

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CANCIDAS® 50 mg prášek pro přípravu koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje 50 mg caspofunginum (ve formě caspofungini diacetat).

Jedna 50mg injekční lahvička obsahuje 35,7 mg sacharosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku.

Bílý až bělavý, kompaktní, lyofylizovaný prášek.

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, tukovým lékovým formám amfotericinu B a/nebo itrakonazolu, nebo nesenášejších uvedených látek. Refrakternita je definována jako progresse infekce nebo absence zlepšení po minimálně 7 dnech předcházejících terapeutických dávek účinné antimykotické terapie.
- Empirická terapie předpokládané mykotické infekce (jako jsou *Candida* nebo *Aspergillus*) u febrilních neutropenických dospělých nebo pediatrických pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Po rozpuštění a naředění je nutno roztok aplikovat pomalou intravenózní infuzí po dobu přibližně 1 hodiny. Nemísit ani nepodávat CANCIDAS současně s jinými léky, protože nejsou k dispozici žádné údaje o kompatibilitě CANCIDAS s jinými intravenózně podávanými látkami, aditivy, ani léčivy. NEPOUŽÍVEJTE ROZPOUŠTĚDLA OBSAHUJÍCÍ GLUKÓZU, protože CANCIDAS není v rozpouštědlech obsahujících glukózu stabilní. Pokyny k rozpouštění jsou uvedeny v bodě 6.6.

Dodávají se lahvičky o obsahu 70 mg i 50 mg.

Přípravek CANCIDAS se má podávat jako jedna infuze denně.

® Registrovaná ochranná známka Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, U.S.A.

Dávkování u dospělých pacientů

Jednu 70mg nárazovou dávku je nutno podat první den, s následnými dávkami 50 mg denně. U pacientů o tělesné hmotnosti nad 80 kg se doporučuje po nárazové dávce 70 mg pokračovat s dávkou 70 mg denně přípravku CANCIDAS (viz bod 5.2). S ohledem na pohlaví nebo věk není žádná úprava dávky potřebná (viz bod 5.2).

Dávkování u pediatrických pacientů (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 nárazová dávka 70 mg/m² (nesmí se přesáhnout skutečná dávka 70 mg), poté následuje dávka 50 mg/m² denně (nesmí přesáhnout skutečnou dávku 70 mg). 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 se přesáhnout skutečná dávka 70 mg).

Účinnost a bezpečnost přípravku CANCIDAS nebyla dostatečně hodnocena v klinických hodnoceních s novorozenci a dětmi mladšími 12 měsíců. Při léčbě této věkové skupiny se doporučuje zvýšená opatrnost. Omezené údaje naznačují, že se může zvážit podávání přípravku CANCIDAS v dávce 25 mg/m² denně u novorozenců a kojenců (ve věku do 3 měsíců) a v dávce 50 mg/m² denně u malých dětí (ve věku 3 až 11 měsíců) (viz bod 5.2).

Trvání léčby

Délka empirické léčby by měla vycházet z klinické odpovědi pacienta. Léčba by měla 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 by měla pokračovat po dobu alespoň 7 dní po úpravě neutropenie i klinických symptomů.

Délka léčby invazivní kandidózy by měla vycházet z klinické a mikrobiologické odpovědi pacienta. Po zmírnění známek a symptomů invazivní kandidózy a poté, co se výsledky kultivace staly negativními, lze uvažovat o převedení na perorální antimykotickou léčbu. Obecně platí, že antimykotická terapie by měla 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 klinické odpovědi. Obecně lze říci, že léčba musí pokračovat minimálně po dobu 7 dní po ústupu symptomů.

Dávkování u starších pacientů

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 více.

Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

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

Dávkování u pacientů s jaterní insuficiencí

Při mírné jaterní insuficienci (Child-Pughovo skóre 5-6) není u dospělých pacientů zapotřebí žádné úpravy dávky. U dospělých pacientů se středně těžkou jaterní insuficiencí (Child-Pughovo skóre 7-9) se na základě farmakokinetických údajů doporučuje podávat CANCIDAS 35 mg denně. První den je nutno podat počáteční 70mg nárazovou dávku. U dospělých pacientů s těžkou jaterní insuficiencí (Child-Pughovo skóre nad 9) a u pediatrických pacientů s jakýmkoli stupněm jaterní insuficience nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti (viz bod 4.4).

