със стойности по-малки или равни на три пъти горната граница на нормата (ULN), което е преминало след прекъсване на лечението. При ретроспективно проучване на 40 пациенти, лекувани с разрешени за употреба каспофунгин и циклоспорин, продължило 1 до 290 дни (медиана 17,5 дни), не се отбелязват сериозни чернодробни нежелани реакции. Тези резултати предполагат, че каспофунгин може да се прилага при пациенти, лекувани с циклоспорин, когато потенциалната полза надвишава потенциалния риск. Ако каспофунгин и циклоспорин се използват едновременно трябва внимателно да се следи нивото на чернодробните ензими.

При възрастни пациенти с лека и умерена степен на чернодробно увреждане, AUC се увеличава съответно с 20 % и 75 %. При възрастни с умерена степен на чернодробно увреждане се препоръчва намаляване на поддържащата дневна доза до 35 mg. Липсва клиничен опит при възрастни с тежка чернодробна недостатъчност или при педиатрични пациенти с различна степен на чернодробно увреждане. При тях се очаква по-висока експозиция в сравнение с пациенти със средна степен на чернодробно увреждане и това налага лечението с каспофунгин при тези пациенти да става с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

Наблюдават се отклонения в стойностите на лабораторните показатели при функционалните чернодробни изследвания на здрави доброволци, при възрастни и педиатрични пациенти, лекувани с каспофунгин. При някои възрастни и педиатрични пациенти със сериозни подлежащи заболявания, при които са прилагани множество съпътстващи терапии с каспофунгин, се съобщава за клинично значими случаи на чернодробна дисфункция, хепатит и чернодробна недостатъчност; причинно-следствена връзка с каспофунгин не е установена. Пациентите, които имат абнормни стойности при функционалните чернодробни изследвания, трябва да бъдат наблюдавани за признаци на влошаване на чернодробната функция, а

съотношението риск/полза от продължаване на терапията с каспофунгин трябва отново да се оцени.

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

При постмаркетинговата употреба на каспофунгин са съобщени случаи на синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (ТЕН). При пациенти с анамнеза за алергична кожна реакция трябва да се подхожда внимателно (вж. точка 4.8).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания *in vitro*, показват че каспофунгин не инхибира нито един от ензимите от системата на цитохром Р 450 (CYP). В клинични проучвания каспофунгин не индуцира CYP3A4 метаболизма на други вещества. Каспофунгин не е субстрат за Р – гликопротеин и е слаб субстрат за ензимите от системата на цитохром Р 450. Въпреки това, във фармакологични и клинични проучвания е наблюдавано взаимодействие между каспофунгин и други лекарствени продукти (виж по-долу).

В две клинични проучвания, проведени със здрави възрастни доброволци, циклоспорин А (приеман еднократно в доза 4 mg/kg или двукратно, през 12 – часов интервал, в доза 3 mg/kg) увеличава AUC на каспофунгин с около 35 %. Тази площ вероятно се увеличава поради намаляване на степента на разграждане на каспофунгин в черния дроб. Каспофунгин не увеличава плазмените нива на циклоспорин. Наблюдавано е транзиторно повишаване на чернодробните ензими AST и ALT със стойности по-малки от или равни на три пъти горната граница на нормата при едновременното приложение на каспофунгин и циклоспорин, което е преминало след прекратяване приложението на лекарствените продукти. При ретроспективно проучване на 40 пациенти, лекувани с разрешени за употреба каспофунгин и циклоспорин, продължило 1 до 290 дни (медиана 17,5 дни), не се отбелязват сериозни чернодробни нежелани реакции (вж. точка 4.4). Ако тези два лекарствени продукта се прилагат едновременно трябва внимателно да се следи нивото на чернодробните ензими.

Каспофунгин намалява минималната концентрация на такролимус с 26 % при здрави възрастни доброволци. При пациенти, провеждащи терапия с двата медикамента е задължително стандартно проследяване на концентрацията на такролимус в кръвта и определяне на подходящата доза според нея.

Клинични проучвания при здрави възрастни доброволци показват, че фармакокинетиката на каспофунгин не се променя до клинично значимо ниво от итраконазол, амфотерицин В, микофенолат, нелфинавир или такролимус. Каспофунгин не повлиява фармакокинетиката на амфотерицин В, итраконазол, рифампицин или микофенолат мофетил. Макар че данните за безопасност са ограничени, изглежда не са необходими специални предпазни мерки, когато амфотерицин В, итраконазол, нелфинавир или микофенолат мофетил се прилагат едновременно с каспофунгин.

Рифампицин предизвиква увеличаване на AUC с 60 % и увеличава минималната плазмена концентрация на каспофунгин със 170 % през първия ден, при едновременно начало на приложението на двата лекарствени продукта при здрави възрастни доброволци. При повторен прием крайната концентрация на каспофунгин постепенно се понижава. След двуседмично приложение рифампицин има ограничен ефект върху AUC, но най-ниските плазмени концентрации на каспофунгин са с 30 % по-ниски, в сравнение с нивата на възрастните пациенти, приемащи само каспофунгин. Механизмът на взаимодействие може да бъде свързан с първоначално потискане и последваща индукция на транспортни протеини. Подобен ефект може да се очаква и при други лекарствени продукти, които предизвикват индукция на ензимите, участващи в метаболизма. Ограничени данни от популационни, фармакокинетични

проучвания показват, че едновременното приложение на каспофунгин с индукторите ефавиренц, невирапин, рифампицин, дексаметазон, фенитоин или карбамазепин може да доведе до намаляване на AUC на каспофунгин. При едновременното приложение на каспофунгин с ензимни индуктори, след първоначалната натоварваща доза от 70 mg, при възрастни пациенти трябва да се обмисли увеличаване на дневната поддържаща доза на 70 mg (вж. точка 4.2).

Всички проучвания за лекарствени взаимодействия при възрастни, описани по-горе са проведени с 50 или 70 mg дневна доза на каспофунгин. Взаимодействията на по-високи дози каспофунгин с други лекарствени продукти не са проучени официално.

При педиатрични пациенти резултатите от регресионни анализи на фармакокинетичните данни предполагат, че едновременното прилагане на дексаметазон и каспофунгин може да доведе до клинично значими понижения на най-ниските концентрации на каспофунгин. Този резултат може да показва, че педиатричните пациенти биха изпитвали същите понижения при едновременно прилагане с индуктори както и възрастните. Когато каспофунгин се прилага при педиатрични пациенти (възраст 12 месеца до 17 години) едновременно с индуктори на лекарствен клирънс, като рифампицин, ефавиренц, невирапин, фенитоин, дексаметазон или карбамазепин, може да се обмисли прилагане на доза каспофунгин от 70 mg/m<sup>2</sup> дневно (да не надвишава действителна дневна доза от 70 mg).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Липсват или има ограничени данни за употребата на каспофунгин при бременни жени. Каспофунгин не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако това не е абсолютно необходимо. Проучванията при животни показват токсичност, свързана с развитието (вж. точка 5.3). Проучванията върху животни показват, че каспофунгин преминава през плацентарната бариера.

##### Кърмене

Не е известно дали каспофунгин се екскретира в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на каспофунгин в млякото. Жени, приемащи каспофунгин, не трябва да кърмят.

##### Фертилитет

Проучвания при мъжки и женски плъхове не показват ефекти на каспофунгин върху фертилитета (вж. точка 5.3). Липсват клинични данни, които да позволят да се оцени влиянието на каспофунгин върху фертилитета.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Съобщени са реакции на свръхчувствителност (анафилаксия и възможни хистамин-медиирани нежелани лекарствени реакции) (вж. точка 4.4).

При пациенти с инвазивна аспергилоза са съобщени също белодробен оток, респираторен дистрес синдром при възрастни (ADSR), и радиографски доказани инфилтрати.

##### Възрастни пациенти

По време на клинични проучвания, 1 865 възрастни са получавали еднократни или многократни дози каспофунгин; 564 фебрилни пациенти с неутропения (проучване на емпиричната терапия), 382 пациенти с инвазивна кандидоза, 228 пациенти с инвазивна аспергилоза, 297 пациенти с локализирани *Candida* инфекции и 394 души са били включени в проучвания фаза I. В

проучването за емпирично лечение, пациентите са получавали химиотерапия за злокачествено заболяване или им е била направена трансплантация на хемопоетични стволови клетки (включително 39 алогенни трансплантации). При проучванията, включващи пациенти с доказани инфекции от *Candida*, болшинството от пациентите с инвазивни *Candida* инфекции са имали сериозни подлежащи заболявания (напр. хематологични или други злокачествени заболявания, скорошна голяма операция, HIV), изискващи едновременно приложение на множество лекарства. Пациентите от несравнителното проучване при *Aspergillus* често са имали предразполагащи сериозни заболявания (напр. костно-мозъчна трансплантация или трансплантация на периферни стволови клетки, кръвни злокачествени заболявания, солидни тумори или органна трансплантация), изискващи едновременно приложение на множество медикаменти.

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

Докладваните клинични и лабораторни отклонения при всички възрастни, лекувани с каспофунгин (общо 1 780), са обичайно умерени по степен и рядко водещи до прекъсване на терапията.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

