

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Caspofungin DEMO 70 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 70 mg kaspofungínu (vo forme acetátu).

Koncentrácia rekonstituovaného roztoku v injekčnej liekovke bude 7,2 mg/ml.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna 70 mg injekčná liekovka obsahuje 50 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Biely až takmer biely kompaktný prášok pred rekonstitúciou.

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 liekovým formám amfotericínu B a/alebo itraconazolu. 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 nasycovacia dávka 70 mg, ďalej sa má podávať 50 mg denne. U pacientov s hmotnosťou viac ako 80 kg sa po úvodnej 70 mg nasycovacej dávke odporúča podávať 70 mg kaspofungínu denne (pozri časť 5.2). Úprava dávkovania na základe pohlavia alebo rasy nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Pediatricka populácia (vo veku 12 mesiacov až 17 rokov)

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

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

(nesmie sa prekročiť skutočná dávka 70 mg), potom sa podáva dávka 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 skúšaniach zahŕňajúcich novorodencov a dojčatá 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.

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

Trvanie 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 (*area under the curve, AUC*) zvýšená o približne 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 podávanie kaspofungínu v dávke 35 mg denne. V 1. deň sa má podať počiatočná 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

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

Spôsob podávania

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

Dostupné sú 70 mg aj 50 mg injekčné liekovky. 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 ukončiť 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.

Obmedzené údaje naznačujú, že menej časté non-kandidové kvasinky a non-aspergilové plesne nie sú citlivé na kaspofungín. 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 trojnásobok alebo rovné trojnásobku hornej hranice normy (*upper limit of normal*, ULN), ktoré sa po ukončení liečby upravilo. 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. 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 o približne 20 % a u dospelých pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene je AUC zvýšená o približne 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 alebo u pediatrických pacientov s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti. U týchto pacientov sa predpokladá vyššia expozícia ako pri stredne závažnej poruche funkcie pečene, preto sa má kaspofungín 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 objavila abnormálne 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.

Po uvedení kaspofungínu na trh boli hlásené prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN). Opatrnosť je potrebná u pacientov s kožnou alergickou reakciou v anamnéze (pozri časť 4.8).

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 o približne 35 %. Tieto zvýšenia AUC sú pravdepodobne dôsledkom zníženého vychytávania kaspofungínu pečňou.

Kaspofungín nezvyšoval plazmatické hladiny cyklosporínu. Pri súbežnom podávaní kaspofungínu a cyklosporínu došlo k prechodnému zvýšeniu pečňovej ALT a AST o menej ako trojnásobok alebo rovné trojnásobku hornej hranice normy (ULN), ktoré sa upravilo po prerušení liečby. V retrospektívnej štúdii 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 zvážiť 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 primeraná úprava dávky takrolimu.

Klinické štúdie u zdravých dospelých dobrovoľníkov ukazujú, že farmakokinetika kaspofungínu nie je klinicky významne ovplyvnená itraconazolom, amfotericínom B, mykofenolátom, nelfinavirom ani takrolimom. Kaspofungín neovplyvnil farmakokinetiku amfotericínu B, itraconazolu, rifampicínu ani mofetil-mykofenolátu. Hoci sú údaje o bezpečnosti obmedzené, zdá sa, že pri súbežnom podávaní amfotericínu B, itraconazolu, nelfinaviru alebo mofetil-mykofenolátu 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 súbežného 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 by mohol pravdepodobne spočívať v počiatočnej inhibícii a následnej indukcii transportných proteínov. Podobný účinok možno očakávať aj pri ostatných liečivách, ktoré indukujú metabolické enzýmy. Obmedzené 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 zvážiť 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 u pediatrických pacientov dôjde pri induktoroch k podobným zníženiam, 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 zvážiť dávka kaspofungínu 70 mg/m² denne (nesmie sa prekročiť skutočná denná dávka 70 mg).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov 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 nemajú dojčiť.

