

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Caspofungin DEMO 70 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje caspofungin-diacetát, což odpovídá 70 mg caspofunginu.

Koncentrace rekonstituovaného obsahu injekční lahvičky bude 7,2 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý kompaktní prášek před rekonstitucí.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba invazivní kandidózy u dospělých nebo pediatrických pacientů.
- Léčba invazivní aspergilózy u dospělých nebo pediatrických pacientů, kteří jsou refrakterní vůči amfotericinu B, lipidovým lékovým formám amfotericinu B a/nebo itraconazolu nebo tyto způsoby léčby netolerují. Refrakternita je definována jako progresse infekce nebo absence zlepšení po minimálně 7 dnech předcházejících terapeutických dávek účinné antimykotické terapie.
- Empirická léčba předpokládané mykotické infekce (jako jsou *Candida* nebo *Aspergillus*) u dospělých nebo pediatrických pacientů s febrilní neutropenií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu caspofunginem musí zahájit lékař se zkušenostmi s léčbou invazivních mykotických infekcí.

Dávkování

Dospělí pacienti

První den je nutno podat jednu 70mg nasycovací dávku, poté následují dávky 50 mg denně. U pacientů s tělesnou hmotností nad 80 kg se doporučuje po úvodní nasycovací dávce 70 mg pokračovat dávkou 70 mg caspofunginu denně (viz bod 5.2). S ohledem na pohlaví nebo rasu není žádná úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Pediatričtí pacienti (12 měsíců až 17 let)

U pediatrických pacientů (ve věku 12 měsíců až 17 let) musí být dávkování odvozeno od plochy povrchu těla pacienta (viz Návod k použití u pediatrických pacientů, Mostellerův¹ vzorec). Ve všech indikacích

se musí první den podat jedna nasycovací dávka 70 mg/m² (nesmí přesáhnout celkovou maximální dávku 70 mg), poté následuje dávka 50 mg/m² denně (nesmí přesáhnout celkovou maximální dávku 70 mg denně). Pokud je dávka 50 mg/m² denně dobře snášena, ale nevede k odpovídající klinické odpovědi, lze denní dávku zvýšit na 70 mg/m² denně (nesmí přesáhnout celkovou maximální denní dávku 70 mg).

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

Bezpečnost a účinnost kaspofunginu nebyly v klinických hodnoceních s novorozenci a kojenci mladšími 12 měsíců věku dostatečně studovány. Při léčbě této věkové skupiny se doporučuje opatrnost. Omezené údaje naznačují, že se může zvážit podávání kaspofunginu v dávce 25 mg/m² denně u novorozenců a kojenců (ve věku do 3 měsíců) a v dávce 50 mg/m² denně u kojenců (ve věku 3 až 11 měsíců) (viz bod 5.2).

Délka léčby

Délka empirické léčby má vycházet z klinické odpovědi pacienta. Léčba má pokračovat po dobu až 72 hodin po úpravě neutropenie (ANC \geq 500). Pacienty, u nichž se zjistí mykotická infekce, je nutno léčit minimálně po dobu 14 dní a léčba má pokračovat po dobu alespoň 7 dní po úpravě neutropenie i klinických symptomů.

Délka léčby invazivní kandidózy má vycházet z klinické a mikrobiologické odpovědi pacienta. Po zmírnění známek a příznaků invazivní kandidózy a poté, co se výsledky kultivace staly negativními, lze uvažovat o převedení na perorální antimykotickou léčbu. Obecně platí, že antimykotická terapie má pokračovat minimálně po dobu dalších 14 dní od poslední kultivace s pozitivním výsledkem.

Délka léčby invazivní aspergilózy se určuje individuálně a vychází ze závažnosti základního pacientova onemocnění, zotavení z imunosuprese a z klinické odpovědi. Obecně platí, že léčba má pokračovat minimálně po dobu 7 dní po ústupu symptomů.

Informace o bezpečnosti délky léčby delší než 4 týdny jsou omezené. Dostupné údaje nicméně naznačují, že kaspofungin je při delší léčbě (až 162 dní u dospělých pacientů a až 87 dní u pediatrických pacientů) nadále dobře snášen.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů (65 let a starších) se plocha pod křivkou (*area under the curve*, AUC) zvyšuje přibližně o 30 %. Není však nutno systematicky dávku upravovat. Jsou pouze omezené zkušenosti s léčbou u pacientů ve věku 65 let a starších (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutno dávku upravovat (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U dospělých pacientů s lehkou poruchou funkce jater (skóre 5–6 dle Childa a Pughy) není zapotřebí žádné úpravy dávky. U dospělých pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre 7–9 dle Childa a Pughy) se na základě farmakokinetických údajů doporučuje podávat kaspofungin v dávce 35 mg denně. První den je nutno podat počáteční 70mg nasycovací dávku. U dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Pughy vyšší než 9) a u pediatrických pacientů s jakýmkoli stupněm poruchy funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti (viz bod 4.4).

Současné podávání s induktory metabolických enzymů

Omezené množství údajů naznačuje, že je třeba zvážit zvýšení denní dávky kaspofunginu na 70 mg po podání 70mg nasycovací dávky při současném podávání kaspofunginu dospělým pacientům s některými induktory metabolických enzymů (viz bod 4.5). Pokud se kaspofungin podává pediatrickým pacientům (ve věku 12 měsíců až 17 let) spolu s těmiž induktory metabolických enzymů (viz bod 4.5), je nutno zvážit podávání kaspofunginu v dávce 70 mg/m² denně (nesmí se přesáhnout celková maximální denní dávka 70 mg).

Způsob podání

Po rekonstituci a naředění je nutno roztok podat pomalou intravenózní infuzí po dobu přibližně 1 hodiny. Pokyny k rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.6.

K dispozici jsou injekční lahvičky o obsahu 70 mg i 50 mg. Kaspofungin se má podávat jako jedna infuze denně.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V průběhu podávání kaspofunginu byla hlášena anafylaxe. Pokud se tak stane, musí být terapie kaspofunginem ukončena a musí být poskytnuta odpovídající léčba. Byly hlášeny pravděpodobně histaminem zprostředkované nežádoucí účinky zahrnující vyrážku, otok obličeje, angioedém, svědění, pocit tepla nebo bronchospasmus, které mohou vyžadovat přerušování podávání kaspofunginu a/nebo poskytnutí odpovídající léčby.

Z omezeného množství dat lze usuzovat, že méně běžné non-*Candida* kvasinky a non-*Aspergillus* plísně nejsou na kaspofungin citlivé. Účinnost kaspofunginu na tyto mykotické patogeny nebyla stanovena.

Současné podávání kaspofunginu s cyklosporinem bylo hodnoceno u zdravých dospělých dobrovolníků i u dospělých pacientů. Několik zdravých dospělých dobrovolníků, jimž byly podány dvě dávky cyklosporinu 3 mg/kg s kaspofunginem, vykazovalo přechodné zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) ve výši menší nebo rovnající se trojnásobku horní hranice normálních hodnot (ULN), které vymizelo při ukončení léčby. V retrospektivní studii se 40 pacienty léčenými kaspofunginem (po uvedení na trh) a cyklosporinem po dobu 1 až 290 dní (medián 17,5 dne) nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky na játra. Tyto údaje naznačují, že kaspofungin lze podávat pacientům užívajícím cyklosporin v případech, kdy případný léčebný přínos převáží nad možným rizikem. Při současném podávání kaspofunginu a cyklosporinu je třeba zvážit nutnost pečlivého monitorování hladin jaterních enzymů.