По време на клинични проучвания и/или постмаркетингова употреба са докладвани следните нежелани реакции:

| <b>Системо-органен клас</b>                   | <b>Чести (<math>\geq 1/100</math> до <math>&lt; 1/10</math>)</b>        | <b>Нечести (<math>\geq 1/1\ 000</math> до <math>&lt; 1/100</math>)</b>                                                                                                                                         | <b>С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)</b> |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b> | понижен хемоглобин, понижен хематокрит, понижен брой бели кръвни клетки | анемия, тромбоцитопения, коагулопатия, левкопения, повишен брой еозинофили, понижен брой тромбоцити, повишен брой тромбоцити, понижен брой лимфоцити, повишен брой бели кръвни клетки, понижен брой неутрофили |                                                                                   |
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>   | хипокалиемия                                                            | задръжка на течност, хипомагниемия, анорексия, електролитен дисбаланс, хипергликемия, хипокалциемия, метаболитна ацидоза                                                                                       |                                                                                   |
| <b>Психични нарушения</b>                     |                                                                         | тревожност, дезориентация, безсъние                                                                                                                                                                            |                                                                                   |
| <b>Нарушения на нервната система</b>          | главоболие                                                              | замаяност, дисгеузия, парестезия, сънливост, тремор, хипоестезия                                                                                                                                               |                                                                                   |
| <b>Нарушения на очите</b>                     |                                                                         | пожълтяване на склерите, замъглено виждане, оток на клепача, повишена лакримация                                                                                                                               |                                                                                   |
| <b>Сърдечни нарушения</b>                     |                                                                         | палпитации, тахикардия, аритмия, предсърдно мъждене, застойна сърдечна недостатъчност                                                                                                                          |                                                                                   |

|                                                                        |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Системо-органен клас</b>                                            | <b>Чести (<math>\geq 1/100</math> до <math>&lt; 1/10</math>)</b>                                                                               | <b>Нечести (<math>\geq 1/1\ 000</math> до <math>&lt; 1/100</math>)</b>                                                                                                                                           | <b>С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)</b> |
| <b>Съдови нарушения</b>                                                | флебит                                                                                                                                         | тромбофлебит, зачервяване, горещи вълни, хипертония, хипотония                                                                                                                                                   |                                                                                   |
| <b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>                  | диспнея                                                                                                                                        | назална конгестия, фаринголарингеална болка, тахипнея, бронхоспазъм, кашлица, пароксизмална нощна диспнея, хипоксия, хрипове, хриптене                                                                           |                                                                                   |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                                       | гадене, диария, повръщане                                                                                                                      | коремна болка, болка в горната част на корема, сухота в устата, диспепсия, стомашен дискомфорт, раздуване на корема, асцит, констипация, дисфагия, флатуленция                                                   |                                                                                   |
| <b>Хепатобилиарни нарушения</b>                                        | повишени чернодробни стойности (аланин аминотрансфераза (АЛАТ), аспартат аминотрансфераза (АСАТ), алкална фосфатаза, директен и общ билирубин) | холестаза, хепатомегалия, хипербилирубинемия, жълтеница, нарушена чернодробна функция, хепатотоксичност, чернодробно нарушение, повишение на гама-глутамилтрансферазата                                          |                                                                                   |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>                          | обрив, сърбеж, еритема, хиперхидроза                                                                                                           | еритема мултиформе, макуларен обрив, макуло-папуларен обрив, пруритичен обрив, уртикария, алергичен дерматит, генерализиран пруритус, еритематозен обрив, генерализиран обрив, морбилоподобен обрив, кожни лезии | токсична епидермална некролиза и синдром на Stevens-Johnson (вж. точка 4.4)       |
| <b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> | артралгия                                                                                                                                      | болка в гърба, болка в крайниците, болка в костите, мускулна слабост, миалгия                                                                                                                                    |                                                                                   |
| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>                       |                                                                                                                                                | бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност                                                                                                                                                           |                                                                                   |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>                | пирексия, втрисане, пруритус на мястото на инфузията                                                                                           | болка, болка на мястото на катетъра, умора, усещане за студ, усещане за топлина, еритема на мястото на инфузия, индурация на мястото на инфузия, болка на мястото на инфузия, подуване на                        |                                                                                   |

| <i>Системо-органен клас</i> | <i>Чести (<math>\geq 1/100</math> до <math>&lt; 1/10</math>)</i> | <i>Нечести (<math>\geq 1/1\ 000</math> до <math>&lt; 1/100</math>)</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <i>С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)</i> |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                             |                                                                  | мястото на инфузия, флебит на мястото на инжектиране, периферен оток, болезненост, гръден дискомфорт, гръдна болка, оток на лицето, усещане за промяна на телесната температура, втвърдяване, посиняване на мястото на инфузия, възпаление на мястото на инфузия, флебит на мястото на инфузия, обрив на мястото на инфузия, уртикария на мястото на инфузия, еритема на мястото на инжектиране, оток на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, подуване на мястото на инжектиране, общо неразположение, оток                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                   |
| <i>Изследвания</i>          | понижен калий в кръвта , понижен албумин в кръвта                | повишен серумен креатинин, наличие на червени кръвни клетки в урината, намаление на общия белтък, наличие на белтък в урината, удължено протромбиново време, намалено протромбиново време, понижени нива на натрий в кръвта, повишени нива на натрий в кръвта, понижени нива на калций в кръвта, повишени нива на калций в кръвта, понижени нива на хлор в кръвта, повишение на кръвната захар, понижени нива на магнезий в кръвта, понижени нива на фосфор в кръвта, повишени нива на фосфор в кръвта, повишени нива на урея в кръвта, повишено парциално тромбoplastиново време, понижен бикарбонат в кръвта, повишени хлориди в кръвта, повишени нива на калий в кръвта , повишено кръвно налягане, понижена пикочна киселина, наличие на кръв в урината, неправилно дишане, понижени нива на въглероден диоксид, повишени нива на имуносупресорите, повишаване на международното нормализирано съотношение (international |                                                                                   |

| <b>Системо-органен клас</b> | <b>Чести (<math>\geq 1/100</math> до <math>&lt; 1/10</math>)</b> | <b>Нечести (<math>\geq 1/1\ 000</math> до <math>&lt; 1/100</math>)</b>                                                  | <b>С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)</b> |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                             |                                                                  | normalised ratio, INR), затруднено уриноотделяне, наличие на бели кръвни клетки в урината и повишение на pH на урината. |                                                                                   |

Каспофунгин е оценен също при 150 mg дневно (до 51 дни) при 100 възрастни пациенти (вж. точка 5.1). Проучването сравнява каспофунгин от 50 mg дневно (след натоварваща доза от 70 mg на Ден 1) срещу 150 mg дневно по време на лечение на инвазивна кандидоза. При тази група пациенти, безопасността на каспофунгин при тази по-висока доза обикновено изглежда подобна, както при пациенти получаващи 50 mg дневна доза от каспофунгин. Делът на пациентите със сериозни нежелани реакции, свързани с лекарството или нежелани реакции, свързани с лекарството, водещи до преустановяване на приема на каспофунгин, е сравним в 2-те групи, получаващи лечение.

#### Педиатрични пациенти

Данни от 5 клинични проучвания, проведени при 171 педиатрични пациенти, предполагат, че общата честота на клинични нежелани реакции (26,3 %; 95 % CI -19,9, 33,6) не е по-висока от тази, съобщена при възрастни пациенти, лекувани с каспофунгин (43,1%; 95% CI -40,0, 46,2). Въпреки това, вероятно педиатричните пациенти имат различен профил на нежеланите реакции в сравнение с възрастните пациенти. Най-често съобщаваните клинични нежелани реакции, свързани с лекарството, при педиатрични пациенти, лекувани с каспофунгин, са пирексия (11,7 %), обрив (4,7 %) и главоболие (2,9 %).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Докладвани са следните нежелани реакции:

| <b>Системо-органен клас</b>                             | <b>Много чести (<math>\geq 1/10</math>)</b> | <b>Чести (<math>\geq 1/100</math> до <math>&lt; 1/10</math>)</b>                  |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>           |                                             | повишен брой еозинофили                                                           |
| <b>Нарушения на нервната система</b>                    |                                             | главоболие                                                                        |
| <b>Сърдечни нарушения</b>                               |                                             | тахикардия                                                                        |
| <b>Съдови нарушения</b>                                 |                                             | зачервяване, хипотония                                                            |
| <b>Хепатобилиарни нарушения</b>                         |                                             | повишени нива на чернодробни ензими (АСТ, АЛТ)                                    |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>           |                                             | обрив, сърбеж                                                                     |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b> | повишена температура                        | втрисане, болка в мястото на поставяне на катетъра                                |
| <b>Изследвания</b>                                      |                                             | понижен калий, хипомагнезиемия, повишена глюкоза, понижен фосфор и повишен фосфор |

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## 4.9 Предозиране

Съобщава се за неволно прилагане на каспофунгин до 400 mg на ден. Тези инциденти не са довели до клинично значими нежелани реакции. Каспофунгин не е диализируем.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антимикотици за системно приложение, АТС код: J02AX04

#### Механизъм на действие

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

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

#### Фармакодинамични ефекти

Каспофунгин притежава *in vitro* активност срещу видове от рода *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52] и *Aspergillus candidus* [N = 3]). Каспофунгин притежава и *in vitro* активност срещу видове от рода *Candida* (*Candida albicans* [N = 1 032], *Candida dubliniensis* [N = 100], *Candida glabrata* [N = 151], *Candida guilliermondii* [N = 67], *Candida kefyr* [N = 62], *Candida krusei* [N = 147], *Candida lipolytica* [N = 20], *Candida lusitanae* [N = 80], *Candida parapsilosis* [N = 215], *Candida rugosa* [N = 1] и *Candida tropicalis* [N = 258]), включително и срещу изолати с множествени транспортни устойчиви мутации, както и спрямо тези с вътрешна или придобита резистентност към флуконазол, амфотерицин В и 5-флуцитозин. Проведени са тестове за чувствителност съгласно променените методи на Института за клинични и лабораторни стандарти (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, известен преди като National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS] - метод M38-A2 (за род *Aspergillus*) и метод M27-A3 (за род *Candida*).

Изготвени са стандартизирани тестове за чувствителност към гъбички от EUCAST. Не са все още установени гранични стойности за каспофунгин от EUCAST поради значителни междулабораторни вариации в диапазона на MIC за каспофунгин. Вместо гранични стойности, изолати на *Candida*, които са чувствителни към анидулафунгин, както и микафунгин следва да се считат за чувствителни към каспофунгин. По същия начин, изолати на *C. parapsilosis*, интермедиерни към анидулафунгин и микафунгин, може да се считат за интермедиерни към каспофунгин.

#### Механизъм на резистентност

Открити са изолати на *Candida* с намалена чувствителност към каспофунгин при малък брой пациенти по време на лечение (MICs за каспофунгин >2 mg/L (4 до 30 пъти повишение на MIC) са съобщени при използване на стандартизирана техника за оценка на MIC, одобрена от CLSI). Установеният механизъм на резистентност е FKS1 и/или FKS2 (за *C. glabrata*) генни мутации. Тези случаи са свързани с лоши клинични резултати. Проучвано е развитието на резистентност *in vitro* към каспофунгин за род *Aspergillus*. При наличния ограничен клиничен опит е наблюдавана резистентност към каспофунгин при пациенти с инвазивна аспергилоза. Механизмът на резистентност не е установен. Честотата на резистентност към каспофунгин при различните клинични изолати от *Aspergillus* е рядка. Наблюдавана е резистентност към каспофунгин при *Candida*, обаче честотата може да се различава по видове или регион.