Fertilita

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

4.7 Ovplynvenie 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 (*adult respiratory distress syndrome*, 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 lokalizovanými 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 štúdii s aspergilózou 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

Nasledovné nežiaduce reakcie boli hlásené počas klinických štúdií a/alebo po uvedení lieku na trh:

<i>Trieda orgánových systémov</i>	<i>Časté (≥1/100 až <1/10)</i>	<i>Menej časté (≥ 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	
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokaliémia	prebytok tekutín, hypomagneziémia, anorexia, nerovnováha elektrolytov, hyperglykémia, hypokalcémia, metabolická acidóza	
Psychické poruchy		anxieta, dezorientácia, insomnia	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závrat, dysgeúzia, parestézia, somnolencia, tremor, hypestézia	
Poruchy oka		okulárny ikterus, rozmazané videnie, opuch viečka, zvýšené slzenie	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie, tachykardia, arytmia, atriálna fibrilácia, kongestívne zlyhanie srdca	
Poruchy ciev	flebitída	tromboflebitída, začervenanie, nával tepla, hypertenzia, hypotenzia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe	nazálna kongescia, faryngolaryngeálna bolesť, tachypnoe, bronchospazmus, kašeľ, nočné paroxyzmálne dyspnoe, hypoxia, šelest, sipot	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, hnačka, vracanie	bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, sucho v ústach, dyspepsia, žalúdočný diskomfort, abdominálna distenzia, ascites, zápcha, dysfágia, flatulencia	
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšené pečeňové hodnoty (alanínaminotransferáza, aspartátaminotransferáza, alkalická fosfatáza v krvi, konjugovaný bilirubín, bilirubín v krvi)	cholestáza, hepatomegália, hyperbilirubinémia, žltáčka, abnormálna funkcia pečene, hepatotoxicita, porucha pečene, zvýšená gamaglutamyltransferáza	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	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)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia	bolesť chrbta, bolesť končatín, bolesť kostí, svalová slabosť, myalgia	

Poruchy obličiek a močových ciest		renálne zlyhanie, akútne renálne zlyhanie	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia, 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 na 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	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	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 v krvi, znížený vápnik v krvi, zvýšený vápnik v krvi, znížené chloridy v krvi, zvýšená glukóza v krvi, znížený horčík v krvi, znížený fosfor v krvi, zvýšený fosfor v krvi, zvýšená urea v krvi, predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, znížené hydrogénuhličitany 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 (<i>international normalized</i>	

		<i>ratio</i>), 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 51 dní) (pozri časť 5.1). Štúdia porovnávala kaspo fungín podávaný v dávke 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 denne 50 mg 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.

Pediatrická populácia

Údaje dostupné z 5 klinických štúdií ukončených u 171 pediatrických pacientov naznačujú, že celkový výskyt klinických nežiaducich účinkov (26,3 %; 95 % CI -19,9; 33,6) nie je horší ako výskyt klinických nežiaducich účinkov hlásený u dospelých liečených kaspo fungínom (43,1 %; 95 % CI - 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 %).

Boli hlásené nasledovné nežiaduce reakcie:

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$)
Poruchy krvi a lymfatického systému		zvýšený počet eozinofilov
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia
Poruchy ciev		začervenanie, hypotenzia
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (AST, ALT)
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, pruritus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	horúčka	triaška, bolesť v mieste zavedenia katétra
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		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 kaspo fungínu v jeden deň. Tieto prípady neviedli ku klinicky významným nežiaducim reakciám. Kaspo fungín nie je dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Kaspofungínium-diacetát je semisyntetická lipopeptidová (echinokandínová) zlúčenina syntetizovaná z fermentačného produktu *Glarea lozoyensis*. Kaspofungínium-diacetát inhibuje syntézu beta (1,3)-D-glukánu, esenciálnej zložky bunkovej steny mnohých vlákňitých 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 druhu *Aspergillus* pôsobeniu kaspofungínu spôsobuje lýzu a smrť apikálnych koncov hýf a miest vetvenia hýf, kde prebieha rast a delenie buniek.

Farmakodynamické účinky

Kaspofungín má *in vitro* účinok na druh *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 na druh *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 vykonané 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 druh *Aspergillus*) a metódy M27-A3 (pre druh *Candida*). Štandardizované techniky na testovanie citlivosti kvasiniek boli stanovené normou EUCAST. Hraničné hodnoty pre kaspofungín normou EUCAST sa doteraz nestanovili z dôvodu významnej variability 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* stredne citlivé voči anidulafungínu a mikafungínu považovať za stredne citlivé voči kaspofungínu.

