

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Caspofungin Sandoz 70 mg prášok na infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 70 mg kaspofungínu (vo forme acetátu). Po rozpustení každý ml infúzneho koncentráту obsahuje 7,2 mg kaspofungínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Obsah sodíka v injekčnej liekovke je menej ako 1 mmol (23 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát

Biely až takmer biely kompaktný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba invazívnej kandidózy u dospelých alebo pediatrických pacientov.
- Liečba invazívnej aspergilózy u dospelých alebo pediatrických pacientov, ktorí sú refraktérni alebo intolerantní voči amfotericínu B, lipidovým formám amfotericínu B a/alebo itrakonazolu. Refraktérnosť je definovaná ako progresia infekcie alebo nezlepšenie stavu po minimálne 7 dňoch podávania terapeutických dávok účinnej antimykotickej liečby.
- Empirická liečba predpokladaných mykotických infekcií (napr. *Candida* alebo *Aspergillus*) u febrilných neutropenických dospelých alebo pediatrických pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu kaspofungínom má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou invazívnych mykotických infekcií.

Dávkovanie

Dospelí pacienti

V 1. deň sa má podať jednorazová 70 mg nasycovacia dávka, ďalej sa potom podáva 50 mg denne. U pacientov s hmotnosťou viac ako 80 kg sa po úvodnej 70 mg nasycovacej dávke odporúča podávať kaspofungín v dávke 70 mg denne (pozri časť 5.2). Úprava dávkovania na základe pohlavia alebo rasy nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Pediatrickí pacienti (12 mesiacov až 17 rokov)

U pediatrických pacientov (vo veku 12 mesiacov až 17 rokov) má byť dávkovanie upravené podľa

plochy povrchu tela pacienta (pozri Pokyny na použitie u pediatrických pacientov, Mostellerov¹ vzorec). Pri všetkých indikáciách sa má v 1. deň podať jednorazová nasycovacia dávka 70 mg/m² (nesmie sa prekročiť skutočná dávka 70 mg), potom sa podáva 50 mg/m² denne (nesmie sa prekročiť skutočná dávka 70 mg denne). Ak je dávka 50 mg/m² denne dobre tolerovaná, ale neposkytuje primeranú klinickú odpoveď, môže sa denná dávka zvýšiť na 70 mg/m² denne (nesmie sa prekročiť skutočná denná dávka 70 mg).

Bezpečnosť a účinnosť kaspofungínu sa dostatočne neskúmali v klinických skúšaní zahŕňajúcich novorodencov a dočatá mladšie ako 12 mesiacov. Pri liečbe tejto vekovej skupiny sa odporúča opatrnosť. Obmedzené údaje naznačujú, že u novorodencov a dojčiat (mladších ako 3 mesiace) sa môže zväziť dávka kaspofungínu 25 mg/m² denne a u mladších detí (vo veku 3 až 11 mesiacov) dávka 50 mg/m² denne (pozri časť 5.2).

Trvanie liečby

Trvanie empirickej liečby má byť založené na klinickej odpovedi pacienta. Liečba má pokračovať do 72 hodín po úprave neutropénie (ANC \geq 500). Pacienti, u ktorých sa zistí mykotická infekcia, sa majú liečiť minimálne 14 dní a liečba má pokračovať najmenej 7 dní po úprave neutropénie a klinických príznakov.

Dĺžka liečby invazívnej kandidózy má byť založená na klinickej a mikrobiologickej odpovedi pacienta. Keď sa prejavy a príznaky invazívnej kandidózy zlepšili a kultivácie sú negatívne, má sa zväziť prechod na perorálnu antimykotickú liečbu. Vo všeobecnosti má antimykotická liečba pokračovať najmenej 14 dní po poslednej pozitívnej kultivácii.

Dĺžka liečby invazívnej aspergilózy sa líši od prípadu k prípadu a pri jej určovaní sa má vychádzať zo závažnosti základného ochorenia pacienta, zotavenia z imunosupresie a klinickej odpovede. Vo všeobecnosti má liečba pokračovať aspoň 7 dní po úprave príznakov.

Údaje o bezpečnosti liečby trvajúcej dlhšie ako 4 týždne sú limitované. Dostupné údaje však naznačujú, že kaspofungín je pri dlhších cykloch liečby naďalej dobre znášaný (až do 162 dní u dospelých pacientov a až do 87 dní u pediatrických pacientov).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov (vo veku 65 rokov alebo viac) je plocha pod krivkou (AUC) zvýšená približne o 30 %. Nie je však potrebné systematicky upravovať dávkovanie. U 65-ročných a starších pacientov sú k dispozícii iba obmedzené skúsenosti s liečbou (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Pri poruche funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U dospelých pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 až 6) nie je potrebná úprava dávkovania. U dospelých pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) sa na základe farmakokinetických údajov odporúča dávka kaspofungínu 35 mg denne. V 1. deň sa má podať začiatková 70 mg nasycovacia dávka. U dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre viac ako 9) a u pediatrických pacientov s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie s induktormi metabolických enzýmov

¹Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med* 22 Oct 1987 N317(17): p. 1098 (letter)

Limitované údaje naznačujú, že ak sa kaspofungín podáva dospelým pacientom súbežne s niektorými induktormi metabolických enzýmov (pozri časť 4.5), po podaní začiatkovej dávky 70 mg sa má zvážiť zvýšenie dennej dávky kaspofungínu na 70 mg. Ak sa kaspofungín podáva pediatrickým pacientom (vo veku 12 mesiacov až 17 rokov) súbežne s týmito istými induktormi metabolických enzýmov (pozri časť 4.5), má sa zvážiť dávka kaspofungínu 70 mg/m² denne (nesmie sa prekročiť skutočná denná dávka 70 mg).

Spôsob podávania

Po rekonštitúcii a riedení sa má roztok podať formou pomalej intravenózneho infúzie trvajúcej približne 1 hodinu. Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku, pozri časť 6.6.

Caspofungin Sandoz je dostupný aj v injekčných liekvočkách s obsahom 50 mg kaspofungínu.

Kaspofungín sa má podať ako jedna infúzia denne.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Počas podávania kaspofungínu bola hlásená anafylaxia. Ak sa objaví, podávanie kaspofungínu sa má prerušiť a má sa podať vhodná liečba. Boli hlásené nežiaduce reakcie pravdepodobne sprostredkované histamínom vrátane vyrážky, opuchu tváre, angioedému, pruritu, pocitu tepla alebo bronchospazmu, ktoré môžu vyžadovať prerušenie liečby a/alebo podanie vhodnej liečby.

Limitované údaje nasvedčujú, že menej časté non-kandidové kvasinky a non-aspergilové huby nie sú na kaspofungín citlivé. Účinnosť kaspofungínu proti týmto mykotickým patogénom nebola stanovená.

U zdravých dospelých dobrovoľníkov a dospelých pacientov sa hodnotilo súbežné použitie kaspofungínu s cyklosporínom. U niektorých zdravých dospelých dobrovoľníkov, ktorí dostali dve dávky cyklosporínu 3 mg/kg spolu s kaspofungínom, sa objavilo prechodné zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) o menej ako alebo rovné trojnásobku hornej hranice normy, ktoré sa po prerušení liečby upravilo. V retrospektívnej štúdii 40 pacientov liečených kaspofungínom po jeho uvedení na trh a cyklosporínom počas 1 až 290 dní (medián 17,5 dní) neboli pozorované žiadne závažné hepatálne nežiaduce reakcie. Tieto údaje naznačujú, že kaspofungín možno používať u pacientov užívajúcich cyklosporín v prípadoch, keď potenciálny prínos preváži potenciálne riziko. Pri súbežnom používaní kaspofungínu a cyklosporínu sa má zvážiť dôkladné sledovanie hepatálnych enzýmov.