### Клинична ефикасност и безопасност

*Инвазивна кандидоза при възрастни пациенти:* Двеста тридесет и девет пациенти са включени в начално проучване за сравняване на каспофунгин и амфотерицин В за лечение на инвазивна кандидоза. Двадесет и четири пациенти са имали неутропения. Най-честите диагнози са били инфекции на кръвообращението (кандидемия) (77 %, n=186) и *Candida* перитонит (8%, n=19); пациенти с *Candida* ендокардит, остеомиелит или менингит са били изключени от това проучване. Каспофунгин е прилаган в доза 50 mg един път дневно след начална натоварваща доза от 70 mg, а амфотерицин В е прилаган в доза от 0,6 до 0,7 mg/kg/ден при пациенти без неутропения и 0,7 до 1,0 mg/kg/ден при пациенти с неутропения. Средната продължителност на интравенозната терапия е била 11,9 дни, с интервал от 1 до 28 дни. За положителен отговор към терапията са били необходими както преминаване на симптомите, така и микробиологично негативиране на *Candida* инфекцията. Двеста двадесет и четири пациенти са включени в основния анализ за ефикасност (MITT анализ) на отговора в края на проучваната интравенозна терапия; процентите на положителен отговор към лечението на инвазивната кандидоза са били сравними между каспофунгин (73 % [80/109]) и амфотерицин В (62% [71/115]) [процентна разлика 12,7 (95,6%, доверителен интервал - 0,7, 26,0)]. Сред пациентите с кандидемия, в основния анализ за ефикасност (MITT анализ), процентите с положителен отговор в края на проучваната интравенозна терапия са били сравними между каспофунгин (72 % [66/92]) и амфотерицин В (63% [59/94]) [процентна разлика 10,0 (95,0 % доверителен интервал -4,5, 24,5)]. Данните за пациентите с локализация на инфекцията извън кръвната циркулация са по-ограничени. Процентите на положителен отговор при неутропенични пациенти са били 7/14 (50 %) в групата на лечение с каспофунгин и 4/10 (40 %) в групата на лечение с амфотерицин В. Тези ограничени данни се потвърждават и от резултатите от проучването за емпирично лечение.

Във второ проучване пациенти с инвазивна кандидоза получават дневна доза каспофунгин от 50 mg дневно (след натоварваща доза от 70 mg на Ден 1) или каспофунгин от 150 mg дневно (вж. точка 4.8). В това клинично проучване дозата каспофунгин е прилагана в продължение на 2 часа (вместо рутинното 1-часово приложение). Проучването изключва пациенти със съмнение за *Candida* ендокардит, менингит, или остеомиелит. Тъй като това е изпитване за основна терапия, пациенти които са рефрактерни на предшестващо лечение с антигъбични агенти също са изключени. Броят на неутропеничните пациенти, включени в това клинично проучване, също е ограничен (8,0 %). Ефикасността е вторична крайна точка при това изпитване. Пациентите, отговорили на критериите за включване и получили една или повече дози от терапията с каспофунгин, която е обект на проучването, са включени в анализа за ефикасност. Процентът на общия благоприятен отговор в края на терапията с каспофунгин е подобен в двете лекувани групи: 72 % (73/102) и 78 % (74/95) за каспофунгин 50 mg и съответно 150 mg за групите, получаващи лечение (разлика 6.3 % [95 % CI -5.9, 18.4]).

*Инвазивна аспергилоза при възрастни пациенти:* шестдесет и девет възрастни пациенти (възраст от 18 до 80 години), с инвазивна аспергилоза са включени в открито, несравнително проучване за оценка на безопасността, толерантността и ефикасността на каспофунгин. Пациентите, включени в проучването, трябва да проявяват рефрактерност спрямо стандартната противогъбична терапия (изявяваща се в прогресиране на болестта или недостатъчно подобрене след провеждане на седемдневна противогъбична терапия) (84% от включените в проучването пациенти) или не понасят стандартната противогъбична терапия (16% от включените в проучването пациенти). Повечето пациенти имат някакво подлежащо заболяване (малигнено хематологично заболяване [N = 24], алогенна костномозъчна трансплантация или трансплантация на стволни клетки [N = 18], органна трансплантация [N = 8], солиден тумор [N = 3] или други заболявания [N = 10]). За диагностициране на инвазивната аспергилоза, както и за оценка на отговора към терапията (благоприятния отговор изисква наличие на клинично значимо рентгенографско подобрене, подтискане на белезите и симптомите) са използвани стриктни критерии, създадени по образец на Mycosis Study Group Criteria. Средната продължителност на лечението е 33,7 дни, като продължителността варира от 1 до 162 дни. Независима експертна група установява, че 41 % (26/63) от приелите поне една доза каспофунгин имат благоприятен отговор към терапията. От пациентите, получаващи лечение с каспофунгин повече от 7 дни, 50 % (26/52) са показали положителен терапевтичен отговор.

Процентите на благоприятен отговор към лечението при пациенти, които или са рефрактерни на лечение, или непонасящи предходни терапии, са 36 % (19/53) и 70 % (7/10), съответно. Въпреки че дозите на предхождащата противогъбична терапия при 5 пациенти, включени в проучването като рефрактерни на лечение, са били по-ниски от обичайно прилаганите при инвазивна аспергилоза, съотношението на благоприятен отговор към терапията при тези пациенти е сходно със съотношението при останалите рефрактерни на лечение пациенти (съответно 2/5 срещу 17/48). Процентът на отговор при пациентите с белодробни и извънбелодробни заболявания е съответно 47 % (21/45) и 28 % (5/18). Двама от осем от пациентите с извънбелодробно заболяване, при които има и категорично, вероятно или възможно усложнение от страна на ЦНС са с благоприятен отговор към проведеното лечение.

*Емпирично лечение при фебрилни възрастни пациенти с неутропения:* Общо 1 111 пациенти с постоянна температура и неутропения, са включени в клинично проучване и лекувани с каспофунгин 50 mg дневно, след натоварваща доза от 70 mg или с липозомен амфотерицин В 3,0 mg/kg/ден. Подходящите пациенти преди това са получавали химиотерапия за злокачествено заболяване или им е била направена трансплантация на хемопоетични стволови клетки, при налична неутропения ( $< 500 \text{ cells/mm}^3$  за 96 часа) и повишена температура ( $> 38,0^\circ\text{C}$ ), неповлияваща се от  $\geq 96$ -часова парентерална антибактериална терапия. Пациентите е трябвало да бъдат лекувани до 72 часа след овладяване на неутропенията при максимална продължителност на терапията 28 дни. Пациенти, обаче, с доказана гъбична инфекция е можело да бъдат лекувани и по-продължително време. Ако лекарството се е понасяло добре, но пациентът е продължавал да има повишена температура и клиничното състояние се е влошило след 5 дневно лечение, дозата на проучваното лекарство е можело да бъде увеличена на 70 mg каспофунгин дневно (13,3 % от лекуваните пациенти) или на 5,0 mg/kg дневно липозомален амфотерицин В (14,3% от лекуваните пациенти). В модифицирания *Intention-To-Treat* (MITT) основен анализ на ефикасността на цялостния благоприятен отговор са включени 1 095 пациенти; каспофунгин (33,9 %) е толкова ефективен, колкото и липозомният амфотерицин В (33,7 %) [% разлика 0,2 (95,2 % CI -5,6, 6,0)]. Отчитан е цялостен благоприятен отговор, когато е отговарял на всеки от 5 критерия: (1) успешно лечение на всички основни гъбични инфекции (каспофунгин 51,9 % [14/27], липозомен амфотерицин В 25,9 % [7/27]), (2) устойчивост спрямо гъбични инфекции по време на приложението на проучваното лекарство или 7 дни след приключване на лечението (каспофунгин 94,8 % [527/556], липозомален амфотерицин В 95,5 % [515/539]), (3) преживяемост 7 дни след приключване на терапията (каспофунгин 92,6 % [515/556], липозомален амфотерицин В 89,2 % [481/539]), (4) да не се налага прекъсване на терапията поради свързана с лекарството токсичност или липса на ефикасност (каспофунгин 89,7 % [499/556], липозомен амфотерицин В 85,5 % [461/539]), (5) преминаване на състоянието на повишена температура по време на периода с неутропения (каспофунгин 41,2 % [229/556], липозомен амфотерицин В 41,4 % [223/539]). Процентът на отговор към каспофунгин и липозомен амфотерицин В по отношение на инфекции причинени от *Aspergillus* е бил съответно 41,7 % (5/12) и 8,3 % (1/12), а по отношение на инфекции причинени от *Candida* съответно 66,7 % (8/12) и 41,7 % (5/12). При пациенти от групата, третирана с каспофунгин са наблюдавани инфекции причинени от рядко срещащи се причинители: видове *Trichosporon* (1), видове *Fusarium* (1), видове *Mucor* (1) и видове *Rhizopus* (1).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на каспофунгин са оценени при педиатрични пациенти на възраст 3 месеца до 17 години в две проспективни, многоцентрови клинични изпитвания. Дизайнът на проучването, диагностичните критерии и критериите за оценка на ефикасността са като при съответните проучвания при възрастни пациенти (вж. точка 5.1).

Първото проучване, при което са включени 82 пациенти на възраст 2 до 17 години, е рандомизирано, двойно-сляпо проучване за сравняване на каспофунгин ( $50 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$  един път дневно след натоварваща доза от  $70 \text{ mg/m}^2$  в Ден 1 [без да се надвишават  $70 \text{ mg}$  дневно]) с липозомен амфотерицин В ( $3 \text{ mg/kg i.v.}$  дневно) в съотношение на лечението 2:1 (56 на каспофунгин, 26 на липозомен амфотерицин В) като емпирично лечение при педиатрични пациенти с персистираща повишена температура и неутропения. Общата честота на успех,

според резултатите на МІТТ анализа, коригирани по рисковото разпределение, е следната: 46,6 % (26/56) за каспофунгин и 32,2 % (8/25) за липозомален амфотерицин В.

Второто проучване е проспективно, открито, несравнително проучване за оценка на безопасността и ефикасността на каспофунгин при педиатрични пациенти (на възраст 6 месеца до 17 години) с инвазивна кандидоза, езофагеална кандидоза и инвазивна аспергилоза (като спасяващо лечение). Включени са 49 пациенти получили каспофунгин 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. един път дневно след натоварваща доза от 70 mg/m<sup>2</sup> в ден 1 (без да се надвишава доза от 70 mg дневно), от които 48 са включени в МІТТ анализ. От тях, 37 са с инвазивна кандидоза, 10 с инвазивна аспергилоза и 1 пациент е с езофагеална кандидоза. Честотата на благоприятен отговор по показания в края на лечението с каспофунгин при МІТТ анализа е както следва: 81 % (30/37) с инвазивна кандидоза, 50 % (5/10) с инвазивна аспергилоза и 100 % (1/1) с езофагеална кандидоза.