Současné podávání s induktory metabolických enzymů

Omezené množství údajů naznačuje, že zvýšení denní dávky přípravku CANCIDAS na 70 mg po 70 mg nárazové dávce je třeba zvážit při současném podávání přípravku CANCIDAS dospělým

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

pacientům s některými induktory metabolických enzymů (viz bod 4.5). Pokud se přípravek CANCIDAS podává pediatrickým pacientům (ve věku 3 měsíce až 17 let) spolu s těmiž induktory metabolických enzymů (viz bod 4.5), je nutno zvážit podávání přípravku CANCIDAS v dávce 70 mg/m² denně (nesmí se přesáhnout skutečná denní dávka 70 mg).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli z pomocných látek tohoto přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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 přípravku CANCIDAS s cyklosporinem bylo hodnoceno u zdravých dospělých dobrovolníků i u dospělých nemocných. Několik zdravých dospělých dobrovolníků, jimž byly podány dvě dávky cyklosporinu 3 mg/kg s kaspofunginem, vykázalo přechodné zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) ve výši menší nebo rovnající se trojnásobku horní hranice normálu (ULN), které vymizelo při ukončení léčby. V retrospektivní studii se 40 pacienty léčenými přípravkem CANCIDAS (po uvedení na trh) a cyklosporinem po dobu 1 až 290 dní (průměrná doba 17,5 dne) nebyly pozorovány žádné vážné nežádoucí účinky na játra. Tyto údaje naznačují, že CANCIDAS lze podávat pacientům užívajícím cyklosporin v případech, kdy případný léčebný přínos převáží možné riziko. Při současném podávání přípravku CANCIDAS a cyklosporinu je nutno zvážit možnost pečlivého sledování jaterních enzymů.

U dospělých pacientů s mírnou a středně těžkou jaterní insuficiencí se hodnota AUC zvýšila o 20 a 75 % (v uvedeném pořadí). Při středně těžké poruše funkce jater se u dospělých doporučuje snížení denní dávky na 35 mg. U dospělých s těžkou jaterní insuficiencí a u pediatrických pacientů s jakýmkoli stupněm jaterní insuficience nejsou žádné klinické zkušenosti. Předpokládá se vyšší expozice než při středně těžké jaterní insuficienci a u těchto pacientů je nutno CANCIDAS užívat opatrně (viz body 4.2 a 5.2).

Informace o bezpečnosti ohledně délky léčby trvající déle než 4 týdny jsou omezené.

Tento léčivý přípravek obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance fruktózy nebo sacharázo-izomaltázovou nedostatečností nesmí tento lék užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

In vitro studie ukazují, že kaspofungin acetát 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, cyklosporin A (jedna dávka 4 mg/kg nebo dvě dávky 3 mg/kg v odstupu 12 hodin) zvýšil AUC kaspofunginu přibližně o 35 %. Tato zvýšení AUC jsou pravděpodobně výsledkem sníženého vychytávání kaspofunginu játry. CANCIDAS nezvyšoval plazmatické hladiny cyklosporinu. Při současném podání přípravku CANCIDAS a cyklosporinu došlo k přechodnému zvýšení jaterních ALT a AST ve výši menší nebo rovnající se trojnásobku horní hranice normálu (ULN), které vymizelo po ukončení léčby. V retrospektivní studii se 40 pacienty léčenými přípravkem CANCIDAS (po uvedení na trh) a cyklosporinem po dobu 1 až 290 dní (medián 17,5 dne) nebyly pozorovány žádné vážné nežádoucí účinky na játra (viz bod 4.4). Při současném podávání obou léků je nutno zvážit možnost pečlivého sledování jaterních enzymů.

CANCIDAS snížil u zdravých dospělých dobrovolníků 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 přípravku CANCIDAS není v klinicky významné míře narušena itraconazolem, amfotericinem B, mykofenolátem, nelfinavirem ani takrolimem. Caspofungin neměl vliv na farmakokinetiku amfotericinu B, itraconazolu, rifampicinu ani mykofenolát mofetilu. I když údaje o bezpečnosti jsou omezené, zdá se, že při současném podávání amfotericinu B, itraconazolu, nelfinaviru a mykofenolát mofetilu 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 přípravku CANCIDAS s induktory efavirenzem, nevirapinem, rifampicinem, dexametazonem, 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 přípravku CANCIDAS na 70 mg po 70 mg nárazové dávce (viz bod 4.2).

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

U pediatrických pacientů výsledky regresních analýz farmakokinetických údajů naznačují, že současné podávání dexamethasonu s přípravkem CANCIDAS 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 přípravek CANCIDAS pediatrickým pacientům (ve věku 12 měsíců až 17 let) podává společně s induktory metabolismu léčiv, jako je rifampicin, efavirenz, nevirapin, fenytoin, dexamethason nebo karbamazepin, je nutno zvážit podávání přípravku CANCIDAS v dávce 70 mg/m² denně (nesmí se přesáhnout skutečná denní dávka 70 mg).

4.6 Těhotenství a kojení

Pro CANCIDAS nejsou k dispozici žádné klinické údaje o expozici v těhotenství. Caspofungin se nesmí během těhotenství používat, pokud to není jednoznačně nutné. Nejsou k dispozici žádná odpovídající data o použití kaspofunginu u těhotných žen. Studie vývoje u zvířat prokázaly nežádoucí účinky (viz bod 5.3). Ve studiích se zvířaty bylo zjištěno, že kaspofungin prochází placentární bariérou. Možné riziko pro lidský plod není známo.