U dospelých pacientov s miernou poruchou funkcie pečene je AUC zvýšená približne o 20 % a u dospelých pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene je AUC zvýšená približne o 75 %. U dospelých pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča znížiť dennú dávku na 35 mg. U dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a u pediatrických pacientov s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie pečene nie je žiadna klinická skúsenosť. Predpokladá sa vyššia expozícia ako pri stredne závažnej poruche funkcie pečene a kaspofungín sa má u týchto pacientov používať s opatnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

U zdravých dobrovoľníkov, dospelých a pediatrických pacientov liečených kaspofungínom boli pozorované laboratórne abnormality vo vyšetreniach funkcie pečene. U niektorých dospelých a pediatrických pacientov so závažnými základnými ochoreniami, ktorí súbežne s kaspofungínom užívali viaceré lieky, boli hlásené prípady klinicky významnej hepatálnej dysfunkcie, hepatitídy a zlyhávania pečene; kauzálna súvislosť s kaspofungínom nebola potvrdená. Pacienti, u ktorých sa počas liečby kaspofungínom objavia nezvyčajné výsledky testov funkcie pečene, majú byť sledovaní

vzhľadom na známky zhoršujúcej sa funkcie pečene a pomer rizika a prínosu pokračovania v liečbe kaspofungínom sa má znovu prehodnotiť.

Počas používania kaspofungínu po jeho uvedení na trh sa hlásili prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN). U pacientov s anamnézou alergických kožných reakcií je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.8).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

In vitro štúdie naznačujú, že kaspofungín nie je inhibítorom žiadneho enzýmu zo systému cytochrómu P450 (CYP). V klinických štúdiách kaspofungín neindukoval CYP3A4 metabolizmus iných látok. Kaspofungín nie je substrátom pre P-glykoproteín a je slabým substrátom pre enzýmy cytochrómu P450. Vo farmakologických a klinických štúdiách sa však ukázalo, že kaspofungín interaguje s inými liekmi (pozri nižšie).

V dvoch klinických štúdiách vykonaných u zdravých dospelých jedincov zvýšil cyklosporín A (jedna dávka 4 mg/kg alebo dve dávky po 3 mg/kg s odstupom 12 hodín) AUC kaspofungínu približne o 35 %. Tieto zvýšenia AUC sú pravdepodobne dôsledkom zníženého vychytávania kaspofungínu pečeňou. Kaspofungín nezvyšoval plazmatické hladiny cyklosporínu. Pri súbežnom podávaní kaspofungínu a cyklosporínu došlo k prechodnému zvýšeniu pečenej ALT a AST o menej ako alebo rovné trojnásobku hornej hranice normy, ktoré sa upravilo po prerušení liečby. V retrospektívnej štúdii u 40 pacientov liečených kaspofungínom po jeho uvedení na trh a cyklosporínom počas 1 až 290 dní (medián 17,5 dňa) neboli pozorované žiadne závažné hepatálne nežiaduce reakcie (pozri časť 4.4). Ak sa podávajú tieto dve liečivá súbežne, má sa zväziť dôkladné monitorovanie hepatálnych enzýmov.

Kaspofungín znížil u zdravých dospelých dobrovoľníkov minimálnu koncentráciu takrolimu o 26 %. U pacientov užívajúcich obe liečivá je nevyhnutné štandardné monitorovanie koncentrácií takrolimu v krvi a primerané upravovanie dávky takrolimu.

Klinické štúdie u zdravých dospelých dobrovoľníkov ukazujú, že farmakokinetika kaspofungínu nie je klinicky významne ovplyvnená itrakonazolom, amfotericínom B, mykofenolátom, nelfinavirom ani takrolimom. Kaspofungín neovplyvnil farmakokinetiku amfotericínu B, itrakonazolu, rifampicínu ani mykofenolát mofetilu. Hoci sú údaje o bezpečnosti obmedzené, zdá sa, že pri súbežnom podávaní amfotericínu B, itrakonazolu, nelfinaviru alebo mykofenolát mofetilu s kaspofungínom nie sú potrebné žiadne osobitné opatrenia.

Rifampicín spôsobil u zdravých dospelých dobrovoľníkov zvýšenie AUC kaspofungínu o 60 % a zvýšenie minimálnej koncentrácie kaspofungínu o 170 % v prvý deň súčasného podávania, ak bolo podávanie oboch liečiv zahájené súčasne. Počas opakovaného podávania sa minimálne hladiny kaspofungínu postupne znižovali. Po dvoch týždňoch podávania mal rifampicín obmedzený vplyv na AUC, ale minimálne hladiny boli o 30 % nižšie ako u dospelých jedincov, ktorí dostávali kaspofungín samostatne. Mechanizmus interakcie môže spočívať v počiatocnej inhibícii a následnej indukcii transportných proteínov. Podobný účinok možno očakávať aj pri ostatných liečivách, ktoré indukujú metabolické enzýmy. Limitované údaje z populačných farmakokinetických štúdií naznačujú, že súbežné používanie kaspofungínu spolu s induktormi efavirenzom, nevirapínom, rifampicínom, dexametazónom, fenytoínom alebo karbamazepínom môže vyústiť do zníženej AUC kaspofungínu. Pri súbežnom podávaní induktorov metabolických enzýmov sa má u dospelých pacientov po nasycovacej 70 mg dávke zväziť zvýšenie dennej dávky kaspofungínu na 70 mg (pozri časť 4.2).

Všetky vyššie opísané interakčné štúdie liečiv u dospelých sa vykonali pri dennej dávke 50 mg alebo 70 mg kaspofungínu. Interakcia vyšších dávok kaspofungínu s inými liekmi sa formálne neštudovala.

U pediatrických pacientov výsledky z regresných analýz farmakokinetických údajov naznačujú, že súbežné podávanie dexametazónu s kaspofungínom môže viesť ku klinicky významným zníženiam minimálnych koncentrácií kaspofungínu. Toto zistenie môže poukazovať na to, že pediatrickí pacienti budú mať pri induktoch podobné zníženia, aké sa pozorovali u dospelých. Keď sa kaspofungín podáva pediatrickým pacientom (vo veku 12 mesiacov až 17 rokov) súbežne s induktormi eliminácie liečiv, ako sú rifampicín, efavirenz, nevirapín, fenytoín, dexametazón alebo karbamazepín, má sa zväžiť dávka kaspofungínu 70 mg/m² denne (nesmie sa prekročiť skutočná denná dávka 70 mg).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne alebo len obmedzené údaje o použití kaspofungínu u gravidných žien. Kaspofungín sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je bezpodmienečne nutné. Štúdie na zvieratách preukázali vývojovú toxicitu (pozri časť 5.3). V štúdiách na zvieratách sa ukázalo, že kaspofungín prechádza placentárnou bariérou.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kaspofungín vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie kaspofungínu do mlieka. Ženy užívajúce kaspofungín nesmú dojčiť.

Fertilita

V štúdiách vykonaných na samcoch a samiciach potkanov sa nevyskytli žiadne účinky kaspofungínu na fertilitu (pozri časť 5.3). Pre kaspofungín neexistujú žiadne klinické údaje na posúdenie jeho účinku na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Boli hlásené reakcie z precitlivenosti (anafylaxia a nežiaduce reakcie pravdepodobne sprostredkované histamínom) (pozri časť 4.4).

U pacientov s invazívnou aspergilózou bol tiež hlásený edém pľúc, syndróm respiračnej tiesne dospelých (ARDS) a röntgenové infiltráty.