В двойносляпо, рандомизирано (2:1), контролирано със сравнителен продукт проучване са оценени безопасността, толерантността и ефикасността на каспофунгин (2 mg/kg/ден интравенозна инфузия в продължение на 2 часа) спрямо амфотерицин В дезоксихолат (1 mg/kg/ден) при новородени и кърмачета на възраст под 3 месеца с (потвърдена чрез посевка) инвазивна кандидоза. Поради малкия брой участници, проучването е прекратено рано и само 51 пациенти са рандомизирани. Съотношението на пациентите с преживяемост без гъбички 2 седмици след лечението в групата, лекувана с каспофунгин (71,0 %) е подобно на това, наблюдавано в групата, лекувана с амфотерицин В дезоксихолат (68,8 %). Въз основа на това проучване не може да се направи препоръка за дозировката при новородени и кърмачета.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Разпределение

Каспофунгин е с висок процент на свързване с албумина. Несвързаната фракция на каспофунгин в плазмата варира от 3,5 % при здрави доброволци до 7,6 % при пациентите с инвазивна кандидоза. Разпределението на каспофунгин играе значителна роля за плазмената му фармакокинетика и представлява скоростноопределящ процес и в двете фази на елиминиране –  $\alpha$  и  $\beta$ . Разпределението в тъканите достига своя максимум 1,5 до 2 дни след приемането на дозата, когато 92 % от приетата доза е разпределена в тъканите. Изглежда, че само малка фракция от каспофунгин преминава в тъканите по-късно се връща обратно в плазмата като непроменено съединение. Следователно елиминирането на продукта започва при липса на равновесие в разпределението и е невъзможно да се направи истинска оценка за обема на разпределение на каспофунгин на настоящия етап.

### Биотрансформация

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

Проучванията *in vitro* показват, че каспофунгин не е инхибитор на цитохром Р – 450 ензимите – 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4. В клиничните проучвания каспофунгин не индуцира и не инхибира CYP3A4 метаболизма на други лекарствени продукти. Каспофунгин не представлява субстрат за действието на Р-гlikопротеин и е слаб субстрат за действието на цитохром Р450 ензимите.

### Елиминиране

Елиминирането на каспофунгин от плазмата става бавно, като клирънс е 10–12 ml/min. След едночасова интравенозна инфузия плазмената концентрация на каспофунгин намалява многофазово. Късатa  $\alpha$  фаза настъпва непосредствено след инфузията и се последва от  $\beta$  фаза с време на полуелиминиране от 9 до 11 часа. Има и допълнителна  $\gamma$  фаза с време на

полуелиминирани 45 часа. В сравнение с екскрецията и биотрансформацията, разпределението е доминиращият механизъм, оказващ влияние върху плазмения клирънс.

За 27 дни, приблизително 75 % от маркирания с радиоактивен изотоп препарат се отделя от организма: 41 % в урината и 34 % в изпражненията. В първите 30 часа след приемането на каспофунгин се наблюдават ниски нива на екскреция и биотрансформация. Екскрецията е бавна и крайното време на полуелиминирани на маркирания с радиоактивен изотоп препарат е 12 до 15 дни. Малко количество каспофунгин се екскретира непроменен в урината (приблизително 1,4 % от дозата).

Каспофунгин се характеризира с умерена, нелинейна фармакокинетика с увеличаване на акумулацията при повишаване на дозата. Дозозависимо е и времето за достигане на стационарно състояние при многократен режим на прилагане.

#### Специални популации

Възрастните пациенти с бъбречно увреждане, с леко чернодробно увреждане, жените и пациентите в старческа възраст са изложени на повишена експозиция с каспофунгин. В повечето случаи повишението е в умерена степен и не е достатъчно основание за коригиране на дозата. При възрастни пациенти с умерено чернодробно увреждане или повишено тегло може да е необходимо коригиране на дозата (вж. по-долу).

Тегло: В популационни фармакокинетични анализи, проведени при възрастни пациенти с кандидоза, е установено, че телесната маса оказва влияние върху фармакокинетиката на каспофунгин. Плазмената концентрация намалява с увеличаване на теглото. Средната експозиция при възрастен пациент, тежащ 80 kg се очаква да бъде с около 23 % по-ниска, отколкото при възрастен пациент с тегло 60 kg (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане: При възрастни пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане AUC се увеличава съответно с 20 % и 75 %. Няма клиничен опит при възрастни пациенти с тежко чернодробно увреждане и при педиатрични пациенти с различна степен на чернодробно увреждане. В проучване с многократен режим на прилагане се установява, че намаляването на дозата до дневна доза от 35 mg, при възрастни пациенти с умерено чернодробно увреждане води до подобна AUC като тази, наблюдавана при възрастни пациенти с нормална чернодробна функция и стандартно дозиране (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане: В клинично проучване за единична 70 mg доза, фармакокинетиката на каспофунгин е сходна при възрастни доброволци с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 50 до 80 ml/min) и при контролната популация. При умерено (креатининов клирънс 31 до 49 ml/min), напреднало (креатининов клирънс 5 до 30 ml/min) бъбречно увреждане и терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 10 ml/min и диализна зависимост), след приемането на единична доза се наблюдава умерено повишаване на плазмената концентрация на каспофунгин (диапазон: 30 до 49 % за AUC). При средно тежка и напреднала бъбречна недостатъчност при възрастни пациенти с инвазивна кандидоза, езофагеална кандидоза или инвазивна аспергилоза, приемащи няколко пъти дневно каспофунгин 50 mg, не се наблюдава значим ефект върху плазмените концентрации на каспофунгин. Не е необходимо адаптиране на дозите при бъбречно увреждане. Каспофунгин не се диализира, поради което след хемодиализа не е необходимо прилагането на допълнителна доза.

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

Старческа възраст: Наблюдавано е умерено увеличаване на AUC (28 %) и  $C_{24h}$  (32 %) при пациенти от мъжки пол в старческа възраст, в сравнение с млади пациенти от мъжки пол. При пациенти, които са били подложени на емпирично лечение или които имат инвазивна кандидоза, подобен умерен ефект според възрастта е наблюдаван при по-възрастните спрямо по-младите пациенти.

Раса: Фармакокинетични данни показват, че няма клинично значими разлики във фармакокинетиката на каспофунгин при хора от различните раси: бели, чернокожи, испаноговорящи и метиси.

Педиатрични пациенти:

При юноши (възраст 12 до 17 години) получаващи каспофунгин в доза 50 mg/m<sup>2</sup> дневно (максимум 70 mg дневно), плазмената AUC<sub>0-24hr</sub> за каспофунгин е като цяло сравнима с тази при възрастни получаващи 50 mg каспофунгин дневно. Всички подрастващи получават дози > 50 mg дневно, а на практика 6 от 8 получават максималната доза от 70 mg/ден. Плазмените концентрации на каспофунгин при тези юноши са намалени спрямо възрастните получаващи 70 mg дневно, дозата прилагана най-често на юноши.

При деца (възраст 2 до 11 години) получаващи каспофунгин 50 mg/m<sup>2</sup> дневно (максимална доза от 70 mg дневно), плазмените AUC<sub>0-24hr</sub> за каспофунгин след многократно дозиране са сравними с наблюдаваните при възрастни, получаващи каспофунгин 50 mg/ден.

При малки деца (възраст 12 до 23 месеца) получаващи каспофунгин 50 mg/m<sup>2</sup> дневно (максимум 70 mg дневно), плазмената AUC<sub>0-24hr</sub> за каспофунгин след многократно дозиране е сравнима с наблюдаваната при възрастни получавали каспофунгин 50 mg дневно и на тази при по-големи деца (възраст 2 до 11 години) получавали 50 mg/m<sup>2</sup> дневна доза.

Общо, наличните данни за фармакокинетика, ефикасност и безопасност са ограничени за пациенти на възраст 3 до 10 месеца. Фармакокинетичните данни от едно 10-месечно дете получило 50 mg/m<sup>2</sup> дневна доза показват, че AUC<sub>0-24hr</sub> в същите граници като наблюдаваната при по-големи деца и възрастни при доза съответно 50 mg/m<sup>2</sup> и 50 mg, докато при едно дете на възраст 6 месеца получавало доза от 50 mg/m<sup>2</sup> AUC<sub>0-24hr</sub> е донякъде по-висока.

При новородени и кърмачета (< 3 месеца) получаващи каспофунгин в доза 25 mg/m<sup>2</sup> дневно (съответстваща на средна дневна доза от 2,1 mg/kg), пиковите концентрации (C<sub>1 hr</sub>) на каспофунгин и най-ниските концентрации (C<sub>24 hr</sub>) на каспофунгин след многократно дозиране са сравними с наблюдаваните при възрастни получавали доза каспофунгин 50 mg дневно. В ден 1, C<sub>1 hr</sub> е сравнима, а C<sub>24 hr</sub> леко повишена (36 %) при тези новородени и кърмачета в сравнение с възрастните. В същото време се наблюдава вариабилност в C<sub>1 hr</sub> (ден 4 геометрична средна 11,73 µg/ml, диапазон 2,63 до 22,05 µg/ml) и C<sub>24 hr</sub> (ден 4 геометрична средна 3,55 µg/ml, диапазон 0,13 до 7,17 µg/ml). Измервания на AUC<sub>0-24hr</sub> в това проучване не са правени поради недостатъчните плазмени проби. За отбелязване е, че ефикасността и безопасността на каспофунгин не са адекватно проучени в проспективни клинични изпитвания с новородени и кърмачета на възраст под 3 месеца.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове и маймуни, при използването на дози до 7–8 mg/kg поставени интравенозно са показали наличие на реакции на мястото на инжектирането и при плъхове, и при маймуни, белези за освобождаване на хистамин при плъхове и данни за директно увреждане на черния дроб при маймуни. Проучвания за токсичното действие върху развитието на плъхове показват, че в дози от 5 mg/kg каспофунгин причинява намаляване на теглото на плода и увеличение на случаите на непълна осификация на прешлени, гръдна кост и череп, което се съчетава със странични ефекти и от страна на майчиния организъм – признаци за освобождаване на хистамин при бременни плъхове. Съобщава се и за увеличаване на случаите на развитие на шийни ребра. В *in vitro* анализи за потенциална генотоксичност, както и в *in vivo* извършени хромозомни тестове на миши костен мозък не се установява генотоксичност на каспофунгин. Не са провеждани дългосрочни проучвания върху животни за оценка на потенциалната канцерогенност. Проучвания при мъжки и женски плъхове с каспофунгин до 5 mg/kg/дневно не показват ефекти върху фертилитета.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Захароза  
Манитол  
Янтарна киселина  
Натриев хидроксид (за коригиране на pH)

### **6.2 Несъвместимости**

Да не се смесва с разредители, съдържащи глюкоза, тъй като Каспофунгин Accord не е стабилен в разредители съдържащи глюкоза. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти поради липса на проучвания за съвместимост.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

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

Разреденият за прилагане на пациенти инфузионен разтвор: трябва да бъде използван незабавно. Данните за стабилност показват, че продуктът може да се използва в продължение на 24 часа при съхранение до 25°C или в продължение на 48 часа, когато интравенозният инфузионен сак (стъклената банка) се съхранява в хладилник (от 2 до 8°C), а разтворът е приготвен с 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) или 2,25 mg/ml (0,225 %) инфузионен разтвор на натриев хлорид или разтвор на Рингер лактат.