Mechanizmus rezistencie

U malého počtu pacientov sa počas liečby identifikovali izoláty druhu *Candida* so zníženou citlivosťou na kaspofungín (hodnoty MIC pre kaspofungín > 2 mg/l (4- až 30-násobné zvýšenie 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 na kaspofungín sa identifikoval u druhov *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 bol po 70 mg nasycovacej dávke podávaný v dávke 50 mg jedenkrát denne, zatiaľ čo amfotericín B bol non-neutropenickým pacientom podávaný v dávke 0,6 až 0,7 mg/kg/deň a neutropenickým pacientom 0,7 až 1,0 mg/kg/deň. Priemerné trvanie intravenózne 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 primárnej

analýzy účinnosti odpovede (*Modified Intention To-Treat*, MITT) zaradených 224 pacientov; miery priaznivej odpovede na liečbu invazívnej kandidózy boli pre kaspofungín (73 % [80/109]) a amfotericín B (62 % [71/115]) [% rozdiel 12,7 (95,6 % CI -0,7; 26,0)] porovnateľné. U pacientov s kandidémiou boli miery priaznivej odpovede na konci i.v. štúdie pre kaspofungín (72 % [66/92]) a amfotericín B (63 % [59/94]) v primárnej analýze účinnosti (MITT analýza) [% rozdiel 10,0 (95,0 % CI -4,5; 24,5)] porovnateľné. Údaje u pacientov s nehematologickou infekciou boli obmedzenejšie. Miery priaznivej 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 terapeutickej štúdie.

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 v dávke 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 % CI -5,9; 18,4]).

Invazívna aspergilóza u dospelých pacientov: V otvorenej nekomparatívnej štúdii 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 röntgenových snímkach, ako aj zlepšenie prejavov a príznakov ochorenia) boli použité presné 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, miera priaznivej odpovede počas liečby kaspofungínom bola podobná 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 2 z 8 pacientov, ktorí mali aj jednoznačné, 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 raz 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 populácie s úmyslom liečiť (*Modified Intention-To-Treat*,

MITT) bolo zaradených 1 095 pacientov; kaspofungín (33,9 %) bol rovnako účinný ako lipozomálny amfotericín B (33,7 %) [% rozdiel 0,2 (95,2 % CI -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) prežívanie po dobu 7 dní po ukončení skúšanej liečby (kaspofungín 92,6 % [515/556], lipozomálny amfotericín B 89,2 % [481/539]), (4) žiadne ukončenie užívania skúšaného lieku pre toxicitu spojenú s liečivom 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]). Mieru odpovede na kaspofungín a lipozomálny amfotericín B boli pri základných infekciách zapríčinených druhom *Aspergillus* 41,7 % (5/12) a 8,3 % (1/12), v uvedenom poradí a pri infekciách zapríčinených druhom *Candida* 66,7 % (8/12) a 41,7 % (5/12), v uvedenom poradí. Pacienti v skupine s kaspofungínom mali nové infekcie zapríčinené nasledujúcimi menej častými kvasinkami a plesňami: druh *Trichosporon* (1), druh *Fusarium* (1), druh *Mucor* (1) a druh *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 kritériá 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 pomere 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 nasledujúce: 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, ezofágovou 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 ezofágovú kandidózu. Miera priaznivej odpovede podľa indikácie v čase ukončenia liečby kaspofungínom bola v MITT analýze nasledujúca: 81 % (30/37) pri invazívnej kandidóze, 50 % (5/10) pri invazívnej aspergilóze a 100 % (1/1) pri ezofágovej kandidóze.

V dvojito zaslepenej, randomizovanej (2:1) komparátorom kontrolovanej štúdii bola hodnotená bezpečnosť, znášanlivosť a účinnosť kaspofungínu (2 mg/kg/deň intravenózne, infúzia počas 2 hodín) oproti deoxycholátu amfotericínu B (1 mg/kg/deň) u novorodencov a dojčiat mladších ako 3 mesiace s invazívnou kandidózou (potvrdenou kultiváciou). Kvôli nedostatočnej účasti bola štúdia ukončená predčasne a randomizovaných bolo iba 51 pacientov. Podiel pacientov s prežitím bez mykózy 2 týždne po liečbe v skupine liečenej kaspofungínom (71,0 %) bol podobný ako v skupine liečenej deoxycholátom amfotericínu B (68,8 %). Na základe tejto štúdie nie je možné uviesť žiadne odporúčania pre 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 maximum 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 vedie v malej miere k vzniku ireverzibilnej väzby 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, jednod hodinovej 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

U dospelých pacientov s poruchou funkcie obličiek a s miernou poruchou funkcie pečene, u žien a u 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).