Kaspofungin acetát se vylučuje do mléka kojících zvířat. Není známo, zda se vylučuje do mateřského mléka u lidí. Ženy užívající kaspofungin nesmí kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Dospělí pacienti

V klinických studiích dostalo 1 865 dospělých jedinců jednorázové nebo opakované dávky přípravku CANCIDAS: 564 febrilních neutropenických pacientů (studie empirické terapie), 382 pacientů s invazivní kandidózou, 228 pacientů s invazivní aspergilózou, 297 pacientů s lokalizovanými

kandidózami a 394 jedinců zařazených do studií I. fáze. 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 postižení nebo stav (např. transplantace kostní dřeně nebo periferních kmenových buněk, hematologická malignita, solidní nádor nebo orgánová 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/bolestivost, svědění, výtoky a pocity pálení.

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

Byly popsány následující nežádoucí účinky:

[*Velmi časté* ($\geq 1/10$), *Časté* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *Méně časté* ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$)]

Poruchy krve a lymfatického systému:

Časté: snížený hemoglobin, snížený hematokrit, snížený počet bílých krvinek

Méně časté: anemie, trombocytopenie, koagulopatie, leukopenie, zvýšený počet eozinofilů, snížený počet krevních destiček, zvýšený počet krevních destiček, snížený počet lymfocytů, zvýšený počet bílých krvinek, snížený počet neutrofilů

Poruchy metabolismu a výživy:

Časté: hypokalémie

Méně časté: hyperhydratace, hypermagnezémie, anorexie, elektrolytová nerovnováha, hyperglykémie, hypokalcémie, metabolická acidóza

Psychiatrické poruchy:

Méně časté: úzkost, dezorientace, insomnie

Poruchy nervového systému:

Časté: bolest hlavy

Méně časté: závrať, dysgeuzie, parestezie, somnolence, tremor, hypoestezie

Poruchy oka:

Méně časté: oční ikterus, rozmazané vidění, edém očního víčka, zvýšená tvorba slz

Srdeční poruchy:

Méně časté: palpitace, tachykardie, arytmie, atriální fibrilace, městnavé srdeční selhání

Cévní poruchy:

Časté: flebitida

Méně časté: tromboflebitida, zrudnutí, návaly horka, hypertenze, hypotenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Časté: dyspnoe

Méně časté: nazální překrvení, faryngolaryngeální bolest, tachypnoe, bronchospasmus, kašel, záchvatovitá noční dušnost, hypoxie, chropy, sípot

Gastrointestinální poruchy:

Časté: nevolnost, průjem, zvracení

Méně časté: bolest břicha, bolest horní poloviny břicha, sucho v ústech, dyspepsie, žaludeční dyskomfort, břišní distenze, ascites, zácpa, dysfagie, flatulence

Poruchy jater a žlučových cest:

Časté: zvýšené hodnoty jaterních testů (AST, ALT, alkalická fosfatáza, konjugovaný bilirubin, sérový bilirubin)

Méně časté: cholestáza, hepatomegalie, hyperbilirubinémie, ikterus, abnormální funkce jater, hepatotoxicita, jaterní porucha

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: vyrážka, pruritus, erytém, hyperhidróza

Méně časté: erythema multiforme, makulární exantém, makulo-papulární exantém, svědivý kožní exantém, kopřivka, alergická dermatitida, generalizovaný pruritus, erytematózní vyrážka, generalizovaný exantém, morbiliformní vyrážka, kožní léze

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: artralgie

Méně časté: bolest zad, bolest v končetinách, bolest kostí, svalová slabost, myalgie

Poruchy ledvin a močových cest:

Méně časté: renální selhání, akutní renální selhání

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Časté: pyrexie, třesavka, pruritus v místě infuze

Méně časté: bolest, bolest v místě katetru, únava, pocit chladu, pocit horka, erytém v místě infuze, indurace v místě infuze, bolest v místě infuze, otok v místě infuze, flebitida v místě injekce, periferní edém, citlivost, hrudní dyskomfort, 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, bolest v místě injekce, otok v místě injekce, malátnost, edém
bolest, mrazení, komplikace postihující žílu po podání infuze

Vyšetření:

Časté: snížený draslík v krvi, snížený albumin v krvi

Méně časté: zvýšený kreatin v krvi, pozitivní erytrocyty v moči, snížená celková bílkovina, přítomná bílkovina v moči, prodloužený protrombinový čas, zkrácený protrombinový čas, snížený sodík v krvi, zvýšený sodík v krvi, zvýšené kalcium v krvi, snížené kalcium v krvi, snížené chloridy v krvi, zvýšená glykémie, snížený draslík v krvi, snížený fosfor v krvi, zvýšený fosfor v krvi, zvýšená močovina v krvi, zvýšená gama-glutamyltransferáza, prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas, snížený bikarbonát v krvi, zvýšené chloridy v krvi, zvýšený draslík v krvi, zvýšený krevní tlak, snížená kyselina močová v krvi, přítomná krev v moči, abnormální zvuky při dýchání, snížený parciální tlak oxidu uhličitého, zvýšená hladina imunosupresiv, zvýšení INR, močové válce, pozitivní leukocyty v moči a zvýšené pH moči.

Byly popsány pravděpodobně histaminem vyvolané symptomy, včetně případů vyrážky, otoků obličeje, pruritu, pocitů tepla nebo bronchospazmu. Při podání přípravku CANCIDAS byla popsána anafylaktická reakce.

U pacientů s invazivní aspergilózou byly uváděny i otoky plic, syndrom dechové tísně dospělých (adult respiratory distress syndrome, ARDS) a radiograficky zjištěné infiltráty.

Přípravek CANCIDAS byl rovněž hodnocen v dávce 150 mg denně (po dobu až 51 dní) u 100 dospělých pacientů (viz bod 5.1). Studie porovnávala přípravek CANCIDAS v dávce 50 mg denně (po 70mg nárazové dávce 1. den) oproti 150 mg denně při léčbě invazivní kandidózy. V této skupině pacientů byla bezpečnost přípravku CANCIDAS ve vyšší dávce celkově podobná jako u pacientů, kteří dostávali 50mg denní dávky přípravku CANCIDAS. Podíl pacientů se závažnými

nežádoucími reakcemi souvisejícími s léčivem nebo s nežádoucími reakcemi souvisejícími s léčivem vedoucími k vysazení kaspofunginu byl v obou léčených skupinách srovnatelný.

Pediatričtí pacienti

V klinických studiích byla 171 pediatrickým pacientům podána jedna nebo více dávek přípravku CANCIDAS: 104 febrilním, neutropenickým pacientům; 56 pacientům s invazivní kandidózou; 1 pacientovi ezofageální kandidózou a 10 pacientům s invazivní aspergilózou. Celkový bezpečnostní profil přípravku CANCIDAS u pediatrických pacientů je obecně srovnatelný s bezpečnostním profilem u pacientů dospělých.

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

[*Velmi časté* ($\geq 1/10$), *Časté* ($\geq 1/100$, $< 1/10$)]

Poruchy krve a lymfatického systému:

Časté: zvýšený počet eozinofilů

Poruchy nervového systému:

Časté: bolest hlavy

Srdeční poruchy:

Časté: tachykardie

Cévní poruchy:

Časté: zrudnutí, hypotenze

Poruchy jater a žlučových cest:

Časté: zvýšená hladina jaterních enzymů (AST, ALT)

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: vyrážka, pruritus

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: horečka

Časté: třesavka, bolest v místě katétru

Vyšetření:

Časté: snížený draslík, snížený hořčík, zvýšená glukóza, snížený fosfor a zvýšený fosforu

Stejně jako u dospělých pacientů byly u pediatrických pacientů hlášeny podobné histaminem zprostředkované příznaky.

Postmarketingové zkušenosti

Byly popsány následující postmarketingové nežádoucí účinky:

Poruchy jater a žlučových cest:

Jaterní dysfunkce

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Otok a periferní edém

Vyšetření:

Hyperkalcémie

4.9 Předávkování

Bylo popsáno podání kaspofunginu nedopatřením 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 systémové použití, ATC kód: J02AX04

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 v buňkách savců přítomen.

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

Kaspofungin acetát 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 = 1032], *Candida dubliniensis* [N = 100], *Candida glabrata* [N = 151], *Candida guilliermondii* [N = 67], *Candida kefyr* [N = 62], *Candida krusei* [N = 147], *Candida lipolytica* [N = 20], *Candida lusitanae* [N = 80], *Candida parapsilosis* [N = 215], *Candida rugosa* [N = 1] a *Candida tropicalis* [N = 258]), včetně izolátů s vícečetnou rezistencí transportními mutacemi a izolátů se získanou nebo intrinsickou rezistencí vůči flukonazolu, amfotericinu B a 5-flucytosinu. Testování vnímavosti se provádělo podle modifikace metod M38-A (pro rod *Aspergillus*) a M27-A (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 [NCCLS]). U některých pacientů byly popsány během léčby mutanty rodu *Candida* se sníženou vnímavostí ke kaspofunginu. Standardizované techniky testování vnímavosti pro antimykotické přípravky, včetně inhibitorů syntézy beta (1,3)-D-glukanu, však nebyly zavedeny. Hodnoty MIC (minimální inhibiční koncentrace) pro kaspofungin by neměly být používány k odhadu klinických výsledků, protože korelace mezi hodnotami MIC a klinickými výsledky nebyla stanovena. Rozvoj *in vitro* rezistence vůči kaspofunginu u rodu *Aspergillus* nebyl zjištěn. Při omezených klinických zkušenostech nebyla rezistence vůči kaspofunginu u pacientů s invazivní aspergilózou pozorována. Incidence rezistence vůči kaspofunginu u různých klinických izolátů *Candida* a *Aspergillus* není známa.

Invazivní kandidóza u dospělých pacientů: Dvěstěticetdevět pacientů bylo zařazeno do zahajovací srovnávací kaspofungin a amfotericin B při léčbě invazivní kandidózy. Dvacetčtyři pacientů mělo neutropenii. Nejčastějšími diagnózami byly infekce krevního oběhu (kandidémie) 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. CANCIDAS 50 mg jednou denně byl podáván po 70 mg nárazové dávce, zatímco amfotericin B byl podáván v dávkách 0,6 až 0,7 mg/kg/den pacientům bez neutropenie nebo v dávkách 0,7 až 1,0 mg/kg/den pacientům s neutropenií. Průměrná délka intravenózní terapie byla 11,9 dní, 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 dvěstědvacetčtyři pacientů; poměr příznivé odpovědi na léčbu invazivní kandidózy byl srovnatelný u kaspofunginu (73 % [80/109]) a amfotericinu B (62 % [71/115]) [% rozdíl 12,7 (95,6 % CI -0,7, 26,0)]. U pacientů s kandidémií byl poměr příznivé odpovědi na konci studie s i.v. terapií v primární analýze účinnosti (analýza MITT) srovnatelný u kaspofunginu (72 % [66/92]) a amfotericinu B (63 %

[59/94] [% rozdíl 10,0 (95,0 % CI --4,5, 24,5)]. Množství dat u pacientů s místy infekce mimo krevní řečiště bylo 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. Toto omezené množství dat je podpořeno výstupy studie empirické terapie.

Ve druhé studii dostávali pacienti s invazivní kandidózou denní dávky kaspofunginu 50 mg/den (po 70mg nárazové 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 druhem *Candida*. Jelikož šlo o studii primární terapie, nebyli zařazeni ani pacienti, kteří byli refrakterní na předtím podávaná antimykotika. Rovněž byl omezen počet neutropenických pacientů 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% interval spolehlivosti -5,9, 18,4]).

Invazivní aspergilóza u dospělých pacientů: Šedesátdevět dospělých pacientů (ve věku 18-80) s invazivní aspergilózou bylo zařazeno do otevřené nesrovnávací studie s cílem zhodnotit bezpečnost, snášenlivost a účinnost kaspofunginu. 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) vůči jiným standardním antimykotickým terapiím. Většina pacientů měla základní onemocnění (hematologická malignita [N = 24], alogenní transplantace kostní dřeně nebo transplantace kmenové buňky [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 (příznivá odpověď vyžadovala klinicky významné zlepšení radiogramů jakož i známek a symptomů). Průměrná doba trvání terapie byla 33,7 dní, s rozmezím 1 až 162 dní. Nezávislý sbor odborníků zjistil, že 41 % (26/63) pacientů, kteří dostali minimálně jednu dávku kaspofunginu, mělo příznivou odpověď. U pacientů s více než 7-denní aplikací kaspofunginu jich u 50 % (26/52) byla odpověď příznivá. Četnost příznivých odpovědí u pacientů buď refrakterních nebo nesnášejících předchozí terapie byla 36 % (19/53) a 70 % (7/10) (v uvedeném pořadí). 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 versus 17/48, v uvedeném pořadí). Procenta odpovědi u pacientů s plicním onemocněním a extrapulmonárním onemocněním byly 47 % (21/45) a 28 % (5/18), v uvedeném pořadí. U pacientů s extrapulmonárním onemocněním 2 z 8 pacientů s jednoznačným, pravděpodobným nebo možným postižením CNS vykazovali příznivou odpověď.

Empirická terapie dospělých pacientů s horečkou a 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 liposomálním amfotericinem B v dávce 3,0 mg/kg/den. Vhodní pacienti podstoupili chemoterapii pro malignitu nebo transplantaci kmenových hemopoetických 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 liposomálního amfotericinu B (14,3 % léčených pacientů). Do primární modifikované analýzy účinnosti celkové příznivé odpovědi u všech pacientů přiřazených k léčbě („intention to treat“) bylo zařazeno 1095 pacientů; kaspofungin (33,9 %) byl stejně účinný jako liposomální amfotericin B (33,7 %) [% rozdíl 0,2 (95,2% interval spolehlivosti CI -5,6, 6,0)]. Celkově příznivá odpověď vyžadovala splnění všech 5 kritérií: (1) úspěšná léčba jakékoli vstupní mykotické infekce (kaspofungin 51,9 % [14/27], liposomální amfotericin B 25,9 % [7/27]), (2) žádné nové mykotické

infekce s náhlým rozvojem (breakthrough) infekce během podávání zkoušeného přípravku nebo do 7 dnů po ukončení léčby (kaspofungin 94,8 % [527/556], liposomální amfotericin B 95,5 % [515/539]), (3) přežívání po dobu 7 dní po ukončení terapie v klinické studii (kaspofungin 92,6 % [515/556], liposomální 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], liposomální amfotericin B 85,5 % [461/539]) a (5) ústup horečky během trvání neutropenie (kaspofungin 41,2 % [229/556], liposomální amfotericin B 41,4 % [223/539]). Poměr odpovědí na kaspofungin a liposomální amfotericin B u vstupních infekcí vyvolaných rodem *Aspergillus* byl v uvedeném pořadí 41,7 % (5/12) a 8,3 % (1/12) a u infekcí vyvolaných rodem *Candida* 66,7 % (8/12) a 41,7 % (5/12). U pacientů ve skupině s kaspofunginem došlo k novému náhlému rozvoji infekcí (breakthrough) vyvolaných následujícími pouze ojediněle se vyskytujícími kvasinkami a plísněmi: *Trichosporon* spp. (1), *Fusarium* spp. (1), *Mucor* spp. (1) a *Rhizopus* spp. (1).

Pediatrickí pacienti

Bezpečnost a účinnost přípravku CANCIDAS byla u pediatrických pacientů ve věku 3 měsíce až 17 let hodnocena 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 porovnávací přípravku CANCIDAS (50 mg/m² i.v. jednou denně po nárazové dávce 70 mg/m² podané první den [dávka nesměla přesáhnout 70 mg denně]) s liposomálním amfotericinem B (3 mg/kg i.v. denně) v léčebném uspořádání v poměru 2:1 (56 léčených kaspofunginem, 26 liposomálním amfotericinem B) jako empirickou léčbou pediatrických pacientů s přetrvávající horečkou a neutropenií. Celková četnost úspěšnosti podle modifikované analýzy výsledků všech randomizovaných subjektů, upravená podle úrovně rizikovitosti, byla následující: 46,6 % (26/56) u přípravku CANCIDAS a 32,2 % (8/25) u liposomálního amfotericinu B.

Druhá studie byla prospektivní, otevřená, bez komparátoru, která hodnotila bezpečnost a účinnost kaspofunginu u pediatrických pacientů (ve věku 6 měsíců až 17 let) s invazivní kandidózou, esofageální kandidózou a invazivní aspergilózou (jako záchranná léčba). Bylo zařazeno čtyřicet devět pacientů, kterým byl přípravek CANCIDAS podáván v dávce 50 mg/m² i.v. jednou denně po nárazové dávce 70 mg/m² první den (dávka nesměla přesáhnout 70 mg denně), z nichž 48 bylo zařazeno do MITT analýzy. Z nich 37 mělo invazivní kandidózu, 10 invazivní aspergilózu a 1 esofageální kandidózu. Podle indikace byla četnost příznivé odpovědi podle MITT na konci léčby kaspofunginem následující: 81 % (30/37) u invazivní kandidózy, 50 % (5/10) u invazivní aspergilózy a 100 % (1/1) u esofageální kandidózy.

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. Distribuce sehrává významnou úlohu v plazmatické farmakokinetice kaspofunginu a představuje krok regulující rychlost v dispozičních fázích alfa a beta. Distribuce do tkání dosáhla maxima 1,5 až 2 dny po podání dávky, kdy 92 % dávky bylo rozděleno do tkání. Je pravděpodobné, že pouze malá frakce kaspofunginu vychytaná tkáněmi se později vrací do plazmy ve formě mateřské látky. Proto dochází k vylučování v nepřítomnosti distribuční rovnováhy, a skutečný odhad distribučního objemu kaspofunginu v současnosti není možné stanovit.

Metabolismus

Kaspofungin podstupuje spontánní rozklad na sloučeninu s otevřeným řetězcem. Další metabolismus zahrnuje hydrolýzu peptidů a N-acetylaci. Dva intermediární produkty, které vznikají během degradace kaspofunginu na sloučeninu s otevřeným řetězcem, se kovalentně naváží na plazmatické proteiny, tím vzniká nízká hladina ireverzibilně navázaná na plazmatické proteiny.

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

Eliminace a vylučování

Eliminace kaspofunginu z plazmy je pomalá s clearance 10-12 ml/min. Koncentrace v plazmě klesá polyfázickým způsobem po jednorázové jednododinové 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 závislostí na dávce z hlediska doby do dosažení ustáleného stavu při opakovaném podávání.

Speciální populace

Zvýšená expozice kaspofunginu byla pozorována u dospělých pacientů s poruchou funkce ledvin a mírnou poruchou funkce jater, u žen a u starších jedinců. Obecně je zvýšení středně intenzivní 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).

Hmotnost: V populační farmakokinetické analýze dospělých pacientů s kandidózou se ukázalo, že tělesná hmotnost ovlivňuje farmakokinetiku kaspofunginu. Plazmatické koncentrace se se zvyšováním 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 mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater se AUC zvýšila o 20 % a 75 % (v uvedeném pořadí). S těžkou jaterní nedostatečností u dospělých pacientů a u pediatrických pacientů s jakýmkoli stupněm jaterní nedostatečnosti 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 režim (viz bod 4.2).

Porucha renální funkce: V klinické studii s jednorázovou dávkou 70 mg byla farmakokinetika kaspofunginu podobná u dospělých dobrovolníků s mírnou renální nedostatečností (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) renální nedostatečnost 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 denní dávky přípravku CANCIDAS 50 mg, se neprojevil žádný významný účinek mírné až pokročilé poruchy renální funkce na koncentraci kaspofunginu. U pacientů s renální nedostatečností 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 jedinci: Středně významné 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 (věk 12 až 17 let), kterým byl kaspofungin podáván v dávce 50 mg/m² denně (maximálně 70 mg denně) byla AUC_{0-24hod} 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 (věk 2 až 11 let), kterým byl kaspofungin podáván v dávce 50 mg/m² denně (maximálně 70 mg denně), byla AUC_{0-24hod} kaspofunginu v plazmě po opakovaných dávkách srovnatelná s AUC u dospělých, kterým byla podávána dávka kaspofunginu 50 mg/den.

U malých dětí a batolat (věk 12 až 23 měsíců), kterým byl kaspofungin podáván v dávce 50 mg/m² denně (maximálně 70 mg denně), byla AUC_{0-24hod} 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 AUC_{24 hod} ve stejném rozmezí jako byla pozorována u starších dětí a dospívajících při dávce 50 mg/m², respektive dávce 50 mg, zatímco u jednoho 6měsíčního dítěte, kterému byla podávána dávka 50 mg/m² denně, byla AUC_{24 hod} o něco vyšší.

U novorozenců a dětí do 3 měsíců věku, 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 AUC_{0-24hod} nebyla v této studii provedena kvůli řídkému odběru vzorků plazmy. Nutno poznamenat, že účinnost a bezpečnost přípravku CANCIDAS nebyla u novorozenců a dětí do 3 měsíců věku odpovídajícím způsobem v prospektivních klinických studiích hodnocena.

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 na 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 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. V *in vitro* zkouškách byl kaspofungin negativní z hlediska potenciální genotoxicity jakož i u chromozomálního testu kostní dřeně *in vivo*. Nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie se zvířaty s cílem hodnocení kancerogenního potenciálu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa
Mannitol
Kyselina octová 99 %
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Nesměšujte s rozpouštědly obsahujícími glukózu, protože CANCIDAS není stabilní v rozpouštědlech obsahujících glukózu. Studie kompatibility s jinými intravenózními látkami, aditivy nebo léčivými přípravky nejsou k dispozici, a proto CANCIDAS nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky ani současně podáván infuzí s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Rozpuštěný koncentrát: je nutno jej použít okamžitě. Údaje o stabilitě ukazují, že koncentrát pro přípravu infuzního roztoku lze uchovávat po dobu maximálně 24 hodin, pokud se lahvička uchovává při teplotě do 25°C a rozpouští se vodou na injekce.

Naředěný infuzní roztok pro pacienta: je nutno jej použít okamžitě. Údaje o stabilitě 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 (láhev) uchovává v chladničce (2°C až 8°C) a obsah se rozpouští v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) nebo 2,25 mg/ml (0,225 %) pro infuzi, nebo laktátovém Ringerově roztoku.

CANCIDAS neobsahuje žádné konzervační látky. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po rozpuštění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8°C, pokud rozpuštění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřené lahvičky: Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

10 ml lahvička ze skla typu I s šedou pryžovou zátkou a krytem z umělé hmoty s červeným hliníkovým pertlem na jedno použití.
Dodáváno v balení po 1 lahvičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Rozpuštění přípravku CANCIDAS

NEPOUŽÍVEJTE ŽÁDNÁ ROZPOUŠTĚDLA OBSAHUJÍCÍ GLUKÓZU, protože CANCIDAS není v rozpouštědlech obsahujících glukózu stabilní. NESMÍCHÁVEJTE ANI NEPODÁVEJTE CANCIDAS SOUČASNĚ S JINÝMI LÉKY V INFUZI, protože nejsou k dispozici žádné údaje o kompatibilitě CANCIDAS s jinými intravenózními látkami, aditivy nebo léčivými přípravky. Infuzní roztok zkontrolujte zrakem, zda neobsahuje částičky nebo není zvláště zbarven.

NÁVOD K POUŽITÍ U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ

Krok 1 Rozpuštění klasických lahviček

K rozpuštění obsahu lahviček je nutno lahvičku přenést do pokojové teploty a za aseptických podmínek přidat vodu na injekce v objemu 10,5 ml. Koncentrace roztoku v lahvičce bude 5,2 mg/ml.

Bílý až bělavý kompaktní lyofilizovaný prášek se úplně rozpustí. Mírně míchejte, dokud nedostanete čirý roztok. U rekonstituovaných roztoků je nutno vizuálně zkontrolovat případnou přítomnost částic nebo zbarvení. Rekonstituovaný roztok lze uchovávat po dobu až 24 hodin při teplotě do 25°C.

Krok 2 Přidání rozpuštěného přípravku CANCIDAS k infuznímu roztoku pacienta

Rozpuštědla pro konečný infuzní roztok jsou: roztok chloridu sodného pro injekci nebo Ringerův laktát. Infuzní roztok se připravuje přidáním příslušného množství rozpuštěného koncentráту (jak ukazuje tabulka dále) do 250 ml infuzního vaku nebo lahve za aseptických podmínek. Je-li to z lékařského hlediska nutné, lze použít zmenšené infuzní objemy ve 100 ml pro denní dávky 50 mg nebo 35 mg. Roztok nepoužívejte, je-li zkalený nebo se vysrážel. Tento infuzní roztok je nutno použít do 24 hodin, pokud se uchovává při teplotě do 25°C, nebo do 48 hodin, pokud se uchovává v chladničce při teplotě 2°C až 8°C. Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku v sterilním Ringerově laktátu a roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) a 2,25 mg/ml (0,225 %) pro infuzi byla prokázána pro dobu 24 hodin při teplotě do 25°C a po dobu 48 hodin při teplotě 2°C až 8°C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8°C, pokud rozpuštění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

PŘÍPRAVA INFUZNÍHO ROZTOKU U DOSPĚLÝCH

DÁVKA*	Objem rozpuštěného přípravku CANCIDAS pro převod do vaku nebo lahve pro intravenózní infuzi	Standardní příprava (rozpuštěný CANCIDAS přidaný do 250 ml) s konečnou koncentrací	Zmenšený infuzní objem (rozpuštěný CANCIDAS přidaný do 100 ml) s konečnou koncentrací
50 mg	10 ml	0,19 mg/ml	-
50 mg při zmenšeném objemu	10 ml	-	0,45 mg/ml
35 mg pro středně těžkou jaterní nedostatečnost (z jedné 50 mg lahvičky)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg pro středně těžkou jaterní nedostatečnost (z jedné 50 mg lahvičky) při zmenšeném objemu	7 ml	-	0,33 mg/ml

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

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):

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

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

1. Stanovte skutečnou nárazovou dávku, která se má použít u pediatrického pacienta za pomoci plochy povrchu těla pacienta (vypočteno dle výše uvedeného postupu) a následující rovnice:
BSA (m²) X 70 mg/m² = nárazová dávka
Maximální nárazová dávka první den nesmí přesáhnout 70 mg bez ohledu na to, jaká dávka byla pro pacienta vypočítána.
2. Injekční lahvičku přípravku CANCIDAS vyjmutou z chladničky nechte ohřát na teplotu místnosti.
3. Asepticky přidejte 10,5 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného, sterilní vody na injekci nebo bakteriostatické vody na injekci s methylparabenem a propylparabenem.^a Tento rekonstituovaný roztok lze uchovávat po dobu až jedné hodiny při teplotě ≤ 25 °C.^b Tím se získá konečná koncentrace kaspofunginu v injekční lahvičce 5,2 mg/ml.
4. Z injekční lahvičky odeberte objem léčiva rovný vypočtené nárazové dávce (krok 1). Tento objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku CANCIDAS asepticky vnesete do i.v. vaku (nebo láhve) obsahujícího 250 ml 0,9%, 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na injekci nebo laktátového Ringerova roztoku na injekci. Alternativně lze objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku CANCIDAS přidat do sníženého objemu 0,9%, 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na injekci nebo Ringerova laktátového roztoku na injekci 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 do 48 hodin, pokud se uchovává v chladničce při teplotě 2 až 8°C.

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

1. Stanovte skutečnou udržovací dávku, která se má použít u pediatrického pacienta za pomoci plochy povrchu těla pacienta (vypočteno dle výše uvedeného postupu) a následující rovnice:
BSA (m²) X 50 mg/m² = denní udržovací dávka
Denní udržovací dávka nesmí přesáhnout 70 mg bez ohledu na to, jaká dávka byla pro pacienta vypočítána.
2. Injekční lahvičku přípravku CANCIDAS vyjmutou z chladničky nechte ohřát na teplotu místnosti.
3. Asepticky přidejte 10,5 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného, sterilní vody na injekci nebo bakteriostatické vody na injekci s methylparabenem a propylparabenem.^a Tento rekonstituovaný roztok lze uchovávat po dobu až jedné hodiny při teplotě ≤ 25 °C.^b Tím se získá konečná koncentrace kaspofunginu v injekční lahvičce 5,2 mg/ml.
4. Z injekční lahvičky odeberte objem léčiva rovný vypočtené udržovací dávce (krok 1). Tento objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku CANCIDAS asepticky vnesete do i.v. vaku (nebo láhve) obsahujícího 250 ml 0,9%, 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na injekci nebo Ringerova laktátového roztoku na injekci. Alternativně lze objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku CANCIDAS přidat do sníženého objemu 0,9%, 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na injekci nebo Ringerova laktátového roztoku na injekci 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 do 48 hodin, pokud se uchovává v chladničce při teplotě 2 až 8 °C.

Poznámky k přípravě:

- a. Bílý až bělavý koláč se zcela rozpustí. Mírně promíchávejte dokud nezískáte čirý roztok.
- b. Rekonstituovaný roztok během rekonstituce a před podáním infuse vizuálně kontrolujte na přítomnost pevných částic nebo změnu zbarvení. Roztok nepoužívejte, pokud je zakalen nebo došlo ke vzniku sraženiny.
- c. Přípravek CANCIDAS je formulován tak, aby poskytoval plnou dávku uvedenou na štítku injekční lahvičky (50 mg), pokud se z injekční lahvičky odebere 10 ml.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/196/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. října 2001
Datum posledního prodloužení: 29. září 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU: 11/03/2010