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

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Неотворен флакон – да се съхранява в хладилник (2 - 8°C).

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

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Каспофунгин Accord 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Прозрачен флакон 10 ml от стъкло тип I ml, със запушалка от бромобутилова гума и червена алуминиева обкатка, с прозрачно пластмасово отчупващо се капаче.

Каспофунгин Accord 70 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Прозрачен флакон 10 ml от стъкло тип I ml, със запушалка от бромобутилова гума и оранжева алуминиева обкатка, с прозрачно пластмасово отчупващо се капаче.

Доставя се в опаковки по 1 флакон.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

### Разтваряне на Каспофунгин Accord

ДА НЕ СЕ ИЗПОЛЗВАТ РАЗРЕДИТЕЛИ, СЪДЪРЖАЩИ ГЛЮКОЗА, тъй като Каспофунгин Accord не е стабилен в разтворители съдържащи глюкоза. ДА НЕ СЕ СМЕСВА ИЛИ ИНФУЗИРА КАСПОФУНГИН ACCORD С КАКВИТО И ДА Е ДРУГИ ЛЕКАРСТВА, тъй като няма данни за съвместимостта между Каспофунгин Accord и други интравенозно прилагани вещества, добавки или лекарствени продукти. Огледайте разтвора за помътняване или промяна в цвета.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ (Каспофунгин Accord 50 mg)**

#### **Стъпка 1. Разтваряне на обикновен флакон.**

За да разтворите прахообразното вещество, поставете флакона на стайна температура и като спазвате правилата за асептична работа, добавете 10,5 ml вода за инжекции. Концентрацията на така приготвения във флакона разтвор ще бъде 5,2 mg/ml.

Този бял до почти бял компактен, лиофилизиран прах се разтваря напълно. Смесете внимателно, до получаването на бистър разтвор. Готовият разтвор следва да се огледа за видими частици или промяна в цвета. Така полученият разтвор може да се съхранява до 24 часа при или под 25°C.

#### **Стъпка 2. Прибавяне на разтворения Каспофунгин Accord към инфузионния разтвор на пациента.**

Разредителите, които се използват за приготвяне на крайния разтвор за инфузия са: трябва да се използва натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или разтвор на Рингер лактат. Инфузионният разтвор се приготвя, като спазвайки правилата за асептична работа прибавяте необходимото количество от разтворения концентрат (както е показано на таблицата по – долу) към 250 ml сак или банка. При необходимост за дневните дози от 50 mg или 35 mg може да се използва инфузия с намален обем от 100 ml. Разтворът да не се прилага, ако е мътен или има утайка.

### **ПОДГОТОВКА НА РАЗТВОРА ЗА ИНФУЗИЯ ПРИ ВЪЗРАСТНИ**

| ДОЗА *                                                                                       | Обем на разтворения Каспофунгин Accord за прехвърляне в инфузионния сак или банка | Стандартна подготовка (разтвореният Каспофунгин Accord се прибавя към 250 ml) крайна концентрация | Намален обем на инфузията (разтвореният Каспофунгин Accord се прибавя към 100 ml) крайна концентрация |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 50 mg                                                                                        | 10 ml                                                                             | 0,20 mg/ml                                                                                        | -                                                                                                     |
| 50 mg при по-малък обем на разтвора                                                          | 10 ml                                                                             | -                                                                                                 | 0,47 mg/ml                                                                                            |
| 35 mg при умерено чернодробно увреждане (от един 50 mg флакон)                               | 7 ml                                                                              | 0,14 mg/ml                                                                                        | -                                                                                                     |
| 35 mg при умерено чернодробно увреждане (от един 50 mg флакон) при по-малък обем на разтвора | 7 ml                                                                              | -                                                                                                 | 0,34 mg/ml                                                                                            |

\* Трябва да се използват по 10,5 ml за разтваряне на всеки флакон

## ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ (Каспофунгин Accord 70 mg)

### Стъпка 1. Разтваряне на обикновен флакон.

За да разтворите прахообразното вещество, поставете флакона на стайна температура и като спазвате правилата за асептична работа, добавете 10,5 ml вода за инжекции. Концентрацията на така приготвения във флакона разтвор ще бъде 7,2 mg/ml.

Този бял до почти бял компактен, лиофилизиран прах се разтваря напълно. Смесете внимателно до получаването на бистър разтвор. Готовият разтвор следва да се огледа за видими частици или промяна в цвета. Така полученият разтвор може да се съхранява до 24 часа при или под 25°C.

### Стъпка 2. Прибавяне на разтворения Каспофунгин Accord към инфузионния разтвор на пациента.

Разредителите, които се използват за приготвяне на крайния разтвор за инфузия са: натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или разтвор на Рингер лактат. Инфузионният разтвор се приготвя, като спазвайки правилата за асептична работа прибавяте необходимото количество от разтворения концентрат (както е показано на таблицата по-долу) към 250 ml сак или банка. При необходимост за дневните дози от 50 mg или 35 mg може да се използва инфузия с намален обем от 100 ml. Разтворът да не се прилага, ако е мътен или има утайка.

## ПОДГОТОВКА НА РАЗТВОРА ЗА ИНФУЗИЯ ПРИ ВЪЗРАСТНИ

| ДОЗА*                                                             | Обем на разтворения Каспофунгин Accord за прехвърляне в инфузионния сак или банка | Стандартна подготовка (разтвореният Каспофунгин Accord се прибавя към 250 ml) крайна концентрация | Намален обем на инфузията (разтвореният Каспофунгин Accord се прибавя към 100 ml) крайна концентрация |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 70 mg                                                             | 10 ml                                                                             | 0,28 mg/ml                                                                                        | Не се препоръчва                                                                                      |
| 70 mg (от два флакона по 50 mg)**                                 | 14 ml                                                                             | 0,28 mg/ml                                                                                        | Не се препоръчва                                                                                      |
| 35 mg при умерено чернодробно увреждане (от един флакон по 70 mg) | 5 ml                                                                              | 0,14 mg/ml                                                                                        | 0,34 mg/ml                                                                                            |

\* Трябва да се използват по 10,5 ml за разтваряне на всеки флакон.

\*\* Ако не е наличен флакон по 70 mg, дозата от 70 mg може да се приготви от два флакона по 50 mg.

## ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ПЕДИАТРИЧНИ ПАЦИЕНТИ (Каспофунгин Accord 50 mg)

Изчисляване на телесната повърхност (BSA) за дозиране при педиатрични пациенти

Преди приготвянето на инфузията, изчислете телесната повърхност (BSA) на пациента като използвате следната формула: (Формула на Mosteller)

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

**Приготвяне на инфузия 70 mg/m<sup>2</sup> за педиатрични пациенти на възраст >3 месеца (използвайки флакон от 50 mg)**

1. Определете действителната натоварваща доза, която ще се прилага на педиатричния пациент като използвате BSA на пациента (изчислена по начина показан по-горе) и следното равенство:  
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Натоварваща доза}$   
Максималната натоварваща доза в ден 1 не трябва да надвишава 70 mg, независимо от изчислената за пациента доза.
2. Оставете извадения от хладилника флакон с Каспофунгин Accord да се темперира на стайна температура.
3. Като спазвате правилата за асептична работа, добавете 10,5 ml вода за инжекция.<sup>a</sup> Така приготвеният разтвор може да се съхранява до 24 часа при или под 25°C.<sup>b</sup> Така ще се получи крайна концентрация на каспофунгин във флакона 5,2 mg/ml.
4. Изтеглете от флакона количество лекарствен продукт равно на изчислената натоварваща доза (Стъпка 1). Като спазвате правилата за асептична работа, прехвърлете това количество (ml)<sup>c</sup> разтворен Каспофунгин Accord в инфузионен сак (или бутилка), съдържащ 250 ml 0,9 %, 0,45 % или 0,225 % инфузионен разтвор на натриев хлорид или инфузионен разтвор на Рингер лактат. Алтернативно количеството (ml)<sup>c</sup> разтворен Каспофунгин Accord може да се прибави към редуциран обем от 0,9 %, 0,45 % или 0,225 % инфузионен разтвор на натриев хлорид или инфузионен разтвор на Рингер лактат, като не трябва да надвишава крайна концентрация от 0,5 mg/ml. Този инфузионен разтвор трябва да се използва до 24 часа, ако се съхранява при или под 25°C или до 48 часа, ако се съхранява в хладилник при 2 до 8°C.

**Приготвяне на 50 mg/m<sup>2</sup> инфузия за педиатрични пациенти на възраст >3 месеца (с флакон от 50 mg)**

1. Определете действителната дневна поддържаща доза, която ще се прилага на педиатричния пациент, като използвате BSA (изчислена по начина, посочен по-горе) и следното равенство:  
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Дневна поддържаща доза}$   
Дневната поддържаща доза не трябва да надвишава 70 mg независимо от изчислената за пациента доза.
2. Оставете извадения от хладилника флакон с Каспофунгин Accord да се темперира на стайна температура.
3. Като спазвате правилата за асептична работа, добавете 10,5 ml вода за инжекция.<sup>a</sup> Така приготвеният разтвор може да се съхранява до 24 часа при или под 25°C.<sup>b</sup> Това ще даде крайна концентрация на каспофунгин във флакона 5,2 mg/ml.
4. Изтеглете от флакона количество лекарствен продукт равно на изчислената натоварваща доза (Стъпка 1). Като спазвате правилата за асептична работа, прехвърлете това количество (ml)<sup>c</sup> разтворен Каспофунгин Accord в инфузионен сак (или бутилка), съдържащ 250 ml 0,9 %, 0,45 % или 0,225 % инфузионен разтвор на натриев хлорид или инфузионен разтвор на Рингер лактат. Алтернативно количеството (ml)<sup>c</sup> разтворен Каспофунгин Accord може да се прибави към редуциран обем от 0,9 %, 0,45 % или 0,225 % инфузионен разтвор на натриев хлорид или инфузионен разтвор на Рингер лактат, като не трябва да надвишава крайна концентрация от 0,5 mg/ml. Този инфузионен разтвор трябва да се използва до 24 часа, ако се съхранява при или под 25°C или до 48 часа, ако се съхранява в хладилник при 2 до 8°C.