Dospelí pacienti

V klinických štúdiách dostalo jednorazové alebo opakované dávky kaspofungínu 1 865 dospelých jedincov: 564 febrilných neutropenických pacientov (empirická terapeutická štúdia), 382 pacientov s invazívnou kandidózou, 228 pacientov s invazívnou aspergilózou, 297 pacientov s lokálnymi kandidovými infekciami a 394 jedincov zaradených v štúdiách I. fázy. V empirickej terapeutickej štúdii dostávali pacienti chemoterapiu pre malignitu alebo podstúpili transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (vrátane 39 alogénnych transplantácií). V štúdiách, ktoré zahŕňali pacientov s preukázanými kandidovými infekciami, mala väčšina pacientov s invazívnou kandidovou infekciou závažné základné ochorenie (napr. hematologickú alebo inú malignitu, nedávny väčší chirurgický zákrok, HIV), ktoré si vyžadovalo súbežnú liečbu viacerými liečivami. Pacienti v non-komparatívnej aspergillovej štúdii mali často závažný predisponujúci zdravotný stav (napr. transplantáciu kostnej drene alebo periférnych kmeňových buniek, hematologickú malignitu, solídne tumory alebo orgánové transplantácie), ktorý si vyžadoval súbežnú liečbu viacerými liečivami.

Vo všetkých populáciách pacientov bola často hlásenou lokálnou nežiaducou reakciou v mieste podania injekcie flebitída. Ďalšie lokálne reakcie zahŕňali erytém, bolesť/citlivosť, svrbenie, sekréciu

a pocit pálenia.

Hlásené klinické a laboratórne abnormality spomedzi všetkých dospelých liečených kaspofungínom (celkovo 1 780) boli zvyčajne mierne a zriedkavo viedli k prerušeniu liečby.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie:

<i>Trieda orgánového systému</i>	<i>Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)</i>	<i>Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)</i>	<i>Neznáme (z dostupných údajov)</i>
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	znížený hemoglobín, znížený hematokrit, znížený počet bielych krviniek	anémia, trombocytopenia, koagulopatia, leukopénia, zvýšený počet eozinofilov, znížený počet trombocytov, zvýšený počet trombocytov, znížený počet lymfocytov, zvýšený počet bielych krviniek, znížený počet neutrofilov	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	hypokaliémia	prebytok tekutín, hypomagneziémia, anorexia, nerovnováha elektrolytov, hyperglykémia, hypokalciémia, metabolická acidóza	
<i>Psychické poruchy</i>		úzkosť, dezorientácia, insomnia	
<i>Poruchy nervového systému</i>	bolesť hlavy	závrat, porucha vnímania chuti, parestézia, somnolencia, tremor, hypestézia	
<i>Poruchy oka</i>		okulárny ikterus, rozmazané videnie, opuch viečka, zvýšené slzenie	
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>		palpitácie, tachykardia, arytmia, atriálna fibrilácia, kongestívne zlyhávanie srdca	
<i>Poruchy ciev</i>	flebitída	tromboflebitída, začervenanie, nával tepla, hypertenzia, hypotenzia	
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	dyspnoe	nazálna kongescia, faryngolaryngeálna bolesť, tachypnoe, bronchospazmus, kašeľ, nočné paroxyzmálne dyspnoe, hypoxia, šelest, sipot	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	nausea, hnačka, vracanie	bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, sucho v ústach, dyspepsia, žalúdočný diskomfort, abdominálna distenzia, ascites, zápcha, dysfágia, flatulencia	
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	zvýšené hodnoty pečeňových testov (alanínaminotransferáza, aspartátaminotransferáza)	cholestáza, hepatomegália, hyperbilirubinémia, žltáčka, abnormálna funkcia pečene, hepatotoxicita, porucha pečene, zvýšená gamaglutamyltransferáza	

<i>Trieda orgánového systému</i>	<i>Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)</i>	<i>Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)</i>	<i>Neznáme (z dostupných údajov)</i>
	transferáza, alkalická fosfatáza v krvi, konjugovaný bilirubín, bilirubín v krvi)		
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	vyrážka, pruritus, erytém, hyperhidróza	multiformný erytém, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, svrbivá vyrážka, urtikária, alergická dermatitída, generalizovaný pruritus, erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, morbiliformná vyrážka, kožná lézia	toxická epidermálna nekrolýza a Stevensov-Johnsonov syndróm (pozri časť 4.4)
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	artralgia	bolesť chrbta, bolesť v končatine, bolesť kostí, svalová slabosť, myalgia	
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		renálne zlyhanie, akútne renálne zlyhanie	
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	horúčka, triaška, pruritus v mieste podania infúzie	bolesť, bolesť v mieste zavedenia katétra, únava, pocit chladu, pocit tepla, erytém v mieste podania infúzie, indurácia v mieste podania infúzie, bolesť v mieste podania infúzie, opuch v mieste podania infúzie, flebitída v mieste podania injekcie, periférny edém, citlivosť, diskomfort v hrudníku, bolesť na hrudi, opuch tváre, pocit zmeny teploty tela, indurácia, extravazácia v mieste podania infúzie, podráždenie v mieste podania infúzie, flebitída v mieste podania infúzie, vyrážka v mieste podania infúzie, urtikária v mieste podania infúzie, erytém v mieste podania injekcie, edém v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, opuch v mieste podania injekcie, malátnosť, edém	
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	znížený draslík v krvi, znížený albumín v krvi	zvýšený kreatinín v krvi, prítomnosť erytrocytov v moči, zníženie celkových proteínov, prítomnosť proteínov v moči, predĺžený protrombínový čas, skrátený protrombínový čas, znížený sodík v krvi, zvýšený sodík	

<i>Trieda orgánového systému</i>	<i>Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)</i>	<i>Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)</i>	<i>Neznáme (z dostupných údajov)</i>
		v krvi, znížený vápnik v krvi, zvýšený vápnik v krvi, znížené chloridy v krvi, zvýšená glukóza v krvi, znížený horčik v krvi, znížený fosfor v krvi, zvýšený fosfor v krvi, zvýšená močovina v krvi, predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, znížený hydrogenuhličitan v krvi, zvýšené chloridy v krvi, zvýšený draslík v krvi, zvýšený krvný tlak, znížená kyselina močová v krvi, prítomnosť krvi v moči, nezvyčajné zvuky pri dýchaní, znížený oxid uhličitý, zvýšená hladina imunosupresívneho liečiva, zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer (international normalized ratio), valce v moči, prítomnosť bielych krviniek v moči a zvýšené pH moču	

Kaspo fungín sa u 100 dospelých pacientov hodnotil aj v dávke 150 mg denne (po dobu až do 51 dní) (pozri časť 5.1). Štúdia porovnávala kaspo fungín podávaný v dávkach 50 mg denne (nasledujúci po 70 mg nasycovacej dávke v 1. deň) oproti dávke 150 mg denne v liečbe invazívnej kandidózy. V tejto skupine pacientov sa bezpečnosť kaspo fungínu v takejto vyššej dávke ukázala vo všeobecnosti podobná ako u pacientov, ktorí dostávali 50 mg dennú dávku kaspo fungínu. Podiel pacientov so závažnou nežiaducou reakciou súvisiacou s liečivom alebo nežiaducou reakciou súvisiacou s liečivom, ktorá viedla k ukončeniu podávania kaspo fungínu, bol medzi oboma liečebnými skupinami porovnateľný.