Telesná hmotnosť: V populačných farmakokinetických analýzách u dospelých pacientov s kandidózou sa zistilo, že telesná hmotnosť ovplyvňuje farmakokinetiku kaspofungínu. So zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou klesajú plazmatické koncentrácie. Predpokladá sa, že priemerná expozícia u dospelého pacienta s telesnou 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 a stredne závažnou poruchou funkcie pečene je AUC zvýšená asi o 20 %, resp. 75 %, v uvedenom poradí. Chýbajú klinické skúsenosti u dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a u pediatrických pacientov s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie pečene. V štúdií s opakovanými dávkami 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 štúdií s jednorazovou dávkou 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 závislosť 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, ezofágovou kandidózou alebo invazívnou aspergilózou, ktorí dostávali opakované denné dávky kaspofungínu 50 mg, však nemala mierna až pokročilá porucha funkcie obličiek signifikantný 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 signifikantné rozdiely medzi belochmi, černochochmi, Hispáncami a mesticmi.

Pediatrickí pacienti:

U dospievajúcich (vo veku 12 až 17 rokov) dostávajúcich kaspofungín v dávke 50 mg/m² denne (maximálne 70 mg denne) bola plazmatická AUC_{0-24h} kaspofungínu vo všeobecnosti porovnateľná s hodnotou pozorovanou u dospelých dostávajúcich 50 mg kaspofungínu 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 v dávke 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 v dávke 50 mg/deň.

U malých detí a batoliat (vo veku 12 až 23 mesiacov) dostávajúcich kaspofungín v dávke 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 v dávke 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 rovnakom 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. Variabilita sa však pozorovala pri koncentrácii C_{1h} (geometrický priemer v 4. deň 11,73 µg/ml, rozsah 2,63 až 22,05 µg/ml) aj pri 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 neskúmali v prospektívnych klinických skúškaniach zahŕňajúcich novorodencov a dojčatá mladšie ako 3 mesiace.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní u potkanov a opíc 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 u

potkanov ukázali, že kaspofungín v dávkach 5 mg/kg spôsobil zníženie hmotnosti plodu a zvýšenie incidencie neúplnej osifikácie stavcov, sterna a kostí lebky, ktoré 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
hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Rekonštituovaný koncentrát: má sa použiť okamžite. Údaje o stabilite preukázali, že prášok na koncentrát na infúzny roztok môže byť uchovávaný počas 24 hodín pri teplote do 25 °C alebo nižšej, ak je rekonštituovaný vodou na injekcie.

Riedený infúzny roztok pre pacienta: má sa použiť okamžite. Chemická a fyzikálna stabilita počas používania sa preukázala počas 24 hodín pri teplote do 25 °C alebo nižšej, alebo 48 hodín, ak bol intravenóznym infúznym vak (fláša) uchovávaný v chladničke (2 °C až 8 °C) a riedený s 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.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne nemajú trvať dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia a riedenie neprebehli v kontrolovaných validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

Neotvorené injekčné liekovky tiež možno uchovávať pri teplote do 25 °C po dobu 1 mesiaca.

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z číreho, bezfarebného skla (typu I) s objemom 10 ml uzavretá gumennou zátkou a utesnená hliníkovým viečkom. Dodáva sa v balení s 1 injekčnou liekovkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Iba na jednorazové použitie

Rekonštitúcia lieku Caspofungin DEMO

NEPOUŽÍVAJTE ŽIADNE ROZPÚŠŤADLÁ OBSAHUJÚCE GLUKÓZU, pretože Caspofungin DEMO nie je stabilný v rozpúšťadlách obsahujúcich glukózu. NEMIEŠAJTE ANI NEPODÁVAJTE Caspofungin DEMO SPOLU S INÝMI LIEKMI V INFÚZII, pretože nie sú k dispozícii žiadne údaje o kompatibilite lieku Caspofungin DEMO 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.

Príprava zriedeného roztoku pred infúziou

Caspofungin DEMO sa môže podávať v nasledujúcich infúzných roztokoch:

- Chlorid sodný 0,9 %
- Chlorid sodný 0,45 %
- Chlorid sodný 0,225 %
- Ringerov roztok s mliečnanom

POKYNY NA POUŽITIE U DOSPELÝCH PACIENTOV

Krok 1. Rekonštitúcia obsahu bežných injekčných liekoviek

Na rekonštitúciu prášku nechajte prirodzene zahriať injekčnú liekovku na izbovú teplotu a za aseptických podmienok pridajte 10,5 ml vody na injekciu. Koncentrácia rekonštituovaného roztoku v injekčnej liekovke bude 7,2 mg/ml.