U dospělých pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater se hodnota AUC zvýšila přibližně o 20 %, resp. 75 %. Při středně těžké poruše funkce jater se u dospělých doporučuje snížení denní dávky na 35 mg. U dospělých s těžkou poruchou funkce jater a u pediatrických pacientů s jakýmkoli stupněm poruchy funkce jater nejsou žádné klinické zkušenosti. Předpokládá se vyšší expozice než při středně těžké poruše funkce jater a u těchto pacientů je nutno kaspofungin užívat s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

U zdravých dobrovolníků a u dospělých a pediatrických pacientů léčených kaspofunginem byly

pozorovány laboratorní abnormality v testech jaterních funkcí. U některých dospělých a pediatrických pacientů se závažným základním onemocněním, kteří dostávali souběžně s kaspofunginem více léků, byly hlášeny případy klinicky signifikantní jaterní dysfunkce, hepatitidy a jaterního selhání; příčinná souvislost s kaspofunginem nebyla prokázána. Pacienti, u kterých se objeví abnormální testy jaterních funkcí v průběhu léčby kaspofunginem, mají být monitorováni kvůli známkám zhoršení jaterních funkcí a má být znovu zhodnocen poměr rizika a přínosů pokračování léčby kaspofunginem.

Po uvedení kaspofunginu na trh byly hlášeny případy Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN). U pacientů s alergickou kožní reakcí v anamnéze je třeba dbát opatrnosti (viz bod 4.8).

Použití během renální substituční terapie (RRT – Renal Replacement Therapy)

U pacientů léčených kaspofunginem během kontinuální RRT může použití membrán odvozených od polyakrylonitrilu (např. při hemofiltraci nebo hemodiafiltraci) vést k adsorpci léku, což může potenciálně snížit účinnost kaspofunginu. Zvýšení dávky nemusí tomuto efektu zabránit. Doporučuje se použít alternativní mimotělní membránu nebo jinou antimykotickou látku. Riziko selhání léčby může vést ke zhoršení infekce a úmrtí.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie *in vitro* ukazují, že kaspofungin není inhibítozem žádného enzymu systému cytochromu P450 (CYP). V klinických studiích kaspofungin neindukoval metabolismus CYP3A4 jiných látek. Kaspofungin není substrátem P-glykoproteinu a je špatným substrátem enzymů cytochromu P450. Ve farmakologických a klinických studiích však bylo zjištěno, že dochází k interakci kaspofunginu s jinými léčivými přípravky (viz dále).

Ve dvou klinických studiích provedených u zdravých dospělých jedinců zvyšoval cyklosporin A (jedna dávka 4 mg/kg nebo dvě dávky 3 mg/kg v odstupu 12 hodin) AUC kaspofunginu přibližně o 35 %. Tato zvýšení AUC jsou pravděpodobně výsledkem sníženého vychytávání kaspofunginu játry.

Kaspofungin nezvyšoval plazmatické hladiny cyklosporinu. Při současném podání kaspofunginu a cyklosporinu došlo k přechodnému zvýšení hodnot jaterních ALT a AST ve výši menší nebo rovnající se trojnásobku horní hranice normálních hodnot (ULN), které vymizelo po ukončení léčby. V retrospektivní studii se 40 pacienty léčenými kaspofunginem (po uvedení na trh) a cyklosporinem po dobu 1 až 290 dní (medián 17,5 dne) nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky na játra (viz bod 4.4). Při současném podávání obou léků je třeba zvážit nutnost pečlivého sledování hodnot jaterních enzymů.

Kaspofungin u zdravých dospělých dobrovolníků snižoval minimální koncentrace takrolimu o 26 %. U pacientů léčených oběma léky je povinné standardní monitorování koncentrací takrolimu v krvi a příslušná úprava dávky takrolimu.

Klinické studie u zdravých dospělých dobrovolníků ukazují, že farmakokinetika kaspofunginu není v klinicky významné míře narušena itrakonazolem, amfotericinem B, mykofenolátem, nelfinavirem ani takrolimem. Kaspofungin neměl vliv na farmakokinetiku amfotericinu B, itrakonazolu, rifampicinu ani mofetil-mykofenolátu. I když údaje o bezpečnosti jsou omezené, zdá se, že při současném podávání amfotericinu B, itrakonazolu, nelfinaviru nebo mofetil-mykofenolátu s kaspofunginem nejsou žádná zvláštní opatření nutná.

Rifampicin vedl u zdravých dospělých dobrovolníků k 60% zvýšení AUC a 170% zvýšení minimálních koncentrací kaspofunginu první den současného podávání, pokud bylo podávání obou léků zahájeno současně. Minimální koncentrace kaspofunginu se při opakovaném podávání postupně snižovaly. Po dvoutýdenním podávání měl rifampicin omezený účinek na AUC, ale minimální hladiny byly o 30 % nižší než u dospělých jedinců, kteří dostávali kaspofungin samostatně. Mechanismus interakce by mohl snad být výsledkem počáteční inhibice a následné indukce transportních proteinů. Podobný účinek lze očekávat u jiných léčivých přípravků indukujících metabolické enzymy. Omezené množství údajů z populačních farmakokinetických studií ukazuje, že současné podávání kaspofunginu s induktory efavirenzem, nevirapinem, rifampicinem, dexamethasonem, fenytoinem nebo karbamazepinem by mohlo vést ke snížení AUC kaspofunginu. Při současném podávání induktorů metabolických enzymů je u dospělých pacientů třeba zvážit zvýšení denní dávky kaspofunginu na 70 mg po podání 70mg nasycovací dávky (viz bod 4.2).

Všechny výše popsané studie lékových interakcí u dospělých byly provedeny s denní dávkou 50 mg nebo 70 mg kaspofunginu. Interakce vyšších dávek kaspofunginu s jinými léčivými přípravky nebyly formálně hodnoceny.

U pediatrických pacientů výsledky regresních analýz farmakokinetických údajů naznačují, že současné podávání dexamethasonu s kaspofunginem může vést ke klinicky významným snížením minimálních koncentrací kaspofunginu. Toto zjištění může ukazovat na to, že u pediatrických pacientů dojde k podobným snížením navozeným induktory jako u dospělých. Pokud se kaspofungin pediatrickým pacientům (ve věku 12 měsíců až 17 let) podává společně s induktory clearance léčivé látky, jako je rifampicin, efavirenz, nevirapin, fenytoin, dexamethason nebo karbamazepin, je nutno zvážit podávání kaspofunginu v dávce 70 mg/m² denně (nesmí se přesáhnout celková maximální denní dávka 70 mg).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání kaspofunginu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Kaspofungin se nemá během těhotenství používat, pokud to není jednoznačně nutné. Studie na zvířatech prokázaly vývojovou toxicitu (viz bod 5.3). Ve studiích na zvířatech bylo zjištěno, že kaspofungin prochází placentární bariérou.

Kojení

Není známo, zda se kaspofungin vylučuje do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat ukázaly, že se kaspofungin vylučuje do mléka. Ženy užívající kaspofungin nemají kojit.

Fertilita

Ohledně kaspofunginu nebyly ve studiích na samcích a samicích potkanů pozorovány žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3). K vyhodnocení vlivu na fertilitu nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce (anafylaxe a pravděpodobně histaminem zprostředkované

nežádoucí účinky (viz bod 4.4)).