Pediatrickí pacienti

Údaje dostupné z 5 klinických štúdií ukončených u 171 pediatrických pacientov naznačujú, že celkový výskyt klinických nežiaducich účinkov (26,3 %; 95 % IS -19,9, 33,6) nie je horší ako výskyt klinických nežiaducich účinkov hlásený u dospelých liečených kaspo fungínom (43,1 %; 95 % IS - 40,0; 46,2). Pediatrickí pacienti však majú v porovnaní s dospelými pacientmi pravdepodobne odlišný profil nežiaducich udalostí. Najčastejšími klinickými nežiaducimi účinkami hlásenými u pediatrických pacientov liečených kaspo fungínom, ktoré súviseli s liečivom, boli pyrexia (11,7 %), vyrážka (4,7 %) a bolesť hlavy (2,9 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie:

<i>Trieda orgánového systému</i>	<i>Veľmi časté ($\geq 1/10$)</i>	<i>Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)</i>
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>		zvýšený počet eozinofilov
<i>Poruchy nervového systému</i>		bolesť hlavy

<i>Trieda orgánového systému</i>	<i>Veľmi časté (≥ 1/10)</i>	<i>Časté (≥ 1/100 až < 1/10)</i>
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>		tachykardia
<i>Poruchy ciev</i>		začervenanie, hypotenzia
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>		zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (AST, ALT)
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		vyrážka, pruritus
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	horúčka	triaška, bolesť v mieste zavedenia katétra
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		znížený draslík, hypomagneziémia, zvýšená glukóza, znížený fosfor a zvýšený fosfor

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Bolo hlásené neúmyselné podanie až do 400 mg kaspofungínu v jeden deň. Tieto prípady nemali za následok klinicky významné nežiaduce reakcie. Kaspofungín nie je dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykotiká na systémové použitie, ATC kód: J02AX04

Mechanizmus účinku

Kaspofungíniumdiacetát je semisyntetická lipopeptidová (echinokandínová) zlúčenina syntetizovaná z fermentačného produktu *Glarea lozoyensis*. Kaspofungíniumdiacetát inhibuje syntézu beta (1,3)-D-glukánu, esenciálnej zložky bunkovej steny mnohých vláknitých húb a kvasiniek. Beta (1,3)-D-glukán nie je prítomný v bunkách cicavcov.

Fungicídne pôsobenie kaspofungínu bolo dokázané proti kvasinkám *Candida*. *In vitro* a *in vivo* štúdie dokazujú, že vystavenie rodu *Aspergillus* pôsobeniu kaspofungínu spôsobuje lýzu a smrť apikálnych koncov hýf a miest vetvenia hýf, kde prebieha rast a delenie buniek.

Farmakodynamické účinky

In vitro má kaspofungín účinok na druhy rodu *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52] a *Aspergillus candidus* [N = 3]). Kaspofungín má tiež *in vitro* účinok voči druhom rodu *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] a *Candida tropicalis* [N = 258]) vrátane izolátov s mnohonásobnými rezistenčnými transportnými mutáciami a kmeňov so získanou alebo prirodzenou rezistenciou na flukonazol, amfotericín B a 5-flucytozín. Testy na citlivosť boli robené v súlade s modifikáciami oboch metód

Inštitútu klinických a laboratórných štandardov (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI, predtým známy ako Národná komisia pre klinické laboratórne štandardy [National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS]), metódy M38-A2 (pre druhy rodu *Aspergillus*) a metódy M27-A3 (pre druhy rodu *Candida*).

Štandardizované techniky na testovanie citlivosti kvasiniek boli stanovené normou EUCAST. Hraničné hodnoty normy EUCAST pre kaspofungín sa doteraz nestanovili pre významnú variabilitu medzi laboratórne stanovenými rozsahmi MIC pre kaspofungín. Namiesto hraničných hodnôt sa izoláty druhu *Candida*, ktoré sú citlivé na anidulafungín, rovnako ako aj mikafungín, majú považovať za citlivé na kaspofungín. Podobne sa môžu izoláty *C. parapsilosis* intermediárne voči anidulafungínu a mikafungínu považovať za intermediárne voči kaspofungínu.

Mechanizmus rezistencie

U malého počtu pacientov sa počas liečby identifikovali izoláty rodu *Candida* so zníženou citlivosťou na kaspofungín (hodnoty MIC pre kaspofungín > 2 mg/l (4- až 30-násobné zvýšenia MIC) boli hlásené pri použití štandardizovaných techník na testovanie MIC schválených CLSI)). Mechanizmom vzniku zistenej rezistencie bola mutácia génu FKS1/a/alebo FKS2 (pre *C. glabrata*). Tieto prípady boli spojené so slabými klinickými výsledkami.

Vývoj *in vitro* rezistencie voči kaspofungínu sa identifikoval u druhov rodu *Aspergillus*. V rámci limitovaných klinických skúseností sa u pacientov s invazívnou aspergilózou pozorovala rezistencia na kaspofungín. Mechanizmus rezistencie nebol stanovený. Incidencia rezistencie na kaspofungín je pri rôznych klinických izolátoch druhu *Aspergillus* zriedkavá. Pri druhoch *Candida* sa pozorovala rezistencia na kaspofungín, incidencia sa však môže líšiť podľa druhu alebo regiónu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Invazívna kandidóza u dospelých pacientov

Do počiatočnej štúdie porovnávajúcej kaspofungín a amfotericín B v liečbe invazívnej kandidózy bolo zaradených 239 pacientov. 24 pacientov malo neutropéniu. Najčastejšími diagnózami boli infekcie krvi (kandidémia) (77 %, n = 186) a kandidová peritonitída (8 %, n = 19); pacienti s kandidovou endokarditídou, osteomyelitídou alebo meningitídou boli vyradení z tejto štúdie. Kaspofungín sa po 70 mg nasycovacej dávke podával v dávke 50 mg jedenkrát denne, zatiaľ čo amfotericín B sa non-neutropenickým pacientom podával v dávke 0,6 až 0,7 mg/kg/deň a neutropenickým pacientom 0,7 až 1,0 mg/kg/deň. Priemerné trvanie intravenózneho liečby bolo 11,9 dňa, s rozsahom 1 až 28 dní. Priaznivá odpoveď vyžadovala vymiznutie príznakov aj mikrobiologické eradikovanie kandidovej infekcie. Na konci štúdie i.v. liečby bolo do analýzy primárnej účinnosti odpovede (MITT, modified intention to-treat analýzy) zaradených 224 pacientov. Priaznivé miery odpovede liečby invazívnej kandidózy boli pre kaspofungín (73 % [80/109]) a amfotericín B (62 % [71/115]) [% rozdiel 12,7 (95,6 % IS -0,7; 26,0)] porovnateľné. U pacientov s kandidémiou boli priaznivé miery odpovede na konci i.v. štúdie pre kaspofungín (72 % [66/92]) a amfotericín B (63 % [59/94]) v analýze primárnej účinnosti (MITT analýza) [% rozdiel 10,0 (95,0 % IS -4,5; 24,5)] porovnateľné. Údaje u pacientov s nehematologickou infekciou boli obmedzenejšie. Priaznivé miery odpovede u neutropenických pacientov boli 7/14 (50 %) v skupine s kaspofungínom a 4/10 (40 %) v skupine s amfotericínom B. Tieto limitované údaje sú podporené výsledkami empirickej terapeuticko-študie.