Biely až takmer biely kompaktný lyofilizovaný prášok sa úplne rozpustí. Jemne miešajte, 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 lieku Caspofungin DEMO do infúzneho roztoku pacienta

Rozpúšťadlá na prípravu výslednej infúzie sú: injekčný roztok chloridu sodného alebo Ringerov roztok s mliečnanom. Infúzny roztok sa pripraví za aseptických podmienok pridaním príslušného množstva rekonštituovaného koncentráту (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 sa vyzrážal, nepoužívajte ho.

PRÍPRAVA INFÚZNEHO ROZTOKU PRE DOSPELÝCH

DÁVKA*	Objem rekonštituovaného lieku Caspofungin DEMO, ktorý sa preniesie do infúzneho vaku alebo fľaše	Štandardná príprava (rekonštituovaný Caspofungin DEMO pridaný do 250 ml) výsledná koncentrácia	Redukovaný objem infúzie (rekonštituovaný Caspofungin DEMO 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.

** Ak 70 mg injekčná liekovka nie je dostupná, 70 mg dávka sa môže pripraviť z dvoch 50 mg injekčných liekoviek.

POKYNY NA POUŽITIE U PEDIATRICKÝCH PACIENTOV

Výpočet veľkosti plochy povrchu tela (Body Surface Area, BSA) pri pediatrickom dávkovaní

Pred prípravou infúzie vypočítajte podľa nasledujúceho vzorca (Mostellerov vzorec) veľkosť povrchu tela (BSA) pacienta:

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

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

1. Stanovte skutočnú nasycovaciu dávku pre použitie u pediatrického pacienta podľa pacientovho BSA (podľa výpočtu vyššie) a nasledujúceho 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 tohto lieku 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 do 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 lieku Caspofungin DEMO asepticky preneste do i.v. vaku (alebo fľaše) obsahujúceho 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 0,9 %; 0,45 % alebo 0,225 % alebo Ringerovho roztoku s mliečnanom. Prípadne objem (ml)^c rekonštituovaného lieku Caspofungin DEMO preneste do menšieho objemu injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 0,9 %; 0,45 % alebo 0,225 % alebo Ringerovho roztoku s mliečnanom, neprekročte pritom výslednú koncentráciu 0,5 mg/ml. Tento infúzny roztok sa musí použiť do 24 hodín, ak sa uchováva pri teplote do 25 °C alebo do 48 hodín, ak sa uchováva v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C.

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

1. Stanovte skutočnú dennú udržiavaciu dávku pre použitie u pediatrického pacienta podľa pacientovho BSA (podľa výpočtu vyššie) a nasledujúceho vzorca:
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{denná udržiavacia dávka}$.
Denná udržiavacia dávka nesmie prekročiť 70 mg bez ohľadu na pacientovu vypočítanú dávku.
2. Injekčnú liekovku lieku Caspofungin DEMO 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 do 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 lieku Caspofungin DEMO asepticky preneste do i.v. vaku (alebo fľaše) obsahujúceho 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 0,9 %; 0,45 % alebo 0,225 % alebo Ringerovho roztoku s mliečnanom. Prípadne objem (ml)^c rekonštituovaného lieku Caspofungin DEMO preneste do menšieho objemu injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 0,9 %; 0,45 % alebo 0,225 % alebo Ringerovho roztoku s mliečnanom, neprekročte pritom výslednú koncentráciu 0,5 mg/ml. Tento infúzny roztok sa musí použiť do 24 hodín, ak sa uchováva pri teplote do 25 °C 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. Miešajte jemne, až kým získate číry roztok.
- b.** Vizuálne skontrolujte rekonštituovaný roztok na prítomnosť pevných častíc alebo zmenu zafarbenia počas rekonštitúcie a pred podaním infúzie. Nepoužívajte, ak je roztok zakalený alebo sa vyzrážal.
- c.** Caspofungin DEMO je pripravený tak, aby po odobratí 10 ml z injekčnej liekovky poskytoval celú dávku vyznačenú na injekčnej liekovke (70 mg).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

DEMO S.A. PHARMACEUTICAL INDUSTRY
21st km National Road Athens–Lamia
14568 Krioneri, Attiki
Grécko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

26/0268/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2025