U pacientů s invazivní aspergilózou byl rovněž hlášen plicní edém, syndrom respirační tísně dospělých (*adult respiratory distress syndrome*, ARDS) a radiograficky zjištěné infiltráty.

Dospělí pacienti

V klinických studiích dostalo 1 865 dospělých jedinců jednorázové nebo opakované dávky kaspofunginu: 564 pacientů s febrilní neutropenií (studie empirické terapie), 382 pacientů s invazivní kandidózou, 228 pacientů s invazivní aspergilózou, 297 pacientů s lokalizovanými kandidózami a 394 jedinců zařazených do studií fáze I. Ve studii empirické terapie byli pacienti léčeni chemoterapií pro malignitu a podstoupili transplantaci hematopoetických kmenových buněk (včetně 39 alogenních transplantací). Většina pacientů s invazivními kandidózami měla ve studiích zahrnujících pacienty s prokázanou kandidovou infekcí závažné základní onemocnění či stav (např. hematologickou nebo jinou malignitu, velký chirurgický výkon v nedávné době, HIV) vyžadující současné podávání několika léků. Pacienti v nesrovnávací studii s patogenem *Aspergillus* měli často závažné predisponující onemocnění nebo stav (např. transplantaci kostní dřeně nebo periferních kmenových buněk, hematologickou malignitu, solidní nádor nebo orgánové transplantace) vyžadující současné podávání několika léků.

Flebitida byla často uváděným lokálním nežádoucím účinkem v místě vpichu injekce ve všech patientských populacích. Mezi další místní reakce patřily erytém, bolest/citlivost, svědění, výtoky a pocity pálení.

Uváděné klinické a laboratorní abnormality u všech dospělých léčených kaspofunginem (celkem 1 780) byly typicky mírné a vzácně vedly k ukončení léčby.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v průběhu klinických studií s kaspofunginem a/nebo po jeho uvedení na trh:

<i>Třída orgánového systému</i>	<i>Časté (≥ 1/100 až < 1/10)</i>	<i>Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)</i>	<i>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</i>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	snížená koncentrace hemoglobinu, snížená hodnota hematokritu, snížený počet leukocytů	anémie, trombocytopenie, koagulopatie, leukopenie, zvýšený počet eozinofilů, snížený počet trombocytů, zvýšený počet trombocytů, snížený počet lymfocytů, zvýšený počet leukocytů, snížený počet neutrofilů	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	hypokalemie	hyperhydratace, hypomagnezemie, anorexie, elektrolytová dysbalance, hyperglykemie, hypokalcemie, metabolická acidóza	
<i>Psychiatrické</i>		úzkost, dezorientace,	

<i>poruchy</i>		insomnie	
<i>Poruchy nervového systému</i>	bolest hlavy	závrať, dysgeuzie, parestezie, somnolence, tremor, hypestezie	
<i>Poruchy oka</i>		oční ikterus, rozmazané vidění, edém očních víček, zvýšená tvorba slz	
<i>Srdeční poruchy</i>		palpitace, tachykardie, arytmie, fibrilace síní, městnavé srdeční selhání	
<i>Cévní poruchy</i>	flebitida	tromboflebitida, zrudnutí, návaly horka, hypertenze, hypotenze	
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	dyspnoe	nazální kongesce, faryngolaryngeální bolest, tachypnoe, bronchospasmus, kašel, paroxysmální noční dušnost, hypoxie, chropy, sípot	
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	nauzea, průjem, zvracení	bolest břicha, bolest horní poloviny břicha, sucho v ústech, dyspepsie, žaludeční diskomfort, břišní distenze, ascites, zácpa, dysfagie, flatulence	
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	zvýšené hodnoty jaterních testů (ALT, AST, alkalické fosfatázy v krvi, konjugovaného bilirubinu, bilirubinu v krvi)	cholestáza, hepatomegalie, hyperbilirubinemie, ikterus, abnormální funkce jater, hepatotoxicita, jaterní porucha, zvýšení hodnot gamaglutamyltransferázy	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	vyrážka, pruritus, erytém, hyperhidróza	erythema multiforme, makulózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, svědivá vyrážka, kopřivka, alergická dermatitida, generalizovaný pruritus, erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, morbiliformní vyrážka, kožní léze	toxická epidermální nekrolýza a Stevensův-Johnsonův syndrom (viz bod 4.4)
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	artralgie	bolest zad, bolest v končetině, bolest kostí, svalová slabost, myalgie	
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		renální selhání, akutní renální selhání	
<i>Celkové poruchy a</i>	pyrexie, zimnice,	bolest, bolest v místě	

<p>reakce v místě aplikace</p>	<p>pruritus v místě infuze</p>	<p>katétru, únava, pocit chladu, pocit horka, erytém v místě infuze, indurace v místě infuze, bolest v místě infuze, otok v místě infuze, flebitida v místě infuze, flebitida v místě injekce, periferní edém, citlivost, hrudní diskomfort, bolest na hrudi, otok obličeje, pocit změny tělesné teploty, indurace, extravazace v místě infuze, podráždění v místě infuze, flebitida v místě infuze, vyrážka v místě infuze, kopřivka v místě infuze, erytém v místě injekce, edém v místě injekce, bolest v místě injekce, otok v místě injekce, malátnost, edém</p>	
<p>Vyšetření</p>	<p>snížená hladina draslíku v krvi, snížená hladina albuminu v krvi</p>	<p>zvýšená hladina kreatininu v krvi, pozitivní nález erytrocytů v moči, snížení hladiny celkové bílkoviny, přítomnost bílkoviny v moči, prodloužený protrombinový čas, zkrácený protrombinový čas, snížená hladina sodíku v krvi, zvýšená hladina sodíku v krvi, snížená hladina vápníku v krvi, zvýšená hladina vápníku v krvi, snížená hladina chloridů v krvi, zvýšená hladina glukózy v krvi, snížená hladina hořčíku v krvi, snížená hladina fosforu v krvi, zvýšená hladina fosforu v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi, prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas, snížená hladina bikarbonátu v krvi, zvýšená hladina chloridů v krvi, zvýšená hladina draslíku v krvi, zvýšený krevní tlak, snížená hladina kyseliny močové v krvi, přítomná krev v moči, abnormální dýchací šelesty, snížený oxid uhličitý, zvýšená hladina imunosupresiv, zvýšení INR, nález močových</p>	

		válců v moči, pozitivní nález leukocytů v moči a zvýšené pH moči	
--	--	--	--

Kaspofofungin byl rovněž hodnocen v dávce 150 mg denně (po dobu až 51 dní) u 100 dospělých pacientů (viz bod 5.1). Studie porovnávala kaspofofungin v dávce 50 mg denně (po 70mg nasycovací dávce 1. den) oproti 150 mg denně při léčbě invazivní kandidózy. V této skupině pacientů byla bezpečnost kaspofofunginu podávaného ve vyšší dávce celkově podobná jako u pacientů, kteří dostávali 50mg denní dávky. Podíl pacientů se závažnými nežádoucími reakcemi souvisejícími s léčivou látkou nebo s nežádoucími reakcemi souvisejícími s léčivou látkou, které vedly k ukončení léčby kaspofofunginem, byl v obou léčených skupinách srovnatelný.

Pediatrickí pacienti

Údaje z 5 klinických studií dokončených u 171 pediatrických pacientů naznačují, že celková incidence klinických nežádoucích účinků (26,3 %; 95% CI –19,9; 33,6) není horší než celková incidence hlášená u dospělých léčených kaspofofunginem (43,1 %; 95% CI – 40,0; 46,2). V porovnání s dospělými pacienty mají však pediatrickí pacienti pravděpodobně jiný profil nežádoucích účinků. Nejčastějšími klinickými nežádoucími účinky souvisejícími s léčivou látkou hlášenými u pediatrických pacientů léčených kaspofofunginem byla pyrexie (11,7 %), vyrážka (4,7 %) a bolest hlavy (2,9 %).

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

<i>Třída orgánového systému</i>	<i>Velmi časté (≥ 1/10)</i>	<i>Časté (≥ 1/100 až < 1/10)</i>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		zvýšený počet eozinofilů
<i>Poruchy nervového systému</i>		bolest hlavy
<i>Srdeční poruchy</i>		tachykardie
<i>Cévní poruchy</i>		zrudnutí, hypotenze
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		zvýšená hladina jaterních enzymů (AST, ALT)
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		vyrážka, pruritus
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	horečka	zimnice, bolest v místě katétru
<i>Vyšetření</i>		Snížení hladiny draslíku, hypomagnezemie, zvýšení hladiny glukózy, snížení hladiny fosforu a zvýšení hladiny fosforu

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48

4.9 Předávkování

Bylo hlášeno neúmyslné podání kaspofunginu v dávce až 400 mg v jednom dni. Tato situace nevedla k žádným klinicky významným nežádoucím účinkům. Kaspofungin nelze z organismu odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykotika pro systémovou aplikaci, ATC kód: J02AX04.

Mechanismus účinku

Kaspofungin-acetát je polosyntetická lipopeptidová (echinokandin) sloučenina syntetizovaná z produktu fermentace *Glarea lozoyensis*. Kaspofungin-acetát inhibuje syntézu beta (1,3)-D-glukanu, který je základní složkou buněčné stěny mnoha vláknitých hub a kvasinek. Beta (1,3)-D-glukan není přítomen v buňkách savců.

Byl prokázán fungicidní účinek kaspofunginu proti kvasinkám *Candida*. Studie *in vitro* a *in vivo* prokázaly, že expozice plísně *Aspergillus* kaspofunginu vede k lýze a odumření špiček hrotů a bodů větvení hyf, kde dochází k růstu a dělení buněk.

Farmakodynamické účinky

Kaspofungin má *in vitro* účinek proti druhům *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]). Kaspofungin rovněž vykazuje *in vitro* aktivitu vůči druhům *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]), včetně izolátů s mutacemi v transportních mechanismech vícečetné rezistence a izolátů se získanou nebo přirozenou rezistencí na flukonazol, amfotericin B a 5-flucytosin. Testování citlivosti se provádělo podle modifikace metody M38-A2 (pro rod *Aspergillus*) a metody M27-A3 (pro rod *Candida*) Institutu pro klinické a laboratorní standardy (*Clinical and Laboratory Standards Institute* – CLSI, dříve znám pod názvem Národní výbor pro klinické laboratorní standardy, *National Committee for Clinical Laboratory Standards* – NCCLS).

EUCAST stanovil standardizované techniky testování citlivosti kvasinek. Hraniční hodnoty pro kaspofungin nebyly EUCAST dosud stanoveny, a to v důsledku významného mezilaboratorního kolísání hodnot MIC pro kaspofungin. V rámci hraničních hodnot mají být izoláty rodu *Candida*, které jsou citlivé na anidulafungin stejně jako na mikafungin, považovány za citlivé i ke kaspofunginu. Podobně izoláty *C. parapsilosis*, středně citlivé k anidulafunginu a mikafunginu, lze považovat za středně citlivé i ke kaspofunginu.

Mechanismus rezistence

U malého počtu pacientů byly během léčby zjištěny izoláty kandidy se sníženou citlivostí na kaspofungin (za použití standardizovaných testovacích technik schválených CLSI byly hlášeny MIC kaspofunginu > 2 mg/l tj. 4–30násobný vzestup MIC). Zjištěný mechanismus rezistence spočíval v mutacích genů FKS1 a/nebo FKS2 (pro *C. glabrata*). Tyto případy byly spojeny se špatnými klinickými výsledky. Byl zjištěn rozvoj rezistence *in vitro* na kaspofungin u rodu *Aspergillus*. Při omezených klinických zkušenostech byla pozorována rezistence na kaspofungin u pacientů s invazivní aspergilózou.

Mechanismus rezistence není znám. Incidence rezistence na kaspofungin u různých klinických izolátů *Aspergillus* je vzácná.

U rodu *Candida* byla rezistence na kaspofungin pozorována, ale výskyt se může lišit podle druhu nebo regionu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Invazivní kandidóza u dospělých pacientů: do zahajovací studie porovnávací kaspofungin a amfotericin B při léčbě invazivní kandidózy bylo zařazeno 239 pacientů. Dvacet čtyři pacienti mělo neutropenii. Nejčastějšími diagnózami byly infekce krevního oběhu (kandidemie) (77 %, n = 186) a peritonitida vyvolaná druhy *Candida* (8 %, n = 19); pacienti s endokarditidou, osteomyelitidou nebo meningitidou, vyvolanými druhy *Candida*, byli z této studie vyloučeni. Kaspofungin byl po 70mg nasycovací dávce podáván v dávce 50 mg jednou denně, zatímco amfotericin B byl podáván v dávkách 0,6–0,7 mg/kg/den pacientům bez neutropenie nebo v dávkách 0,7–1,0 mg/kg/den pacientům s neutropenií. Průměrná délka intravenózní terapie byla 11,9 dne, s rozmezím 1 až 28 dní. Příznivá odpověď byla definována jako ústup symptomů i mikrobiologické vyléčení kandidózy. Do primární analýzy účinnosti (analýza MITT), hodnotící odpověď na konci studie s i.v. terapií, bylo zařazeno 224 pacientů; poměr příznivé odpovědi na léčbu invazivní kandidózy byl u kaspofunginu (73 % [80/109]) a u amfotericinu B (62 % [71/115]) srovnatelný [% rozdíl 12,7 (95,6% interval spolehlivosti –0,7; 26,0)]. U pacientů s kandidemií byl poměr příznivé odpovědi na konci studie s i.v. terapií v primární analýze účinnosti (analýza MITT) u kaspofunginu (72 % [66/92]) a u amfotericinu B (63 % [59/94]) srovnatelný [% rozdíl 10,0 (95,0% interval spolehlivosti – 4,5; 24,5)]. Údaje u pacientů s místy infekce mimo krevní řečiště byly omezenější. Poměr příznivé odpovědi u pacientů s neutropenií byl 7/14 (50 %) ve skupině s kaspofunginem a 4/10 (40 %) ve skupině s amfotericinem B. Tyto omezené údaje jsou podpořeny výstupy studie empirické terapie.

Ve druhé studii dostávali pacienti s invazivní kandidózou denní dávky kaspofunginu 50 mg/den (po 70mg nasycovací dávce 1. den) nebo kaspofungin v dávce 150 mg/den (viz bod 4.8). V této studii byla dávka kaspofunginu podávána po dobu 2 hodin (místo obvyklého jednohodinového podávání). Do studie nebyli zařazeni pacienti s podezřením na endokarditidu, meningitidu nebo osteomyelitidu vyvolanou druhy *Candida*. Jelikož šlo o studii primární terapie, nebyli zařazeni ani pacienti, kteří byli refrakterní na předchozí léčbu antimykotiky. Rovněž byl omezen počet pacientů s neutropenií zařazených do této studie (8,0 %). Účinnost byla v této studii sekundárním cílovým parametrem. Do analýzy účinnosti byli zařazeni pacienti, kteří vyhověli kritériím pro zařazení a kteří dostali jednu nebo více dávek hodnocené terapie kaspofunginem. Výskyt příznivé celkové odpovědi na konci léčby kaspofunginem byl v obou léčených skupinách podobný: 72 % (73/102) u skupiny léčené kaspofunginem v dávce 50 mg a 78 % (74/95) u skupiny léčené kaspofunginem v dávce 150 mg (rozdíl 6,3 % [95% CI – 5,9; 18,4]).

Invazivní aspergilóza u dospělých pacientů: do otevřené nesrovnávací studie s cílem zhodnotit bezpečnost, snášenlivost a účinnost kaspofunginu bylo zařazeno 69 dospělých pacientů (ve věku 18 až 80 let) s invazivní aspergilózou. Pacienti museli být buď refrakterní (progrese onemocnění nebo neúspěšnost zlepšení jinými antimykotickými terapiemi podávanými po dobu alespoň 7 dní) (84 % zařazených pacientů), nebo trpěli nesnášenlivostí (16 % zařazených pacientů) jiných standardních antimykotických terapií. Většina pacientů měla základní onemocnění (hematologická malignita [n = 24], alogenní transplantace kostní dřeně nebo transplantace kmenových buněk [n = 18], orgánová transplantace [n = 8], solidní nádor [n = 3] nebo jiná onemocnění [n = 10]). Pro stanovení diagnózy invazivní aspergilózy a odpovědi na terapii byly použity přesné definice vytvořené podle kritérií skupiny pro studium mykóz (*Mycoses Study Group Criteria*) (příznivá odpověď vyžadovala klinicky významné zlepšení rentgenových snímků, jakož i známek a symptomů). Průměrná délka terapie byla 33,7 dne, s rozmezím 1 až 162 dní. Nezávislý sbor odborníků zjistil, že 41 % (26/63) pacientů, kteří dostali minimálně jednu dávku kaspofunginu, mělo příznivou odpověď. Z pacientů s více než 7denní aplikací kaspofunginu mělo 50 % (26/52) příznivou odpověď. Četnost příznivých odpovědí u pacientů buď refrakterních, nebo nesnášejících předchozí terapie byla 36 % (19/53), resp. 70 % (7/10). I když dávky

předchozí antimykotické léčby u 5 pacientů zařazených jako nereagujících na léčbu byly nižší než dávky často podávané při invazivní aspergilóze, byla četnost pozitivní odpovědi během terapie kaspofunginem u těchto pacientů podobná hodnotám pozorovaným u zbývajících pacientů nereagujících na léčbu (2/5, resp. 17/48). Podíl odpovědi u pacientů s plicním onemocněním a s extrapulmonálním onemocněním byl 47 % (21/45), resp. 28 % (5/18). U pacientů s extrapulmonálním onemocněním 2 z 8 pacientů se současným jednoznačným, pravděpodobným nebo možným postižením CNS vykazovali příznivou odpověď.

Empirická terapie dospělých pacientů s febrilní neutropenií: do klinické studie bylo zařazeno celkem 1 111 pacientů s perzistentní horečkou a s neutropenií, kteří byli léčeni buď kaspofunginem v dávce 50 mg jednou denně po 70mg nasycovací dávce, nebo lipozomálním amfotericinem B v dávce 3,0 mg/kg/den. Vhodní pacienti podstoupili chemoterapii pro malignitu nebo transplantaci kmenových hematopoetických buněk a při výchozím vyšetření u nich byla zjištěna neutropenie (< 500 buněk/mm³ po dobu 96 hodin) a horečka (> 38,0 °C) nereagující na ≥ 96hodinovou parenterální antibakteriální léčbu. Pacienti měli být léčeni po dobu až 72 hodin od ústupu neutropenie, maximálně po dobu 28 dní. Pacienty s prokázanou mykotickou infekcí však bylo možno léčit déle. Pokud byl lék dobře snášen, ale horečka u pacienta přetrvávala a klinický stav se po 5 dnech léčby zhoršil, bylo možno dávkování zkoušeného léku zvýšit na 70 mg/den kaspofunginu (13,3 % léčených pacientů) nebo na 5,0 mg/kg/den lipozomálního amfotericinu B (14,3 % léčených pacientů). Do primární analýzy účinnosti celkové příznivé odpovědi u modifikované populace podle původního léčebného záměru (*Modified Intention-To-Treat* – MITT) bylo zařazeno 1 095 pacientů; kaspofungin (33,9 %) byl stejně účinný jako lipozomální amfotericin B (33,7 %) [% rozdílu 0,2 (95,2% interval spolehlivosti – 5,6; 6,0)]. Celkově příznivá odpověď vyžadovala splnění všech 5 kritérií: (1) úspěšná léčba jakékoli vstupní mykotické infekce (kaspofungin 51,9 % [14/27], lipozomální amfotericin B 25,9 % [7/27]), (2) žádné nové průlomové (*breakthrough*) mykotické infekce během podávání zkoušeného přípravku nebo do 7 dnů po ukončení léčby (kaspofungin 94,8 % [527/556], lipozomální amfotericin B 95,5 % [515/539]), (3) přežívání po dobu 7 dní po ukončení terapie v klinické studii (kaspofungin 92,6 % [515/556], lipozomální amfotericin B 89,2 % [481/539]), (4) absence nutnosti vysazení zkoušeného léku kvůli toxicitě spojené s přípravkem nebo kvůli nedostatečné účinnosti (kaspofungin 89,7 % [499/556], lipozomální amfotericin B 85,5 % [461/539]) a (5) ústup horečky během trvání neutropenie (kaspofungin 41,2 % [229/556], lipozomální amfotericin B 41,4 % [223/539]). Poměr odpovědí na kaspofungin a lipozomální amfotericin B u vstupních infekcí vyvolaných rodem *Aspergillus* byl 41,7 % (5/12), resp. 8,3 % (1/12) a u infekcí vyvolaných rodem *Candida* 66,7 % (8/12), resp. 41,7 % (5/12). U pacientů ve skupině s kaspofunginem došlo k rozvoji průlomových (*breakthrough*) infekcí vyvolaných následujícími méně často se vyskytujícími kvasinkami a plísněmi: *Trichosporon* spp. (1), *Fusarium* spp. (1), *Mucor* spp. (1) a *Rhizopus* spp. (1).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kaspofunginu byly u pediatrických pacientů ve věku 3 měsíce až 17 let hodnoceny ve dvou prospektivních multicentrických klinických hodnoceních. Uspořádání studie, diagnostická kritéria a kritéria k vyhodnocení účinnosti byly podobné jako v odpovídajících studiích u dospělých pacientů (viz bod 5.1).

První studie, která zahrnovala 82 pacientů ve věku od 2 do 17 let, byla randomizovanou, dvojitě zaslepenou studií porovnávající kaspofungin (50 mg/m² i.v. jednou denně po nasycovací dávce 70 mg/m² podané první den, dávka nesměla přesáhnout 70 mg denně) s lipozomálním amfotericinem B (3 mg/kg i.v. denně) v léčebném uspořádání v poměru 2 : 1 (56 pacientů léčených kaspofunginem, 26 pacientů léčených lipozomálním amfotericinem B) jako empirickou léčbou pediatrických pacientů s přetrvávající horečkou a s neutropenií. Celková četnost úspěšnosti podle analýzy výsledků u modifikované populace podle původního léčebného záměru (MITT), upravená podle úrovně rizikovosti, byla následující: 46,6 % (26/56) u kaspofunginu a 32,2 % (8/25) u lipozomálního amfotericinu B.