**Забележки по приготвянето:**

- a. Бялата до почти бяла компактна маса ще се разтвори напълно. Разклатете леко до получаване на бистър разтвор.
- b. Визуално проверете приготвения разтвор за частици или промяна в цвета по време на разтварянето и преди инфузия. Не използвайте разтвора, ако е мътен или с преципитати.

с. Каспофунгин Accord е приготвен така, че при изтегляне на 10 ml от флакона се осигурява пълната доза, обявена на флакона (50 mg).

### ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ПЕДИАТРИЧНИ ПАЦИЕНТИ (Каспофунгин Accord 70 mg)

#### Изчисляване на телесната повърхност (BSA) за дозиране при педиатрични пациенти

Преди приготвянето на инфузията, изчислете телесната повърхност (BSA) на пациента като използвате следната формула: (Формула на Mosteller)

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

#### Приготвяне на инфузия 70 mg/m<sup>2</sup> за педиатрични пациенти на възраст >3 месеца (с флакон от 70 mg)

1. Определете действителната натоварваща доза, която ще се прилага на педиатричния пациент като използвате BSA на пациента (изчислена по начина показан по-горе) и следното равенство:  
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Натоварваща доза}$   
Максималната натоварваща доза в ден 1 не трябва да надвишава 70 mg, независимо от изчислената за пациента доза.
2. Оставете извадения от хладилника флакон с Каспофунгин Accord да се темперира на стайна температура.
3. Като спазвате правилата за асептична работа, добавете 10,5 ml вода за инжекции.<sup>a</sup> Така приготвеният разтвор може да се съхранява до 24 часа при или под 25°C.<sup>b</sup> Това ще даде крайна концентрация на каспофунгин във флакона от 7,2 mg/ml.
4. Изтеглете от флакона количество лекарствен продукт равно на изчислената натоварваща доза (Стъпка 1). Като спазвате правилата за асептична работа, прехвърлете това количество (ml)<sup>c</sup> разтворен Каспофунгин Accord в инфузионен сак (или бутилка), съдържащ 250 ml 0,9 %, 0,45 % или 0,225 % инфузионен разтвор на натриев хлорид или инфузионен разтвор на Рингер лактат. Алтернативно количеството (ml)<sup>c</sup> разтворен Каспофунгин Accord може да се прибави към редуциран обем от 0,9 %, 0,45 % или 0,225 % инфузионен разтвор на натриев хлорид или инфузионен разтвор на Рингер лактат, като не трябва да надвишава крайна концентрация от 0,5 mg/ml. Този инфузионен разтвор трябва да се използва до 24 часа, ако се съхранява при или под 25°C или до 48 часа, ако се съхранява в хладилник при 2 до 8°C.

#### Приготвяне на 50 mg/m<sup>2</sup> инфузия за педиатрични пациенти на възраст >3 месеца (с флакон от 70 mg)

1. Определете действителната дневна поддържаща доза, която ще се прилага на педиатричния пациент, като използвате BSA (изчислена по начина, посочен по-горе) и следното равенство:  
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Дневна поддържаща доза}$   
Дневната поддържаща доза не трябва да надвишава 70 mg независимо от изчислената за пациента доза.
2. Оставете извадения от хладилника флакон с Каспофунгин Accord да се темперира на стайна температура.
3. Като спазвате правилата за асептична работа, добавете 10,5 ml вода за инжекции.<sup>a</sup> Така приготвеният разтвор може да се съхранява до 24 часа при или под 25°C.<sup>b</sup> Това ще даде крайна концентрация на каспофунгин във флакона от 5,2 mg/ml.
4. Изтеглете от флакона количество лекарствен продукт равно на изчислената натоварваща доза (Стъпка 1). Като спазвате правилата за асептична работа, прехвърлете това количество (ml)<sup>c</sup> разтворен Каспофунгин Accord в инфузионен сак (или бутилка), съдържащ 250 ml 0,9 %, 0,45 % или 0,225 % инфузионен разтвор на натриев хлорид или инфузионен разтвор на Рингер лактат. Алтернативно количеството (ml)<sup>c</sup> разтворен Каспофунгин Accord може да се прибави към редуциран обем от 0,9 %, 0,45 % или 0,225 % инфузионен разтвор на натриев хлорид или инфузионен разтвор на Рингер

лактат, като не трябва да надвишава крайна концентрация от 0,5 mg/ml. Този инфузионен разтвор трябва да се използва до 24 часа, ако се съхранява при или под 25°C или до 48 часа, ако се съхранява в хладилник при 2 до 8°C.

**Бележки по приготвянето:**

- a. Бялата до почти бяла компактна маса ще се разтвори напълно. Разклатете леко до получаване на бистър разтвор.
- b. Визуално проверете приготвения разтвор за частици или промяна в цвета по време на разтварянето и преди инфузия. Не използвайте разтвора, ако е мътен или с преципитати.
- c. Каспофунгин Accord е приготвен така, че при изтегляне на 10 ml от флакона се осигурява пълната доза, обявена на флакона (70 mg).

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Испания

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

50 mg: EU/1/15/1081/001  
70 mg: EU/1/15/1081/002

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

Дата на първо разрешаване: 11 февруари 2016

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

### Име и адрес на производителите отговорни за освобождаването на партиди

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF  
Обединено Кралство

Xellia Pharmaceuticals ApS  
Dalslandsgade 11, København S,  
2300, Дания

Отпечатаната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Каспофунгин Каспофунгин Accord 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
каспофунгин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа: 50 mg каспофунгин (като ацетат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: захароза, манитол, янтарна киселина и натриева основа.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор.  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Испания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1081/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ  
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Каспофунгин Accord 50 mg прах за концентрат  
каспофунгин  
i.v. приложение

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Каспофунгин Accord 70 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
каспофунгин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа: 70 mg каспофунгин (като ацетат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: захароза, манитол, янтарна киселина и натриева основа.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор.  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Испания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1081/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ  
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Каспофунгин Accord 70 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
каспофунгин  
i.v. приложение

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**Б. ЛИСТОВКА**

**Листовка: информация за потребителя**  
**Каспофунгин Accord 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор**  
**Каспофунгин Accord 70 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор**  
каспофунгин (caspofungin)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди това лекарство да бъде приложено на Вас или Вашето дете, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Каспофунгин Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви приложат Каспофунгин Accord
3. Как да използвате Каспофунгин Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Каспофунгин Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**1. Какво представлява Каспофунгин Accord и за какво се използва**

**Какво представлява Каспофунгин Accord**

Каспофунгин Accord съдържа лекарство, наречено каспофунгин. То принадлежи към група лекарства, наречени противогъбични.

**За какво се използва Каспофунгин Accord**

Каспофунгин Accord се използва за лечение на следните инфекции при деца, юноши и възрастни:

- тежки гъбични инфекции на Вашите тъкани или органи (наричани "инвазивни кандидози"). Тази инфекция се причинява от гъбични (дрождеви) клетки, наречени Candida.  
Хората, които могат да придобият такъв тип инфекция, са тези, които наскоро са оперирани или чиято имунна система е слаба. Повишена температура и втрисане, които не се повлияват от антибиотично лечение са най-честите признаци на такъв тип инфекция.
- гъбични инфекции на носа, носните синуси или белите дробове (наречени "инвазивна аспергилоза"), ако другите противогъбични терапии не са подействали или са причинили нежелани лекарствени реакции. Тази инфекция се причинява от плесен, наречена Aspergillus.  
Хората, които могат да придобият такъв тип инфекции, са тези, които провеждат химиотерапия, които са имали трансплантация и хора със слаба имунна система.
- подозирана гъбична инфекция, ако имате повишена температура и понижен брой на бели кръвни клетки, които не се подобряват от лечение с антибиотици. Хора, при които има риск от развитие на гъбична инфекция, са тези, които наскоро са оперирани или чиято имунна ситема е слаба.

**Как действа Каспофунгин Accord**

Каспофунгин Accord прави гъбичните клетки чупливи и спира нормалния растеж на гъбичките. Това спира разпространението на инфекцията и дава шанс на естествените защитни сили на тялото изцяло да се преборят с инфекцията.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да Ви приложат Каспофунгин Accord**

### **Не използвайте Каспофунгин Accord**

- ако сте алергични към каспофунгин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, преди да Ви приложат Вашето лекарство.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, преди да Ви приложат Каспофунгин Accord, ако:

- сте алергични към някои други лекарства
- някога сте имали чернодробни проблеми – може да се нуждаете от различна доза от това лекарство
- вече приемате циклоспорин (използван за предотвратяване отхвърлянето на присаден орган или за потискане на имунната Ви система) – тъй като лекарят Ви може да Ви направи допълнителни кръвни изследвания по време на лечението.
- ако сте имали някакви други здравословни проблеми

Ако някое от по-горе изброените се отнася за Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, преди да Ви приложат Каспофунгин Accord.

Каспофунгин Accord може да причини също сериозни кожни нежелани реакции, като синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза (ТЕН).

### **Други лекарства и Каспофунгин Accord**

Информирайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, получавани без рецепта, включително билкови лекарства. Това се налага, тъй като Каспофунгин Accord може да повлияе начина на действие на някои други лекарства. Също така някои други лекарства може да повлияят начина на действие на Каспофунгин Accord.

Говорете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- циклоспорин или такролимус (използвани за предотвратяване отхвърлянето на присаден орган или потискане на имунната Ви система), тъй като лекарят Ви може да Ви направи допълнителни кръвни изследвания по време на лечението.
- някои лекарства за лечение на ХИВ-инфекции като ефавиренц или невирапин
- фенитоин и карбамазепин (използвани за лечение на припадъци)
- дексаметазон (стероид)
- рифампицин (антибиотик).

Ако някои от изброените по-горе се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт преди да Ви приложат Каспофунгин Accord.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

- Не са провеждани проучвания за действието на Каспофунгин Accord при бременни жени. Лекарственият продукт трябва да се използва при бременност само ако потенциалната полза надвишава потенциалния риск за нероденото бебе.
- Жени, на които е приложен Каспофунгин Accord, не трябва да кърмят.

## **Шофиране и работа с машини**

Няма данни относно влиянието на Каспофунгин Accord върху способността за шофиране и работа с машини.

### **3. Как да използвате Каспофунгин Accord**

Каспофунгин Accord винаги трябва да се приготвя и прилага от медицински специалист.

Ще Ви се приложи Каспофунгин Accord:

- веднъж всеки ден
- чрез бавно инжектиране във вената (интравенозна инфузия)
- за около 1 час.

Вашият лекар ще определи продължителността на лечението и каква доза Каспофунгин Accord трябва да Ви се прилага всеки ден. Вашият лекар ще проследява как Ви действа лекарството. Ако Вашето тегло превишава 80 kg, може да се нуждаете от различна доза.