V druhej štúdii dostávali pacienti s invazívnou kandidózou denné dávky kaspofungínu 50 mg/deň (nasledujúce po 70 mg nasycovacej dávke v 1. deň) alebo kaspofungín 150 mg/deň (pozri časť 4.8). V tejto štúdii sa dávka kaspofungínu podávala počas 2 hodín (namiesto bežného hodinového podávania). Zo štúdie boli vylúčení pacienti s podozrením na kandidovú endokarditídu, meningitídu alebo osteomyelitídu. Keďže išlo o štúdiu primárnej liečby, boli z nej tiež vylúčení pacienti refraktérni na predtým podávané antimykotiká. Taktiež bol obmedzený počet neutropenických pacientov (8,0 %) zaradených do tejto štúdie. Účinnosť bola v tejto štúdii sekundárnym cieľovým ukazovateľom. Do analýzy účinnosti boli zaradení pacienti, ktorí spĺňali vstupné kritériá a dostali jednu alebo viac dávok skúmanej liečby kaspofungínom. Miery priaznivej celkovej odpovede na konci liečby kaspofungínom boli v oboch liečebných skupinách podobné: 72 % (73/102) v liečebnej skupine

s 50 mg kaspofungínu a 78 % (74/95) v liečebnej skupine so 150 mg kaspofungínu (rozdiel 6,3 % [95 % IS -5,9; 18,4]).

Invazívna aspergilóza u dospelých pacientov

V otvorenej nekomparatívnej štúdií na stanovenie bezpečnosti, znášanlivosti a účinnosti kaspofungínu bolo zaradených 69 dospelých pacientov (vo veku 18 – 80 rokov) s invazívnou aspergilózou. Pacienti museli byť buď refraktérni (progresia ochorenia alebo nezlepšovanie stavu pri iných antimykotikách podávaných najmenej 7 dní) na iné štandardné antimykotiká (84 % zaradených pacientov) alebo intolerantní na iné štandardné antimykotiká (16 % zaradených pacientov). Väčšina pacientov mala základné ochorenie (hematologickú malignitu [N = 24], alogénnu transplantáciu kostnej drene alebo transplantáciu kmeňových buniek [N = 18], orgánovú transplantáciu [N = 8], solídny tumor [N = 3] alebo iné ochorenie [N = 10]). Na diagnostiku invazívnej aspergilózy a na hodnotenie odpovede na liečbu (priaznivé hodnotenie odpovede vyžadovalo klinicky významné zlepšenie na rtg snímkach, ako aj zlepšenie prejavov a príznakov ochorenia) boli použité prísne kritériá podľa Študijnej skupiny pre mykózy (Mycoses Study Group Criteria). Priemerná dĺžka trvania liečby bola 33,7 dňa, s rozpätím od 1 do 162 dní. Nezávislá skupina expertov stanovila, že 41 % (26/63) pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku kaspofungínu, malo priaznivú odpoveď. Z pacientov, ktorí dostávali kaspofungín viac ako 7 dní, malo priaznivú odpoveď 50 % (26/52). Z pacientov, ktorí boli refraktérni na predchádzajúcu liečbu, malo priaznivú odpoveď 36 % (19/53) a z tých, ktorí boli intolerantní na predchádzajúcu liečbu, malo priaznivú odpoveď 70 % (7/10). Hoci boli dávky predchádzajúcej antimykotickej liečby u 5 pacientov zaradených ako refraktérni na liečbu nižšie ako obvyklá dávka podávaná pri invazívnej aspergilóze, pomer priaznivej odpovede počas liečby kaspofungínom bol podobný ako u ostatných refraktérnych pacientov (2/5 oproti 17/48). Miery odpovede medzi pacientmi s pľúcnym ochorením boli 47 % (21/45) a s mimopľúcnym ochorením 28 % (5/18). Medzi pacientmi s mimopľúcnym ochorením mali priaznivú odpoveď aj 2 z 8 pacientov, ktorí mali isté, pravdepodobné alebo možné postihnutie CNS.

Empirická liečba u febrilných neutropenických dospelých pacientov

Do klinickej štúdie bolo zaradených celkom 1 111 pacientov s pretrvávajúcou horúčkou a neutropéniou, ktorí boli liečení buď kaspofungínom 50 mg jedenkrát denne po 70 mg nasycovacej dávke alebo lipozomálnym amfotericínom B 3,0 mg/kg/deň. Vhodní pacienti dostávali chemoterapiu pre malignitu alebo podstúpili transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek a mali neutropéniu (< 500 buniek/mm³ počas 96 hodín) a horúčku (> 38,0 °C) nereagujúcu na ≥ 96-hodinovú parenterálnu antibakteriálnu liečbu. Pacienti mali byť liečení po dobu až 72 hodín po ústupe neutropénie, maximálne po dobu 28 dní. Pacienti, ktorí mali preukázanú mykotickú infekciu, však mohli byť liečení dlhšie. Ak bol liek dobre tolerovaný, ale po 5 dňoch liečby horúčka u pacienta pretrvávala a klinický stav sa zhoršil, dávkovanie skúšaného lieku sa mohlo zvýšiť na 70 mg/deň kaspofungínu (13,3 % liečených pacientov) alebo na 5,0 mg/kg/deň lipozomálneho amfotericínu B (14,3 % liečených pacientov). Do primárnej modifikovanej analýzy účinnosti celkovej priaznivej odpovede podľa liečebného úmyslu (modified intention-to-treat, MITT) bolo zaradených 1 095 pacientov; kaspofungín (33,9 %) bol rovnako účinný ako lipozomálny amfotericín B (33,7 %) [% rozdielu 0,2 (95,2 % IS -5,6; 6,0)]. Celková priaznivá odpoveď vyžadovala splnenie každého z 5 kritérií:

- (1) úspešná liečba akejkoľvek základnej mykotickej infekcie (kaspofungín 51,9 % [14/27], lipozomálny amfotericín B 25,9 % [7/27]),
- (2) žiadne nové mykotické infekcie počas podávania skúšaného lieku alebo do 7 dní po ukončení liečby (kaspofungín 94,8 % [527/556], lipozomálny amfotericín B 95,5 % [515/539]),
- (3) prežítie po dobu 7 dní po ukončení skúsanej liečby (kaspofungín 92,6 % [515/556], lipozomálny amfotericín B 89,2 % [481/539]),
- (4) žiadne ukončenie užívania skúšaného lieku pre toxicitu spojenú s liekom alebo pre neúčinnosť (kaspofungín 89,7 % [499/556], lipozomálny amfotericín B 85,5 % [461/539]) a
- (5) ústup horúčky počas trvania neutropénie (kaspofungín 41,2 % [229/556], lipozomálny amfotericín B 41,4 % [223/539]).

Pomery odpovede na kaspofungín a lipozomálny amfotericín B boli pri základných infekciách zapríčinených druhmi rodu *Aspergillus* 41,7 % (5/12) a 8,3 % (1/12), v uvedenom poradí a pri

infekciách zapríčinených druhmi rodu *Candida* 66,7 % (8/12) a 41,7 % (5/12), v uvedenom poradí. Pacienti v skupine s kaspofungínom mali nové infekcie zapríčinené nasledovnými menej častými kvasinkami a plesňami: druhy rodu *Trichosporon* (1), *Fusarium* (1), *Mucor* (1) a *Rhizopus* (1).

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov vo veku 3 mesiace až 17 rokov sa bezpečnosť a účinnosť kaspofungínu hodnotili v dvoch prospektívnych multicentrických klinických skúšaniach. Dizajn štúdií, diagnostické kritériá a kritéria pre hodnotenie účinnosti boli podobné zodpovedajúcim štúdiám u dospelých pacientov (pozri časť 5.1).