Druhá studie byla prospektivní, otevřená, nesrovnávací studie, která hodnotila bezpečnost a účinnost kaspofunginu u pediatrických pacientů (ve věku 6 měsíců až 17 let) s invazivní kandidózou, ezofageální kandidózou a invazivní aspergilózou (jako záchranná léčba). Bylo zařazeno 49 pacientů, kterým byl kaspofungin podáván v dávce 50 mg/m² i.v. jednou denně po aplikaci nasycovací dávky 70 mg/m² první den (dávka nesměla přesáhnout 70 mg denně), z nichž 48 bylo zařazeno do analýzy modifikované populace dle původního léčebného záměru (MITT). Z nich 37 mělo invazivní kandidózu, 10 invazivní aspergilózu a 1 ezofageální kandidózu. Podle indikace byla četnost příznivých odpovědí na konci léčby kaspofunginem podle analýzy modifikované populace dle původního léčebného záměru (MITT) následující: 81 % (30/37) u invazivní kandidózy, 50 % (5/10) u invazivní aspergilózy a 100 % (1/1) u ezofageální kandidózy.

V dvojitě zaslepené, randomizované (2:1) komparátorem kontrolované studii u novorozenců a kojenců do 3 měsíců věku s invazivní kandidózou (potvrzenou kultivací), byly bezpečnost, snášenlivost a účinnost kaspofunginu (2 mg/kg/denně, i.v. po dobu 2 hodin) porovnány s amfotericinem B-deoxycholátem (1 mg/kg/denně). Studie byla předčasně ukončena kvůli nedostatečnému náboru do studie, randomizováno bylo pouze 51 pacientů. Poměr pacientů bez mykózy dva týdny po podání přípravku kaspofungin (71 %) byl v léčené skupině podobný, jako v léčené skupině, které byl podán amfotericin B-deoxycholát (68,8 %). Na základě této studie nemůže být doporučeno dávkování pro novorozence a kojence.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Kaspofungin se ve velké míře váže na albumin. Nenavázaná frakce kaspofunginu v plazmě tvoří od 3,5 % u zdravých dobrovolníků až po 7,6 % u pacientů s invazivní kandidózou. V plazmatické farmakokinetice kaspofunginu sehraává významnou úlohu distribuce, která v dispozičních fázích alfa a beta představuje rychlost regulující krok. Distribuce do tkání dosáhla maxima za 1,5 až 2 dny po podání dávky, kdy 92 % dávky bylo rozděleno do tkání. Ve formě mateřské látky se do plazmy pravděpodobně vrací pouze malá frakce kaspofunginu vycytená tkáněmi. Proto k eliminaci dochází při absenci distribuční rovnováhy, přičemž skutečný odhad distribučního objemu kaspofunginu v současnosti není možné stanovit.

Biotransformace

Kaspofungin podstupuje spontánní degradaci na sloučeninu s otevřeným řetězcem. Další metabolismus zahrnuje hydrolyzu peptidů a N-acetylaci. Dva intermediární produkty, které vznikají během degradace kaspofunginu na sloučeninu s otevřeným řetězcem, tvoří kovalentní adukty s plazmatickými proteiny, což vede v malé míře ke vzniku ireverzibilní vazby na plazmatické proteiny.

Studie *in vitro* ukázaly, že kaspofungin není inhibitorem enzymů 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 ani 3A4 cytochromu P450. V klinických studiích kaspofungin ani neindukoval, ani neinhiboval metabolismus jiných léčivých přípravků zprostředkovaný CYP3A4. Kaspofungin není substrátem P-glykoproteinu a je špatným substrátem enzymů cytochromu P450.

Eliminace

Eliminace kaspofunginu z plazmy je pomalá s clearance 10–12 ml/min. Koncentrace v plazmě klesá polyfázickým způsobem po jednorázové jednodinové intravenózní infuzi. Krátká alfa fáze nastává bezprostředně po infuzi a je následována beta fází s poločasem 9–11 hodin. Dále se objevuje gama fáze s poločasem 45 hodin. Distribuce, spíše než exkrece nebo metabolismus, je dominantním mechanismem, který ovlivňuje plazmatickou clearance.

Přibližně 75 % radioaktivní dávky bylo opětovně získáno během 27 dní: 41 % v moči a 34 % ve stolici. Vylučování nebo metabolismus kaspofunginu v prvních 30 hodinách po podání je minimální. Vylučování je pomalé a terminální poločas radioaktivity byl 12 až 15 dní. Malé množství kaspofunginu se vylučuje močí v nezměněné podobě (přibližně 1,4 % dávky).

Kaspofungin vykazuje středně nelineární farmakokinetiku se zvýšeným hromaděním při zvyšování dávky a závislost na dávce z hlediska doby do dosažení ustáleného stavu při opakovaném podávání.

Zvláštní populace

Zvýšená expozice kaspofunginu byla pozorována u dospělých pacientů s poruchou funkce ledvin a s lehkou poruchou funkce jater, u žen a u starších jedinců. Obecně je zvýšení mírné a není natolik velké, aby bylo nutno dávku upravovat. U dospělých pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater nebo u pacientů s vyšší tělesnou hmotností může být potřeba úpravy dávky (viz dále).

Tělesná hmotnost: V populační farmakokinetické analýze dospělých pacientů s kandidózou se ukázalo, že tělesná hmotnost ovlivňuje farmakokinetiku kaspofunginu. Plazmatické koncentrace se se zvyšováním tělesné hmotnosti snižovaly. Předpokládá se, že průměrná expozice u dospělého pacienta s hmotností 80 kg je asi o 23 % nižší než u dospělého pacienta s hmotností 60 kg (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater: U dospělých pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se AUC zvýšila o 20 %, resp. 75 %. S těžkou poruchou funkce jater u dospělých pacientů a u pediatrických pacientů s jakýmkoli stupněm poruchy funkce jater nejsou žádné klinické zkušenosti. Ve studii s opakovanými dávkami se ukázalo, že snížení denní dávky na 35 mg u dospělých pacientů se středně těžkou poruchou jaterní funkce vedlo k hodnotám AUC podobným jako u dospělých jedinců s normální funkcí jater, kteří dostávali standardní léčbu (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin: V klinické studii s jednorázovou dávkou 70 mg byla farmakokinetika kaspofunginu podobná u dospělých dobrovolníků s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50–80 ml/min) a kontrolních jedinců. Středně těžká (clearance kreatininu 31–49 ml/min), těžká (clearance kreatininu 5–30 ml/min) a terminální (clearance kreatininu < 10 ml/min a závislost na dialýze) porucha funkce ledvin středně zvýšila plazmatické koncentrace kaspofunginu po podání jednorázové dávky (rozmezí 30–49 % pro AUC). U dospělých pacientů s invazivní kandidózou, ezofageální kandidózou nebo invazivní aspergilózou, kteří dostali opakovaně kaspofungin v denní dávce 50 mg, se neprojevil žádný významný účinek mírné až pokročilé poruchy funkce ledvin na koncentraci kaspofunginu. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutno dávku nijak upravovat. Kaspofungin nelze odstraňovat dialýzou, takže po hemodialýze není nutné doplňující podání.

Pohlaví: Plazmatické koncentrace kaspofunginu byly v průměru o 17–38 % vyšší u žen než u mužů.

Starší pacienti: Mírné zvýšení AUC (28 %) a C_{24h} (32 %) bylo pozorováno u starších mužů na rozdíl od mladých mužů. U pacientů léčených empiricky nebo u pacientů s invazivní kandidózou byl podobný malý vliv věku pozorován u starších pacientů ve srovnání s mladšími pacienty.

Rasa: Farmakokinetická data pacientů neprokázala žádné klinicky významné odlišnosti ve farmakokinetice kaspofunginu u bělochů, černochů, Hispánců a mesticů.

Pediatrickí pacienti:

U dospívajících (ve věku 12 až 17 let), kterým byl kaspofungin podáván v dávce 50 mg/m² denně (maximálně 70 mg denně), byla AUC₀₋₂₄ hod kaspofunginu v plazmě obecně srovnatelná s AUC pozorovanou u dospělých, kterým byl kaspofungin podáván v dávce 50 mg denně. Všem dospívajícím byly podávány dávky > 50 mg denně, přičemž ve skutečnosti 6 z 8 dostalo maximální dávku 70 mg/den.

Plazmatické koncentrace kaspofunginu byly u těchto dospívajících v porovnání s dospělými, kterým bylo podáváno 70 mg denně, což je dávka podávaná dospívajícím nejčastěji, sníženy.

U dětí (ve věku 2 roky až 11 let), kterým byl kaspofungin podáván v dávce 50 mg/m² denně (maximálně 70 mg denně), byla AUC₀₋₂₄ hod kaspofunginu v plazmě po opakovaných dávkách srovnatelná s AUC u dospělých, kterým byla podávána dávka kaspofunginu 50 mg/den.

U malých dětí a batolat (ve věku 12 až 23 měsíců), kterým byl kaspofungin podáván v dávce 50 mg/m² denně (maximálně 70 mg denně), byla AUC₀₋₂₄ hod kaspofunginu v plazmě po opakovaných dávkách srovnatelná s AUC u dospělých, kterým byla podávána dávka kaspofunginu 50 mg/den, a s AUC starších dětí (ve věku 2 až 11 let), kterým byla podána dávka 50 mg/m² denně.

Celkově platí, že dostupné farmakokinetické údaje a údaje o účinnosti a bezpečnosti jsou pro pacienty ve věku 3 až 10 měsíců omezené. Farmakokinetické údaje od jednoho 10měsíčního dítěte, kterému byla podávána dávka 50 mg/m² denně, ukázaly hodnotu AUC₀₋₂₄ hod ve stejném rozmezí, jako byla pozorována u starších dětí a dospělých při dávce 50 mg/m², resp. dávce 50 mg, zatímco u jednoho 6měsíčního dítěte, kterému byla podávána dávka 50 mg/m², byla AUC₀₋₂₄ hod o něco vyšší.

U novorozenců a dětí ve věku do 3 měsíců, kterým byl kaspofungin podáván v dávce 25 mg/m² denně (což odpovídá průměrné hodnotě denní dávky 2,1 mg/kg), byly maximální koncentrace kaspofunginu (C_{1 hod}) a minimální koncentrace kaspofunginu (C_{24 hod}) po opakovaných dávkách srovnatelné s koncentracemi pozorovanými u dospělých, kterým byl kaspofungin podáván v dávce 50 mg denně. První den byla u těchto novorozenců a dětí ve vztahu k dospělým C_{1 hod} srovnatelná a C_{24 hod} mírně zvýšená (36 %). Nicméně jak u C_{1 hod} (geometrický průměr 4. den 11,73 µg/ml, rozpětí 2,63 až 22,05 µg/ml), tak u C_{24 hod} (geometrický průměr 4. den 3,55 µg/ml, rozpětí 0,13 až 7,17 µg/ml) byla pozorována variabilita. Měření AUC₀₋₂₄ hod nebyla v této studii provedena kvůli málo častému odběru vzorků plazmy. Nutno poznamenat, že účinnost a bezpečnost kaspofunginu nebyla u novorozenců a dětí ve věku do 3 měsíců odpovídajícím způsobem studována v prospektivních klinických studiích.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity s opakovanými dávkami u potkanů a opic s použitím dávek až 7–8 mg/kg podávaných intravenózně prokázaly reakce v místech aplikace injekce u potkanů a opic, známky uvolňování histaminu u potkanů a důkazy nežádoucích účinků na játra opic. Studie vývojové toxicity u potkanů prokázaly, že kaspofungin vede k poklesu tělesné hmotnosti plodu a ke zvýšení incidence neúplné osifikace obratlů, sternebra a kostí lebky po dávce 5 mg/kg, která byla spojena s nežádoucími účinky u matek, jako byly známky uvolňování histaminu u březích potkaních samic. Bylo pozorováno i zvýšení incidence krčních žeber. Ve zkouškách *in vitro* byl kaspofungin negativní z hlediska potenciální genotoxicity, jakož i u chromozomálního testu kostní dřeně *in vivo* u myší. Nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie se zvířaty s cílem hodnocení kancerogenního potenciálu. U kaspofunginu nebyly ve studiích prováděných na samcích a samicích potkanů až do dávky 5 mg/kg/den pozorovány žádné účinky na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharóza

Mannitol

Kyselina octová

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Nemísit s rozpouštědly obsahujícími glukózu, protože přípravek Caspofungin DEMO není v rozpouštědlech obsahujících glukózu stabilní. Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Rekonstituovaný koncentrát: je nutno jej použít okamžitě. Údaje o stabilitě ukazují, že koncentrát pro infuzní roztok lze uchovávat po dobu maximálně 24 hodin, pokud se injekční lahvička uchovává při teplotě do 25 °C a rekonstruuje se vodou pro injekci.

Naředěný infuzní roztok pro pacienta: je nutno jej použít okamžitě. Údaje o chemické a fyzikální stabilitě po naředění před použitím ukazují, že přípravek lze použít během 24 hodin, pokud se uchovává při teplotě do 25 °C, nebo během 48 hodin, pokud se i.v. infuzní vak (lahev) uchovává v chladničce (2 °C – 8 °C) a obsah se ředí infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) nebo 2,25 mg/ml (0,225 %) nebo roztokem Ringer-laktátu.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud rekonstrukce a naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřené injekční lahvičky: uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Neotevřené injekční lahvičky lze uchovávat při teplotě do 25 °C po dobu jednoho měsíce.

Podmínky uchovávání po rekonstrukci a naředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10ml injekční lahvička z čirého bezbarvého skla třídy I uzavřená pryžovou zátkou a zapečetěná hliníkovým uzávěrem. Dodává se v balení po 1 injekční lahvičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému podání

Rekonstrukce přípravku Caspofungin DEMO

NEPOUŽÍVEJTE ŽÁDNÁ ROZPOUŠTĚDLA OBSAHUJÍCÍ GLUKÓZU, protože přípravek Caspofungin DEMO není v rozpouštědlech obsahujících glukózu stabilní. NESMÍCHÁVEJTE ANI NEPODÁVEJTE PŘÍPRAVEK CASPOFUNGIN DEMO SOUČASNĚ S JAKÝMIKOLI JINÝMI LÉKY V INFUZI,

protože nejsou k dispozici žádné údaje o kompatibilitě přípravku Caspofungin DEMO s jinými intravenózními látkami, aditivy nebo léčivými přípravky. Infuzní roztok zkontrolujte zrakem, zda neobsahuje částice nebo zda nedošlo ke změně jeho zbarvení.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příprava zředěného roztoku před infuzí

Caspofungin DEMO lze podávat v následujících infuzních roztocích:

- Chlorid sodný 0,9 %
- Chlorid sodný 0,45 %
- Chlorid sodný 0,225 %
- Ringer-laktát

NÁVOD K POUŽITÍ U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ

Krok 1 Rekonstituce klasických injekčních lahviček

K rekonstituci prášku je nutno injekční lahvičku nechat přirozeně ohřát na pokojovou teplotu a za aseptických podmínek přidat vodu pro injekci v objemu 10,5 ml. Koncentrace rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce bude 7,2 mg/ml.

Bílý až téměř bílý kompaktní lyofilizovaný prášek se úplně rozpustí. Mírně míchejte, dokud nedostanete čirý roztok. Rekonstituované roztoky je nutno vizuálně zkontrolovat pro případnou přítomnost částic nebo změnu barvy. Rekonstituovaný roztok lze uchovávat po dobu až 24 hodin při teplotě do 25 °C.

Krok 2 Přidání rekonstituovaného přípravku Caspofungin DEMO k infuznímu roztoku pacienta

Rozpouštědla pro konečný infuzní roztok jsou: injekční roztok chloridu sodného nebo roztok Ringer-laktát. Infuzní roztok se připravuje přidáním příslušného množství rekonstituovaného koncentrátu (jak ukazuje tabulka dále) do 250ml infuzního vaku nebo lahve za aseptických podmínek. Je-li to z lékařského hlediska nutné, lze použít zmenšený infuzní objem 100 ml pro denní dávky 50 mg nebo 35 mg. Roztok nepoužívejte, je-li zakalený nebo se vysrážel.

PŘÍPRAVA INFUZNÍHO ROZTOKU PRO DOSPĚLÉ

DÁVKA*	Objem rekonstituovaného přípravku Caspofungin DEMO pro přenos do intravenózního vaku nebo lahve	Standardní příprava (rekonstituovaný přípravek Caspofungin DEMO přidáný do 250 ml) konečná koncentrace	Zmenšený infuzní objem (rekonstituovaný přípravek Caspofungin DEMO přidáný do 100 ml) konečná koncentrace
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Nedoporučuje se
70 mg (ze dvou 50mg injekčních lahviček)**	14 ml	0,28 mg/ml	Nedoporučuje se
35 mg při středně těžké poruše funkce jater (z jedné 70mg injekční lahvičky)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

*Při rekonstituci obsahu všech injekčních lahviček je nutno používat množství 10,5 ml.

** Pokud není k dispozici 70mg injekční lahvička, může být dávka o objemu 70 mg připravena ze dvou 50mg injekčních lahviček.

NÁVOD K POUŽITÍ U PEDIATRICKÝCH PACIENTŮ

Výpočet plochy povrchu těla (BSA) pro pediatrické dávkování

Před přípravou infuze vypočítejte plochu povrchu těla pacienta za pomoci následujícího vzorce

(Mostellerův vzorec):

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

Příprava 70mg/m² infuze pro pediatrické pacienty ve věku > 3 měsíce (za využití 70mg injekční lahvičky)

1. Stanovte skutečnou nasycovací dávku, která se má použít u pediatrického pacienta, za pomoci plochy povrchu těla pacienta (vypočteno dle výše uvedeného postupu) a následující rovnice:
$$BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{nasycovací dávka}$$

Maximální nasycovací dávka první den nesmí přesáhnout 70 mg bez ohledu na vypočtenou dávku pacienta.
2. Injekční lahvičku přípravku Caspofungin DEMO vyjmutou z chladničky nechte přirozeně ohřát na pokojovou teplotu.
3. Asepticky přidejte 10,5 ml vody pro injekci.^a Tento rekonstituovaný roztok lze uchovávat po dobu až 24 hodin při teplotě 25 °C nebo nižší.^b Tím se získá konečná koncentrace kaspofunginu v injekční lahvičce 7,2 mg/ml.
4. Z injekční lahvičky odeberte objem léčivého přípravku rovný vypočtené nasycovací dávce (krok 1). Tento objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku Caspofungin DEMO asepticky přeneste do i.v. vaku (nebo lahve) obsahujícího 250 ml 0,9%, 0,45% nebo 0,225% injekčního roztoku chloridu sodného nebo injekčního roztoku Ringer-laktát. Alternativně lze objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku Caspofungin DEMO přidat do sníženého objemu 0,9%, 0,45% nebo 0,225% injekčního roztoku chloridu sodného nebo injekčního roztoku Ringer-laktát tak, aby nebyla překročena konečná koncentrace 0,5 mg/ml. Tento infuzní roztok se musí použít do 24 hodin, pokud se uchovává při teplotě 25 °C nebo nižší, nebo do 48 hodin, pokud se uchovává v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C.

Příprava 50mg/m² infuze pro pediatrické pacienty ve věku > 3 měsíce (za využití 70mg injekční lahvičky)

1. Stanovte skutečnou denní udržovací dávku, která se má použít u pediatrického pacienta za pomoci plochy povrchu těla pacienta (vypočteno dle výše uvedeného postupu) a následující rovnice:
$$BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{denní udržovací dávka}$$

Maximální denní udržovací dávka nesmí přesáhnout 70 mg bez ohledu na vypočtenou dávku pacienta.
2. Injekční lahvičku přípravku Caspofungin DEMO vyjmutou z chladničky nechte přirozeně ohřát na pokojovou teplotu.
3. Asepticky přidejte 10,5 ml vody pro injekci.^a Tento rekonstituovaný roztok lze uchovávat po dobu až 24 hodin při teplotě 25 °C nebo nižší.^b Tím se získá konečná koncentrace kaspofunginu v injekční lahvičce 7,2 mg/ml.
4. Z injekční lahvičky odeberte objem léčivého přípravku rovný vypočtené denní udržovací dávce (krok 1). Tento objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku Caspofungin DEMO asepticky přeneste do i.v. vaku (nebo lahve) obsahujícího 250 ml 0,9%, 0,45% nebo 0,225% injekčního roztoku chloridu sodného nebo injekčního roztoku Ringer-laktát. Alternativně lze objem (ml)^c rekonstituovaného

Poznámky k přípravě:

- a. Bílý až téměř bílý koláč se zcela rozpustí. Mírně promíchávejte, dokud nezískáte čirý roztok.
- b. Rekonstituovaný roztok během rekonstituce a před podáním infuze vizuálně zkontrolujte na přítomnost pevných částic nebo změnu barvy. Roztok nepoužívejte, pokud je zakalen nebo došlo ke vzniku sraženiny.
- c. Přípravek Caspofungin DEMO je připraven tak, aby poskytoval plnou dávku uvedenou na štítku injekční lahvičky (70 mg), pokud se z injekční lahvičky odebere 10 ml).

přípravku Caspofungin DEMO přidat do sníženého objemu 0,9%, 0,45% nebo 0,225% injekčního roztoku chloridu sodného nebo injekčního roztoku Ringer-laktát tak, aby nebyla překročena konečná koncentrace 0,5 mg/ml. Tento infuzní roztok se musí použít do 24 hodin, pokud se uchovává při teplotě 25 °C nebo nižší, nebo do 48 hodin, pokud se uchovává v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

26/214/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 2. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 12. 2025