#### **Деца и юноши**

Дозата за деца и юноши може да се различава от дозата за възрастни.

#### **Ако са Ви приложили повече от необходимата доза Каспофунгин Accord**

Вашият лекар ще реши от каква доза Каспофунгин Accord се нуждаете и за какъв период от време ще Ви се прилага всеки ден. Ако се притеснявате, че получавате по – висока доза Каспофунгин Accord, незабавно говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако имате допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, говорете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Незабавно говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от следните нежелани реакции – може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:**

- обрив, сърбеж, усещане за затопляне, подуване на лицето, устните или гърлото, или затруднено дишане – може би имате хистаминова реакция към лекарството.
- затруднено дишане с хрипове или влошаващ се обрив – може би имате алергична реакция към лекарството.
- кашлица, сериозни затруднения в дишането – ако сте възрастен и имате инвазивна аспергилоза, може да развиете сериозни дихателни проблеми, които могат да доведат до дихателна недостатъчност.
- обрив, лющене на кожата, рани по лигавиците, копривна треска, големи участъци лющеща се кожа.

Както при всеки лекарствен продукт по лекарско предписание, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни. За повече информация се обърнете към Вашия лекар.

Други нежелани реакции при възрастни включват:

#### **Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):**

- Понижение на хемоглобина (понижение на веществото, пренасящо кислород в кръвта), понижение на белите кръвни клетки
- Понижение на албумина (тип протеин) в кръвта Ви, намален калий или ниски нива на калий в кръвта

- Главоболие
- Възпаление на вена
- Задух
- Диария, гадене или повръщане
- Промени в някои лабораторни кръвни изследвания (включително повишени стойности на някои чернодробни изследвания)
- Сърбеж, обрив, зачервяване на кожата или прекомерно изпотяване
- Болка в ставите
- Втрисане, повишена температура
- Сърбеж на мястото на инжектиране.

**Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):**

- Промяна в някои лабораторни кръвни изследвания (включително нарушение на кръвосъсирването, тромбоцитите, червените кръвни клетки и белите кръвни клетки)
- Загуба на апетит, повишено количество на телесните течности, нарушение на солевия баланс в организма, високи стойности на кръвната захар, ниски стойности на калций в кръвта, повишени стойности на калций в кръвта, ниски стойности на магнезий в кръвта, повишена киселинност на кръвта
- Дезориентация, нервност, безсъние
- Чувство на замаяност, понижени усещане или чувствителност (особено по кожата), треперене, сънливост, промяна на вкуса, мравучкане или изтръпване
- Замъглено зрение, повишено слъзоотделяне, подуване на клепача, пожълтяване на бялата част на окото
- Усещане за бърз или неравномерен сърдечен пулс, ускорен сърдечен пулс, неравномерен сърдечен пулс, нарушен сърдечен ритъм, сърдечна недостатъчност
- Зачервяване, топли вълни, високо кръвно налягане, ниско кръвно налягане, зачервяване по хода на вена, която е извънредно болезнена при докосване
- Стягане на група мускули в областта на въздухоносните пътища, което води до хрипове или кашлица, учестено дишане, недостиг на въздух, който Ви буди от сън, недостиг на кислород в кръвта, необичайни звуци при дишане, хриптящи звуци в белите дробове, хрипове, запушен нос, кашлица, болка в гърлото
- Коремна болка, болка в горната част на корема, раздуване, запек, трудно преглъщане, сухота в устата, нарушено храносмилане, отделяне на газове, стомашен дискомфорт, подуване дължащо се на събиране на течност в корема
- Понижено отделяне на жлъчна течност, увеличен черен дроб, пожълтяване на кожата и/или бялото на очите, увреждане на черния дроб, причинено от лекарство или химично вещество, чернодробно нарушение
- Променена кожна тъкан, генерализиран сърбеж, копривна треска, разнообразен по вид обрив, променена кожа, червени, често сърбящи, петна по крайниците и понякога по лицето, и по останалата част на тялото
- Болка в гърба, болка в ръката или крака, болка в костите, мускулна болка, мускулна слабост
- Отпадане на бъбречната функция, внезапно отпадане на бъбречната функция
- Болка на мястото на катетъра, оплаквания на мястото на инжектиране (зачервяване, твърда бучка, болка, подуване, възпаление, обрив, копривна треска, изтичане на течност от катетъра в тъканта), възпаление на вената на мястото на инжектиране,
- Повишено кръвно налягане и промяна в някои кръвни изследвания (включително бъбречни електролити и изследвания за съсирване на кръвта), повишени нива на лекарствата, които взимате и са довели до отслабване на имунната система
- Дискомфорт в областта на гръдния кош, болка в гръдния кош, усещане за промяна температурата на тялото, общо неразположение, генерализирана болка, подуване на лицето, подуване на глезените, ръцете или стъпалата, подуване, болезненост, умора.

## Нежелани реакции при деца и юноши

**Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):**

- Повишена температура

**Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):**

- Главоболие
- Бърза сърдечна дейност
- Зачервяване, ниско кръвно налягане
- Промени в някои лабораторни кръвни изследвания (повишени стойности на някои чернодробни показатели)
- Сърбеж, обрив
- Болка на мястото на катетъра
- Втрисане
- Промени в някои лабораторни кръвни изследвания.

## Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Каспофунгин Accord

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

След като веднъж е приготвен, Каспофунгин Accord трябва да се използва незабавно. Това се налага, защото не съдържа съставки спиращи развитието на бактерии. Само добре обучен медицински специалист, който е прочел пълните инструкции трябва да приготвя това лекарство. (моля, вижте по-долу “Инструкции за разтваряне и разреждане на Каспофунгин Accord”).

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Каспофунгин Accord

- Активното вещество е каспофунгин. Всеки флакон Каспофунгин Accord съдържа 50 mg или 70 mg каспофунгин (като ацетат).
- Другите съставки са: захароза, манитол, янтарна киселина и натриева основа (моля вижте точка 2 Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Каспофунгин Accord).

### Как изглежда Каспофунгин Accord и какво съдържа опаковката

Каспофунгин Accord прах за концентрат за инфузионен разтвор е бял до почти бял прах.

Всяка опаковка съдържа един флакон с прах.

**Притежател на разрешението за употреба и производител**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Испания

**Производител**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow, Middlesex, HA1 4HF  
Обединено Кралство

Xellia Pharmaceuticals ApS  
Dalslandsgade 11, København S,  
2300, Дания

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

---

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

Инструкции за разтваряне и разреждане на Каспофунгин Accord:

#### **Разтваряне на Каспофунгин Accord**

ДА НЕ СЕ ИЗПОЛЗВАТ РАЗРЕДИТЕЛИ, СЪДЪРЖАЩИ ГЛЮКОЗА, тъй като КАСПОФУНГИН ACCORD не е стабилен в разтворители съдържащи глюкоза. ДА НЕ СЕ СМЕСВА ИЛИ ИНФУЗИРА Каспофунгин Accord С КАКВИТО И ДА Е ДРУГИ ЛЕКАРСТВА, тъй като няма данни за съвместимостта между Каспофунгин Accord и други интравенозно прилагани вещества, добавки или лекарствени продукти. Огледайте разтвора за помътняване или промяна в цвета.

#### **ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ (Каспофунгин Accord 50 mg)**

##### **Стъпка 1. Разтваряне на обикновен флакон.**

За да разтворите прахообразното вещество, поставете флакона на стайна температура и като спазвате правилата за асептична работа, добавете 10,5 ml вода за инжекции. Концентрацията на така приготвения във флакона разтвор ще бъде 5,2 mg/ml.

Този бял до почти бял компактен, лиофилизиран прах се разтваря напълно. Смесете внимателно до получаването на бистър разтвор. Готовият разтвор следва да се огледа за видими частици или промяна в цвета. Така полученият разтвор може да се съхранява до 24 часа при или под 25°C.

##### **Стъпка 2. Прибавяне на разтворения Каспофунгин Accord към инфузионния разтвор на пациента.**

Разредителите, които се използват за приготвяне на крайния разтвор за инфузия са: трябва да се използва натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или разтвор на Рингер лактат. Инфузионният разтвор се приготвя, като спазвайки правилата за асептична работа прибавяте необходимото количество от разтворения концентрат (както е показано на таблицата по – долу) към 250 ml сак или банка. При необходимост, за дневните дози от 50 mg или 35 mg може да се използва инфузия с намален обем от 100 ml. Разтворът да не се прилага, ако е мътен или има утайка.

#### **ПОДГОТОВКА НА РАЗТВОРА ЗА ИНФУЗИЯ ПРИ ВЪЗРАСТНИ**

| <b>ДОЗА*</b>                                                                                 | <b>Обем на разтворения Каспофунгин Accord за прехвърляне в инфузионния сак или банка</b> | <b>Стандартна подготовка (разтвореният Каспофунгин Accord се прибавя към 250 ml) крайна концентрация</b> | <b>Намален обем на инфузията (разтворения Каспофунгин Accord се прибавя към 100 ml) крайна концентрация</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 50 mg                                                                                        | 10 ml                                                                                    | 0,20 mg/ml                                                                                               | -                                                                                                           |
| 50 mg при по-малък обем на разтвора                                                          | 10 ml                                                                                    | -                                                                                                        | 0,47 mg/ml                                                                                                  |
| 35 mg при умерено чернодробно увреждане (от един 50 mg флакон)                               | 7 ml                                                                                     | 0,14 mg/ml                                                                                               | -                                                                                                           |
| 35 mg при умерено чернодробно увреждане (от един 50 mg флакон) при по-малък обем на разтвора | 7 ml                                                                                     | -                                                                                                        | 0,34 mg/ml                                                                                                  |

\* Трябва да се използват по 10,5 ml за разтваряне на всеки флакон

## ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ (Каспофунгин Accord 70 mg)

### Стъпка 1. Разтваряне на обикновен флакон.

За да разтворите прахообразното вещество, поставете флакона на стайна температура и като спазвате правилата за асептична работа, добавете 10,5 ml вода за инжекции. Концентрацията на така приготвения във флакона разтвор ще бъде 7,2 mg/ml.

Този бял до почти бял компактен, лиофилизиран прах се разтваря напълно. Смесете внимателно до получаването на бистър разтвор. Готовият разтвор следва да се огледа за видими частици или промяна в цвета. Така полученият разтвор може да се съхранява до 24 часа или под 25°C.