Prvá štúdia, do ktorej bolo zaradených 82 pacientov vo veku 2 až 17 rokov, bola randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia porovnávajúca kaspofungín (v 1. deň nasycovacia dávka 70 mg/m², potom raz denne 50 mg/m² i.v. [nesmie sa prekročiť dávka 70 mg denne]) s lipozomálnym amfotericínom B (3 mg/kg i.v. denne) v liečebnom spôsobe 2:1 (56 jedincov s kaspofungínom, 26 s lipozomálnym amfotericínom B) ako empirickú liečbu u pediatrických pacientov s perzistentnou horúčkou a neutropéniou. Celkové pomery úspešnosti vo výsledkoch MITT analýzy upravených podľa tried rizika boli nasledovné: 46,6 % (26/56) pre kaspofungín a 32,2 % (8/25) pre lipozomálny amfotericín B. Druhá štúdia bola prospektívna otvorená nekomparatívna štúdia hodnotiaca bezpečnosť a účinnosť kaspofungínu u pediatrických pacientov (vo veku 6 mesiacov až 17 rokov) s invazívnou kandidózou, ezofageálnou kandidózou a invazívnou aspergilózou (ako záchranná liečba). Zaradených bolo 49 pacientov, ktorí dostali v 1. deň nasycovaciu dávku kaspofungínu 70 mg/m², potom raz denne 50 mg/m² i.v. (nesmie sa prekročiť dávka 70 mg denne), z ktorých 48 bolo zahrnutých do MITT analýzy. Z nich malo 37 invazívnu kandidózu, 10 invazívnu aspergilózu a 1 pacient mal ezofageálnu kandidózu. Pomer priaznivej odpovede podľa indikácie v čase ukončenia liečby kaspofungínom bol v MITT analýze nasledovný: 81 % (30/37) pri invazívnej kandidóze, 50 % (5/10) pri invazívnej aspergilóze a 100 % (1/1) pri ezofageálnej kandidóze.

Bezpečnosť, znášanlivosť a účinnosť kaspofungínu (2 mg/kg/deň intravenózne, infúzia počas 2 hodín) v porovnaní s deoxycholátom amfotericínu B (1 mg/kg/deň) sa hodnotili v dvojito zaslepenej, randomizovanej (2:1), komparátorom kontrolovanej štúdiu u novorodencov a dojčiat vo veku menej ako 3 mesiace s invazívnou kandidózou (potvrdenou kultiváciou). Z dôvodu nízkej účasti bola štúdia ukončená predčasne a randomizovaných bolo iba 51 pacientov. Podiel pacientov s prežívaním bez mykotickej infekcie v 2. týždni po liečbe bol v liečebnej skupine s kaspofungínom (71,0 %) podobný ako podiel pozorovaný v liečebnej skupine s deoxycholátom amfotericínu B (68,8 %). Na základe tejto štúdie nemožno uviesť žiadne odporúčania na dávkovanie u novorodencov a dojčiat.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Kaspofungín sa extenzívne viaže na albumín. Neviazaná frakcia kaspofungínu v plazme kolíše od 3,5 % u zdravých dobrovoľníkov do 7,6 % u pacientov s invazívnou kandidózou. Distribúcia zohráva významnú úlohu v plazmatickej farmakokinetike kaspofungínu a je rýchlosť riadiacim krokom v alfa- aj beta-dispozičných fázach. Distribúcia do tkanív dosiahla vrchol po 1,5 až 2 dňoch po podaní, keď sa 92 % dávky distribuovalo do tkanív. Je pravdepodobné, že z kaspofungínu prijatého do tkanív sa iba malá časť neskôr vráti do plazmy v nezmenenej forme. Preto prebieha eliminácia bez vytvorenia distribučnej rovnováhy a v súčasnosti nie je možné získať presný odhad distribučného objemu kaspofungínu.

Biotransformácia

Kaspofungín podlieha spontánnej degradácii na zlúčeninu s otvoreným kruhom. Ďalší metabolizmus zahŕňa peptidovú hydrolýzu a N-acetyláciu. Dva medziprodukty vzniknuté počas degradácie kaspofungínu na zlúčeninu s otvoreným kruhom tvoria kovalentné väzby s plazmatickými proteínmi, čo má za následok slabú ireverzibilnú väzbu na plazmatické proteíny.

In vitro štúdie ukazujú, že kaspofungín nie je inhibítorom enzýmov cytochrómu P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 alebo 3A4. V klinických štúdiách kaspofungín neindukoval ani neinhiboval CYP3A4 metabolizmus iných liekov. Kaspofungín nie je substrátom pre P-glykoproteín a je slabým substrátom pre enzýmy cytochrómu P450.

Eliminácia

Eliminácia kaspofungínu z plazmy je pomalá s klírensom 10 – 12 ml/min. Po jednorazovej, jednoodhodinovej intravenózne infúzii klesajú plazmatické koncentrácie kaspofungínu polyfázovým spôsobom. Ihneď po infúzii sa objavuje krátka fáza alfa, po ktorej nasleduje fáza beta s polčasom 9 až 11 hodín. Objavuje sa aj prídavná fáza gama s polčasom 45 hodín. Dominantným mechanizmom ovplyvňujúcim plazmatický klírens je skôr distribúcia, ako exkrécia alebo biotransformácia.

Približne 75 % rádioaktívne značenej dávky sa vylúčilo počas 27 dní: 41 % v moči a 34 % v stolici. Počas prvých 30 hodín po podaní prebieha iba minimálna exkrécia alebo biotransformácia kaspofungínu. Exkrécia je pomalá a konečný polčas rádioaktivity bol 12 až 15 dní. Malé množstvo kaspofungínu sa vylučuje v nezmenenej forme močom (približne 1,4 % dávky).

Kaspofungín má mierne nelineárnu farmakokinetiku, so zvýšenou kumuláciou pri zvyšovaní dávky a závislosť od dávky pri čase potrebnom na dosiahnutie rovnovážneho stavu pri podávaní opakovaných dávok.

Osobitné skupiny pacientov

skupiny pacientov

U dospelých pacientov s poruchou funkcie obličiek a s miernou poruchou funkcie pečene, u žien a starších pacientov bola pozorovaná zvýšená expozícia kaspofungínu. Spravidla bolo toto zvýšenie mierne a nie dosť veľké na to, aby bola potrebná úprava dávkovania. U dospelých pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene alebo u pacientov s vyššou hmotnosťou môže byť potrebná úprava dávkovania (pozri nižšie).

Hmotnosť

V populačných farmakokinetických analýzach u dospelých pacientov s kandidózou sa zistilo, že hmotnosť ovplyvňuje farmakokinetiku kaspofungínu. So zvyšujúcou sa hmotnosťou klesajú plazmatické koncentrácie. Predpokladá sa, že priemerná expozícia u dospelého pacienta s hmotnosťou 80 kg je asi o 23 % nižšia ako u dospelého pacienta vážiaceho 60 kg (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

U dospelých pacientov s miernou poruchou funkcie pečene je AUC zvýšená približne o 20 % a u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene o 75 %. Chýbajú klinické skúsenosti u dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a u pediatrických pacientov s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie pečene. V štúdiu opakovanej dávky sa preukázalo, že redukcia dennej dávky na 35 mg zabezpečila u dospelých pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene AUC podobnú tej, aká sa dosiahla u dospelých jedincov s normálnou funkciou pečene a štandardným dávkovacím režimom (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

V klinickej štúdiu jednorazovej dávky 70 mg bola farmakokinetika kaspofungínu podobná u dospelých dobrovoľníkov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 až 80 ml/min) a kontrolnou skupinou. Stredne závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu 31 až 49 ml/min), pokročilá porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu 5 až 30 ml/min) a terminálne štádium (klírens kreatinínu < 10 ml/min a závislé od dialýzy) poruchy funkcie obličiek mierne zvýšilo plazmatické koncentrácie kaspofungínu po podaní jednorazovej dávky (rozsah od 30 do 49 % pre AUC). U dospelých pacientov s invazívnou kandidózou, ezofageálnou kandidózou alebo invazívnou aspergilózou, ktorí dostávali opakované denné dávky kaspofungínu 50 mg, však nemala mierna až pokročilá porucha funkcie obličiek významný vplyv na koncentrácie kaspofungínu. U pacientov s poruchou funkcie obličiek

nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Kaspofungín nie je dialyzovateľný, preto nie sú potrebné doplnujúce dávky po hemodialýze.

Pohlavie

Plazmatické koncentrácie kaspofungínu boli priemerne o 17 – 38 % vyššie u žien ako u mužov.

Staršie osoby

U starších mužov sa v porovnaní s mladými mužmi pozorovalo mierne zvýšenie AUC (28 %) a C_{24h} (32 %). U pacientov, ktorí boli liečení empiricky alebo ktorí mali invazívnu kandidózu, sa podobný mierny vplyv veku pozoroval u starších pacientov v porovnaní s mladšími pacientmi.

Rasa

Farmakokinetické údaje u pacientov ukazujú, že vo farmakokinetike kaspofungínu nie sú klinicky významné rozdiely medzi kaukazskou, černošskou, hispánskou a mestickou rasou.

Pediatrickí pacienti

U dospievajúcich (vo veku 12 až 17 rokov) dostávajúcich kaspofungín 50 mg/m² denne (maximálne 70 mg denne) bola plazmatická AUC_{0-24h} kaspofungínu vo všeobecnosti porovnateľná s hodnotou pozorovanou u dospelých dostávajúcich kaspofungín 50 mg denne. Všetci dospievajúci dostali dávky > 50 mg denne, v skutočnosti 6 z 8 dostalo maximálnu dávku 70 mg/deň. Plazmatické koncentrácie kaspofungínu boli u týchto dospievajúcich znížené v porovnaní s dospelými dostávajúcimi dávku 70 mg denne, ktorá sa dospievajúcim podávala najčastejšie.

U detí (vo veku 2 až 11 rokov) dostávajúcich kaspofungín 50 mg/m² denne (maximálne 70 mg denne) bola plazmatická AUC_{0-24h} kaspofungínu po opakovaných dávkach porovnateľná s hodnotou pozorovanou u dospelých dostávajúcich kaspofungín 50 mg/deň.

U malých detí a batoliat (vo veku 12 až 23 mesiacov) dostávajúcich kaspofungín 50 mg/m² denne (maximálne 70 mg denne) bola plazmatická AUC_{0-24h} kaspofungínu po opakovaných dávkach porovnateľná s hodnotou pozorovanou u dospelých dostávajúcich kaspofungín 50 mg denne a s hodnotou pozorovanou u starších detí (vo veku 2 až 11 rokov) dostávajúcich dennú dávku 50 mg/m².

Celkovo sú dostupné údaje o farmakokinetike, účinnosti a bezpečnosti u pacientov vo veku 3 až 10 mesiacov obmedzené. Farmakokinetické údaje od jedného 10-mesačného dieťaťa dostávajúceho dennú dávku 50 mg/m² svedčili o AUC_{0-24h} v tom istom rozsahu, aký sa pozoroval u starších detí pri dávke 50 mg/m² a dospelých pri dávke 50 mg, kým AUC_{0-24h} u jedného 6-mesačného dieťaťa dostávajúceho dennú dávku 50 mg/m² bola o niečo vyššia.

U novorodencov a dojčiat (vo veku < 3 mesiace) dostávajúcich kaspofungín v dávke 25 mg/m² denne (zodpovedá priemernej dennej dávke 2,1 mg/kg) boli maximálna (C_{1h}) a minimálna (C_{24h}) koncentrácia kaspofungínu po opakovaných dávkach porovnateľné s hodnotou pozorovanou u dospelých dostávajúcich kaspofungín 50 mg denne. V 1. deň bola u týchto novorodencov a dojčiat C_{1h} porovnateľná a C_{24h} mierne zvýšená (36 %) v porovnaní s dospelými. Pri oboch koncentráciách sa však pozorovala variabilita (C_{1h} : geometrický priemer v 4. deň 11,73 µg/ml, rozsah 2,63 až 22,05 µg/ml a C_{24h} : geometrický priemer v 4. deň 3,55 µg/ml, rozsah 0,13 až 7,17 µg/ml). Merania AUC_{0-24h} sa v tejto štúdii nevykonali z dôvodu zriedkavého odberu vzoriek plazmy. Treba poznamenať, že účinnosť a bezpečnosť kaspofungínu sa dostatočne neštudovali v prospektívnych klinických skúšaní zahŕňajúcich novorodencov a dojčatá mladšie ako 3 mesiace.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní na potkanoch a opiciach pri použití intravenózných dávok až do 7 – 8 mg/kg preukázali reakcie v mieste podania injekcie u potkanov a opíc, prejavy uvoľnenia histamínu u potkanov a dôkaz nežiaducich účinkov na pečeň u opíc. Štúdie vývojovej toxicity na potkanoch ukázali, že kaspofungín v dávkach 5 mg/kg spôsobil zníženie hmotnosti plodu a zvýšenie incidencie neúplnej osifikácie stavcov, sterna a kostí lebky, pričom boli spojené

s nežiaducimi účinkami u matky, a to s prejavmi uvoľnenia histamínu u gravidných potkanov. Zaznamenala sa tiež zvýšená incidencia krčných rebier. *In vitro* testy kaspofungínu na možnú genotoxicitu boli negatívne, rovnako ako *in vivo* chromozómový test kostnej drene myši. Na stanovenie karcinogénneho potenciálu neboli vykonané žiadne dlhodobé testy na zvieratách. V štúdiách vykonaných na samcoch a samiciach potkanov sa pri dávkach až do 5 mg/kg/deň nevyskytli žiadne účinky kaspofungínu na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Sacharóza
Manitol
Kyselina octová, ľadová
Hydroxid sodný 3,9 % (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Nemiešajte s rozpúšťadlami s obsahom glukózy, pretože Caspofungin Sandoz nie je stabilný v rozpúšťadlách obsahujúcich glukózu. Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2roky

Rekonštituovaný koncentrát:

má sa použiť ihneď. Údaje o stabilite preukázali, že infúzny koncentrát sa môže uchovávať do 24 hodín, ak sa injekčná liekovka uchováva pri teplote 25 °C alebo nižšej a na rekonštitúciu bola použitá voda na injekcie.

Zriedený infúzny roztok pre pacienta:

má sa použiť ihneď. Údaje o stabilite preukázali, že liek sa môže použiť do 24 hodín, ak sa uchováva pri teplote 25 °C alebo nižšej, alebo do 48 hodín, ak sa infúzny vak (flaša) na intravenózne použitie uchováva v chladničke (pri teplote 2 °C až 8 °C), ak je zriedený infúznym roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) alebo 2,25 mg/ml (0,225 %) alebo Ringerovým roztokom s mliečnanom.

Caspofungin Sandoz neobsahuje konzervanty. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a obvykle nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, okrem prípadov, keď rekonštitúcia a riedenie prebehli v kontrolovaných validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorené injekčné liekovky: uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C).

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml injekčná liekovka zo skla typu I so šedou brómbutylovou gumenou zátkou a vyklápacím tesnením s plastovým uzáverom. Dodávané v balení s 1 injekčnou liekovkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rekonštitúcia Caspofunginu Sandoz

NEPOUŽÍVAJTE ŽIADNE ROZPÚŠŤADLÁ OBSAHUJÚCE GLUKÓZU, pretože Caspofungin Sandoz nie je stabilný v rozpúšťadlách obsahujúcich glukózu. NEMIEŠAJTE ANI NEPODÁVAJTE Caspofungin Sandoz SPOLU S INÝMI LIEKMI V INFÚZII, pretože nie sú k dispozícii žiadne údaje o kompatibilitate Caspofunginu Sandoz s inými intravenóznymi látkami, aditívami alebo liekmi. Vizualne skontrolujte infúzny roztok na prítomnosť pevných častíc alebo zmenu zafarbenia. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

POKYNY NA POUŽITIE U DOSPELÝCH PACIENTOV

Krok 1 Rekonštitúcia obsahu bežných injekčných liekoviek

Na rekonštitúciu prášku upravte injekčnú liekovku na izbovú teplotu a za aseptických podmienok pridajte 10,5 ml vody na injekcie. Koncentrácia rekonštituovanej injekčnej liekovky bude 7,2 mg/ml.

Biely až takmer biely kompaktný lyofilizovaný prášok sa úplne rozpustí. Jemne miešajte, až kým nezískate číry roztok. Rekonštituované roztoky sa majú vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc alebo zmenu zafarbenia. Takto rekonštituovaný roztok sa môže uchovávať do 24 hodín pri teplote 25 °C alebo nižšej.

Krok 2 Pridanie rekonštituovaného Caspofunginu Sandoz do infúzneho roztoku pre pacienta

Rozpúšťadlá na prípravu výsledného infúzneho roztoku sú: injekčný roztok chloridu sodného alebo Ringerov roztok s mliečnanom.

Infúzny roztok sa pripraví za aseptických podmienok pridaním príslušného množstva rekonštituovaného koncentrátu (ako je uvedené v tabuľke nižšie) do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše.

Ak je to z medicínskeho hľadiska potrebné, pre denné dávky 50 mg alebo 35 mg sa môže použiť redukovaný objem infúzie 100 ml.

Ak je roztok zakalený alebo vznikla zrazenina, nepoužívajte ho.

PRÍPRAVA INFÚZNEHO ROZTOKU PRE DOSPELÝCH

DÁVKA*	Objem rekonštituovaného Caspofunginu Sandoz, ktorý sa prenesie do infúzneho vaku alebo fľaše	Štandardná príprava (rekonštituovaný Caspofungin Sandoz pridaný do 250 ml) výsledná koncentrácia	Redukovaný objem infúzie (rekonštituovaný Caspofungin Sandoz pridaný do 100 ml) výsledná koncentrácia
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	neodporúča sa
70 mg (z dvoch 50 mg injekčných liekoviek)**	14 ml	0,28 mg/ml	neodporúča sa
35 mg pri stredne závažnej poruche funkcie pečene (z jednej 70 mg injekčnej liekovky)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

- * Na rekonštitúciu obsahu všetkých injekčných liekoviek sa má použiť 10,5 ml.
- ** Keď nie je k dispozícii 70 mg injekčná liekovka, 70 mg dávka môže byť pripravená z dvoch 50 mg injekčných liekoviek.

POKYNY NA POUŽITIE U PEDIATRICKÝCH PACIENTOV

Výpočet plochy povrchu tela (BSA – body surface area) pri pediatrickom dávkovaní

Pred prípravou infúzie vypočítajte podľa nasledovného vzorca (Mostellerov vzorec) plochu povrchu tela (BSA) pacienta:

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

Príprava infúzie pre dávku 70 mg/m² pre pediatrických pacientov vo veku > 3 mesiace (pri použití 70 mg injekčnej liekovky)

1. Stanovte skutočnú nasycovaciu dávku, ktorá sa má u pediatrického pacienta použiť pomocou pacientovho BSA (podľa výpočtu vyššie) a nasledovného vzorca:
 $BSA(m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{nasycovacia dávka}$
Maximálna nasycovacia dávka v 1. deň nesmie prekročiť 70 mg bez ohľadu na pacientovu vypočítanú dávku.
2. Injekčnú liekovku Caspofunginu Sandoz vybratú z chladničky nechajte ohriať na izbovú teplotu.
3. Asepticky pridajte 10,5 ml vody na injekcie.^a Tento rekonštituovaný roztok sa môže uchovávať do 24 hodín pri teplote 25 °C alebo nižšej.^b Takto sa dosiahne výsledná koncentrácia kaspofungínu v injekčnej liekovke 7,2 mg/ml.
4. Z injekčnej liekovky odoberte objem lieku zodpovedajúci vypočítanej nasycovacej dávke (krok 1). Tento objem (ml)^c rekonštituovaného Caspofunginu Sandoz asepticky preneste do i.v. vaku (alebo fľaše) obsahujúceho 250 ml 0,9 %; 0,45 % alebo 0,225 % injekčného roztoku chloridu sodného alebo Ringerovho roztoku s mliečnanom. Prípadne objem (ml)^c rekonštituovaného Caspofunginu Sandoz sa môže pridať do menšieho objemu 0,9 %; 0,45 % alebo 0,225 % injekčného roztoku chloridu sodného alebo Ringerovho roztoku s mliečnanom, neprekročíte pritom výslednú koncentráciu 0,5 mg/ml. Tento infúzny roztok sa musí použiť do 24 hodín, ak sa uchováva pri teplote 25 °C alebo nižšej alebo do 48 hodín, ak sa uchováva v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C.

Príprava infúzie pre dávku 50 mg/m² pre pediatrických pacientov vo veku > 3 mesiace (pri použití 70 mg injekčnej liekovky)

1. Stanovte skutočnú dennú udržiavaciu dávku, ktorá sa má u pediatrického pacienta použiť pomocou pacientovho BSA (podľa výpočtu vyššie) a nasledovnej rovnice:
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{denná udržiavacia dávka}$
Denná udržiavacia dávka nesmie prekročiť 70 mg bez ohľadu na pacientovu vypočítanú dávku.
2. Injekčnú liekovku Caspofunginu Sandoz vybratú z chladničky nechajte ohriať na izbovú teplotu.
3. Asepticky pridajte 10,5 ml vody na injekcie.^a Tento rekonštituovaný roztok sa môže uchovávať do 24 hodín pri teplote 25 °C alebo nižšej.^b Takto sa dosiahne výsledná koncentrácia kaspofungínu v injekčnej liekovke 7,2 mg/ml.
4. Z injekčnej liekovky odoberte objem lieku zodpovedajúci vypočítanej dennej udržiavacej dávke (krok 1). Tento objem (ml)^c rekonštituovaného Caspofunginu Sandoz asepticky preneste do i.v. vaku (alebo fľaše) obsahujúceho 250 ml 0,9 %; 0,45 % alebo 0,225 % injekčného roztoku chloridu sodného alebo Ringerovho injekčného roztoku s mliečnanom. Prípadne objem (ml)^c rekonštituovaného Caspofunginu Sandoz sa môže pridať do menšieho objemu 0,9 %; 0,45 % alebo 0,225 % injekčného roztoku chloridu sodného alebo Ringerovho injekčného roztoku s mliečnanom, neprekročíte pritom výslednú koncentráciu 0,5 mg/ml.

Tento infúzny roztok sa musí použiť do 24 hodín, ak sa uchováva pri teplote 25 °C alebo nižšej alebo do 48 hodín, ak sa uchováva v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C.

Poznámky k príprave:

- a. Biely až takmer biely prášok sa úplne rozpustí. Jemne miešajte, až získate číry roztok.
- b. Počas rekonštitúcie a pred podaním infúzie vizuálne skontrolujte rekonštituovaný roztok na prítomnosť pevných častíc alebo zmenu zafarbenia. Ak je roztok zakalený alebo vznikla zrazenina, nepoužívajte ho.
- c. Caspofungin Sandoz je pripravený tak, aby sa celá dávka deklarovaná na injekčnej liekovke (70 mg) dosiahla po odobratí 10 ml z injekčnej liekovky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

26/0052/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26.02.2019
Dátum posledného predĺženia registrácie: 6.6.2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2024