### Стъпка 2. Прибавяне на разтворения Каспофунгин Accord към инфузионния разтвор на пациента.

Разредителите, които се използват за приготвяне на крайния разтвор за инфузия са: натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или разтвор на Рингер лактат. Инфузионният разтвор се приготвя, като спазвайки правилата за асептична работа прибавяте необходимото количество от разтворения концентрат (както е показано на таблицата по-долу) към 250 ml сак или банка. При необходимост, за дневните дози от 50 mg или 35 mg може да се използва инфузия с намален обем от 100 ml. Разтворът да не се прилага, ако е мътен или има утайка.

### ПОДГОТОВКА НА РАЗТВОРА ЗА ИНФУЗИЯ ПРИ ВЪЗРАСТНИ

| ДОЗА*                                                          | Обем на разтворения Каспофунгин Accord за прехвърляне в инфузионния сак или банка | Стандартна подготовка (разтвореният Каспофунгин Accord се прибавя към 250 ml) крайна концентрация | Намален обем на инфузията (разтвореният Каспофунгин Accord се прибавя към 100 ml) крайна концентрация |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 70 mg                                                          | 10 ml                                                                             | 0,28 mg/ml                                                                                        | Не се препоръчва                                                                                      |
| 70 mg (от два флакона по 50 mg)**                              | 14 ml                                                                             | 0,28 mg/ml                                                                                        | Не се препоръчва                                                                                      |
| 35 mg при умерено чернодробно увреждане (от един 70 mg флакон) | 5 ml                                                                              | 0,14 mg/ml                                                                                        | 0,34 mg/ml                                                                                            |

\* Трябва да се използват по 10,5 ml за разтваряне на всеки флакон

\*\* Ако не е наличен флакон по 70 mg, дозата от 70 mg може да се приготви от два флакона по 50 mg.

### ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ПЕДИАТРИЧНИ ПАЦИЕНТИ (Каспофунгин Accord 50 mg)

#### Изчисляване на телесната повърхност (BSA) за дозиране при педиатрични пациенти

Преди приготвянето на инфузията, изчислете телесната повърхност (BSA) на пациента, като използвате следната формула: (Формула на Mosteller<sup>2</sup>)

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

<sup>2</sup> Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med* 1987 Oct 22;317(17):1098 (letter)

**Приготвяне на инфузия 70 mg/m<sup>2</sup> за педиатрични пациенти на възраст >3 месеца (използвайки флакон от 50 mg)**

1. Определете действителната натоварваща доза, която ще се прилага на педиатричния пациент, като използвате BSA на пациента (изчислена по начина показан по-горе) и следното равенство:  
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Натоварваща доза}$   
Максималната натоварваща доза в ден 1 не трябва да надвишава 70 mg, независимо от изчислената за пациента доза.
2. Оставете извадения от хладилника флакон с Каспофунгин Accord да се темперира на стайна температура.
3. Като спазвате правилата за асептична работа, добавете 10,5 ml вода за инжекция.<sup>a</sup> Така приготвеният разтвор може да се съхранява до 24 часа при или под 25°C.<sup>b</sup> Така ще се получи крайна концентрация на каспофунгин във флакона 5,2 mg/ml.
4. Изтеглете от флакона количество лекарствен продукт равно на изчислената натоварваща доза (Стъпка 1). Като спазвате правилата за асептична работа, прехвърлете това количество (ml)<sup>c</sup> разтворен Каспофунгин Accord в инфузионен сак (или бутилка), съдържащ 250 ml 0,9 %, 0,45 % или 0,225 % инфузионен разтвор на натриев хлорид или инфузионен разтвор на Рингер лактат. Алтернативно количеството (ml)<sup>c</sup> разтворен Каспофунгин Accord може да се прибави към редуциран обем от 0,9 %, 0,45 % или 0,225 % инфузионен разтвор на натриев хлорид или инфузионен разтвор на Рингер лактат, като не трябва да надвишава крайна концентрация от 0,5 mg/ml. Този инфузионен разтвор трябва да се използва до 24 часа, ако се съхранява при или под 25°C или до 48 часа, ако се съхранява в хладилник при 2 до 8°C.

**Приготвяне на 50 mg/m<sup>2</sup> инфузия за педиатрични пациенти на възраст >3 месеца (с флакон от 50 mg)**

1. Определете действителната дневна поддържаща доза, която ще се прилага на педиатричния пациент, като използвате BSA (изчислена по начина, посочен по-горе) и следното равенство:  
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Дневна поддържаща доза}$   
Дневната поддържаща доза не трябва да надвишава 70 mg независимо от изчислената за пациента доза.
2. Оставете извадения от хладилника флакон с Каспофунгин Accord да се темперира на стайна температура.
3. Като спазвате правилата за асептична работа, добавете 10,5 ml вода за инжекция.<sup>a</sup> Така приготвеният разтвор може да се съхранява до 24 часа при или под 25°C.<sup>b</sup> Това ще даде крайна концентрация на каспофунгин във флакона 5,2 mg/ml.
4. Изтеглете от флакона количество лекарствен продукт равно на изчислената натоварваща доза (Стъпка 1). Като спазвате правилата за асептична работа, прехвърлете това количество (ml)<sup>c</sup> разтворен Каспофунгин Accord в инфузионен сак (или бутилка), съдържащ 250 ml 0,9 %, 0,45 % или 0,225 % натриев хлорид за инжекция или Рингер лактат за инжекция. Алтернативно количеството (ml)<sup>c</sup> разтворен Каспофунгин Accord може да се прибави към редуциран обем от 0,9 %, 0,45 % или 0,225 % натриев хлорид за инжекция или лактат Рингер за инжекция, като не трябва да надвишава крайна концентрация от 0,5 mg/ml. Този инфузионен разтвор трябва да се използва до 24 часа, ако се съхранява при или под 25°C или до 48 часа, ако се съхранява в хладилник при 2 до 8°C.

**Забележки по приготвянето:**

- a. Бялата до почти бяла компактна маса ще се разтвори напълно. Разклатете леко до получаване на бистър разтвор.
- b. Визуално проверете приготвения разтвор за частици или промяна в цвета по време на разтварянето и преди инфузия. Не използвайте разтвора, ако е мътен или с преципитати.

с. Каспофунгин Accord е приготвен така, че при изтегляне на 10 ml от флакона се осигурява пълната доза, обявена на флакона (50 mg).

## ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ПЕДИАТРИЧНИ ПАЦИЕНТИ (Каспофунгин Accord 70 mg)

### Изчисляване на телесната повърхност (BSA) за дозиране при педиатрични пациенти

Преди приготвянето на инфузията, изчислете телесната повърхност (BSA) на пациента като използвате следната формула: (Формула на Mosteller<sup>3</sup>)

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

### Приготвяне на инфузия 70 mg/m<sup>2</sup> за педиатрични пациенти на възраст >3 месеца (с флакон от 70 mg)

1. Определете действителната натоварваща доза, която ще се прилага на педиатричния пациент, като използвате BSA на пациента (изчислена по начина, показан по-горе) и следното равенство:  
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Натоварваща доза}$   
Максималната натоварваща доза в ден 1 не трябва да надвишава 70 mg, независимо от изчислената за пациента доза.
2. Оставете извадения от хладилника флакон с Каспофунгин Accord да се темперира на стайна температура.
3. Като спазвате правилата за асептична работа, добавете 10,5 ml вода за инжекции.<sup>a</sup> Така приготвеният разтвор може да се съхранява до 24 часа при или под 25°C.<sup>b</sup> Това ще даде крайна концентрация на каспофунгин във флакона от 7,2 mg/ml.
4. Изтеглете от флакона количество лекарствен продукт, равно на изчислената натоварваща доза (Стъпка 1). Като спазвате правилата за асептична работа, прехвърлете това количество (ml)<sup>c</sup> разтворен Каспофунгин Accord в инфузионен сак (или бутилка), съдържащ 250 ml 0,9 %, 0,45 % или 0,225 % инфузионен разтвор на натриев хлорид или инфузионен разтвор на Рингер лактат. Алтернативно количеството (ml)<sup>c</sup> разтворен Каспофунгин Accord може да се прибави към редуциран обем от 0,9 %, 0,45 % или 0,225 % инфузионен разтвор на натриев хлорид или инфузионен разтвор на Рингер лактат, като не трябва да надвишава крайна концентрация от 0,5 mg/ml. Този инфузионен разтвор трябва да се използва до 24 часа, ако се съхранява при или под 25°C или до 48 часа, ако се съхранява в хладилник при 2 до 8°C.

### Приготвяне на 50 mg/m<sup>2</sup> инфузия за педиатрични пациенти на възраст >3 месеца (с флакон от 70 mg)

1. Определете действителната дневна поддържаща доза, която ще се прилага на педиатричния пациент, като използвате BSA (изчислена по начина, посочен по-горе) и следното равенство:  
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Дневна поддържаща доза}$   
Дневната поддържаща доза не трябва да надвишава 70 mg, независимо от изчислената за пациента доза.
2. Оставете извадения от хладилника флакон с Каспофунгин Accord да се темперира на стайна температура.
3. Като спазвате правилата за асептична работа, добавете 10,5 ml вода за инжекции.<sup>a</sup> Така приготвеният разтвор може да се съхранява до 24 часа при или под 25°C.<sup>b</sup> Това ще даде крайна концентрация на каспофунгин във флакона от 5,2 mg/ml.
4. Изтеглете от флакона количество лекарствен продукт, равно на изчислената натоварваща доза (Стъпка 1). Като спазвате правилата за асептична работа, прехвърлете това количество (ml)<sup>c</sup> разтворен Каспофунгин Accord в инфузионен сак (или бутилка), съдържащ 250 ml 0,9 %, 0,45 % или 0,225 % инфузионен разтвор на натриев хлорид или инфузионен разтвор на Рингер лактат. Алтернативно количеството (ml)<sup>c</sup> разтворен

<sup>3</sup> Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med* 1987 Oct 22;317(17):1098 (letter)

Каспофунгин Accord може да се прибави към редуциран обем от 0,9 %, 0,45 % или 0,225 % инфузионен разтвор на натриев хлорид или инфузионен разтвор на Рингер лактат, като не трябва да надвишава крайна концентрация от 0,5 mg/ml. Този инфузионен разтвор трябва да се използва до 24 часа, ако се съхранява при или под 25°C или до 48 часа, ако се съхранява в хладилник при 2 до 8°C.

**Бележки по приготвянето:**

- a.** Бялата до почти бяла компактна маса ще се разтвори напълно. Разклатете леко до получаване на бистър разтвор.
- b.** Визуално проверете приготвения разтвор за частици или промяна в цвета по време на разтварянето и преди инфузия. Не използвайте разтвора, ако е мътен или с преципитати.
- c.** Каспофунгин Accord е приготвен така, че при изтегляне на 10 ml от флакона се осигурява пълната доза, обявена на флакона (70 mg).

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба