

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Caspofungin Sandoz, 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Caspofungin Sandoz, 70 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Caspofungin Sandoz, 50 mg

Każda fiolka zawiera 50 mg kaspofunginy (*Caspofunginum*) w postaci octanu kaspofunginy. Stężenie po rekonstytucji wynosi 5,2 mg/ml.

Caspofungin Sandoz, 70 mg

Każda fiolka zawiera 70 mg kaspofunginy (*Caspofunginum*) w postaci octanu kaspofunginy. Stężenie po rekonstytucji wynosi 7,2 mg/ml.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 fiolka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie inwazyjnej kandydozy u dorosłych lub dzieci i młodzieży.
- Leczenie inwazyjnej aspergilozy u dorosłych lub dzieci i młodzieży, u których występuje oporność na terapię lub nietolerancja terapii amfoterycyną B, preparatami lipidowymi amfoterycyny B i (lub) itraconazolem. Oporność na terapię definiuje się jako progresję zakażenia lub brak poprawy klinicznej po co najmniej 7 dniach uprzedniego właściwego leczenia przeciwgrzybiczego w dawkach terapeutycznych.
- Leczenie empiryczne przy podejrzeniu zakażenia grzybiczego (takiego jak zakażenia grzybami z rodzaju *Candida* lub *Aspergillus*) u dorosłych lub dzieci i młodzieży z gorączką i neutropenią.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie produktu leczniczego Caspofungin Sandoz powinien rozpoczynać lekarz z doświadczeniem w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Dawkowanie

Dorośli

W pierwszej dobie leczenia należy podać pojedynczą dawkę nasycającą 70 mg, a w następnych dniach stosuje się dawkę 50 mg na dobę. U pacjentów o masie ciała większej niż 80 kg po podaniu początkowej dawki nasycającej 70 mg zaleca się dalsze stosowanie 70 mg na dobę (patrz punkt 5.2). Nie jest konieczna modyfikacja dawki w zależności od płci czy rasy pacjenta (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież (w wieku od 12 miesięcy do 17 lat)

U dzieci i młodzieży (w wieku 12 miesięcy do 17 lat) wielkość dawki należy wyliczyć na podstawie powierzchni ciała pacjenta (patrz Instrukcja stosowania u dzieci i młodzieży, wzór Mostellera¹). We wszystkich wskazaniach należy podać w pierwszej dobie jednorazową dawkę nasycającą 70 mg/m² pc. (nie przekraczać dawki rzeczywistej 70 mg), a w następnych dniach 50 mg/m² pc. na dobę (nie przekraczać dawki rzeczywistej 70 mg na dobę). Jeśli pacjent dobrze toleruje dawkę 50 mg/m² pc. na dobę, ale nie zapewnia ona odpowiedniej odpowiedzi klinicznej, dawkę dobową można zwiększyć do 70 mg/m² pc. (nie przekraczać dawki rzeczywistej 70 mg).

Nie przeprowadzono wystarczających badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kaspofunginy, z udziałem noworodków i niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia tej grupy wiekowej. Ograniczone dane wskazują, że można rozważyć podawanie kaspofunginy noworodkom i niemowlętom (w wieku poniżej 3 miesięcy) w dawce 25 mg/m² pc. na dobę i małym dzieciom (w wieku od 3 do 11 miesięcy) w dawce 50 mg/m² pc. na dobę (patrz punkt 5.2).

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia empirycznego należy określić na podstawie odpowiedzi klinicznej danego pacjenta. Leczenie należy kontynuować do 72 godzin po ustąpieniu neutropenii (ANC \geq 500). Pacjenci z rozpoznaniem zakażeniem grzybiczym powinni być leczeni przez co najmniej 14 dni, a leczenie należy kontynuować przez co najmniej 7 dni po ustąpieniu zarówno neutropenii, jak i objawów klinicznych.

Czas trwania leczenia inwazyjnej kandydozy należy określić na podstawie reakcji klinicznej i mikrobiologicznej u danego pacjenta. Po uzyskaniu poprawy przedmiotowych i podmiotowych objawów inwazyjnej kandydozy oraz ujemnych wyników posiewów, można rozważyć zmianę na doustne leczenie przeciwgrzybicze. Na ogół leczenie przeciwgrzybicze należy kontynuować przez co najmniej 14 dni po ostatnim dodatnim wyniku posiewu.

Czas trwania leczenia inwazyjnej aspergilozy należy ustalać indywidualnie w zależności od nasilenia choroby zasadniczej, ustępowania immunosupresji i od odpowiedzi klinicznej. Na ogół leczenie należy kontynuować przez co najmniej 7 dni po ustąpieniu objawów.

Ilość informacji dotyczących bezpieczeństwa leczenia trwającego dłużej niż 4 tygodnie jest ograniczona. Jednak dostępne dane wskazują, że kaspofungina stosowana przez dłuższy czas (do 162 dni u dorosłych i do 87 dni u dzieci i młodzieży) jest dobrze tolerowana.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i starszych) pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) jest zwiększone o około 30%. Nie wymaga to jednak modyfikacji dawkowania. Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące leczenia pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki w zależności od zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U dorosłych z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (5 do 6 punktów wg Childa-Pugha) modyfikacja dawki nie jest konieczna. Dane farmakokinetyczne wskazują, że u dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 punktów wg Childa-Pugha) zalecana dawka kaspofunginy wynosi 35 mg na dobę. W pierwszej dobie leczenia należy podać pojedynczą dawkę nasycającą 70 mg. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania kaspofunginy u dorosłych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (ponad 9 punktów wg Childa-Pugha) oraz u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby dowolnego stopnia (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie z induktorami enzymów uczestniczących w metabolizmie leków

Ograniczone dane wskazują, że w przypadku jednoczesnego stosowania u dorosłych kaspofunginy i niektórych induktorów enzymów metabolizujących leki, należy rozważyć zwiększenie dawki dobowej kaspofunginy do 70 mg stosowanej po podaniu dawki nasycającej 70 mg (patrz punkt 4.5). Jeśli kaspofungina stosowana jest razem z tymi samymi induktorami enzymów u dzieci i młodzieży (w wieku od 12 miesięcy do 17 lat), należy rozważyć podawanie dawki 70 mg/m² pc. na dobę (nie przekraczać dawki rzeczywistej 70 mg na dobę), patrz punkt 4.5.

Sposób podawania

Po rozpuszczeniu produktu leczniczego i rozcieńczeniu koncentratu, uzyskany roztwór należy podawać w powolnej infuzji dożylniej trwającej około 1 godziny. Wskazówki dotyczące przygotowania produktu leczniczego do podania znajdują się w punkcie 6.6.

Produkt leczniczy dostępny jest w fiolkach zawierających 70 mg i 50 mg.

Produkt leczniczy Caspofungin Sandoz należy podawać w infuzji dożylniej raz na dobę.

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancją czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas podawania kaspofunginy odnotowano przypadki anafilaksji. W razie jej wystąpienia należy przerwać podawanie kaspofunginy i zastosować odpowiednie leczenie. Opisano reakcje niepożądane, prawdopodobnie wywołane przez histaminę, w tym wysypkę, obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy, świąd, odczucie gorąca lub skurcz oskrzeli. Wystąpienie takich reakcji może wymagać przerwania podawania kaspofunginy i (lub) zastosowania odpowiedniego leczenia.

Ograniczone dane wskazują na to, że kaspofungina nie działa na mniej rozpowszechnione drożdżaki inne niż z rodzaju *Candida* oraz pleśnie inne niż z rodzaju *Aspergillus*. Nie ustalono skuteczności kaspofunginy wobec tych patogenów.

Stosowanie kaspofunginy razem z cyklosporyną oceniano u dorosłych zdrowych ochotników i dorosłych pacjentów. U niektórych dorosłych zdrowych ochotników, którym podawano dwie dawki cyklosporyny po 3 mg/kg mc. razem z kaspofunginą, obserwowano przemijające zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) do wartości mniejszej lub równej trzykrotnej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe (GGN), które ustępowało po przerwaniu leczenia. W retrospektywnym badaniu u 40 pacjentów otrzymujących kaspofunginę po wprowadzeniu jej do obrotu oraz cyklosporynę przez okres od 1 do 290 dni (mediana 17,5 dnia) nie obserwowano poważnych zaburzeń czynności wątroby. Dane te wskazują, że kaspofunginę można stosować u pacjentów otrzymujących cyklosporynę, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko. Podczas jednoczesnego stosowania kaspofunginy i cyklosporyny należy rozważyć ściśle kontrolowanie aktywności enzymów wątrobowych.

U dorosłych pacjentów z lekkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartość AUC kaspofunginy zwiększyła się odpowiednio o około 20% i 75%. U dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie dawki do 35 mg na dobę. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania kaspofunginy u dorosłych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby dowolnego stopnia. U tych pacjentów można spodziewać się większej ekspozycji na lek niż w przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby i dlatego należy zachować u nich

ostrożność (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U zdrowych ochotników oraz u pacjentów dorosłych, a także dzieci i młodzieży leczonych kaspofunginą obserwowano nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. U niektórych pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży z ciężkimi chorobami podstawowymi, otrzymujących jednocześnie wiele leków i kaspofunginę, zgłaszano przypadki istotnych klinicznie zaburzeń czynności wątroby, zapalenia wątroby i niewydolności wątroby. Nie ustalono związku przyczynowego ze stosowaniem kaspofunginy. U pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby odnotowanymi podczas leczenia kaspofunginą, należy kontrolować, czy nie występują u nich objawy pogorszenia czynności wątroby i ponownie ocenić stosunek ryzyka do korzyści z dalszego leczenia kaspofunginą.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

W okresie po wprowadzeniu kaspofunginy do obrotu zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS) i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN). Należy zachować ostrożność u pacjentów z alergicznymi reakcjami skórnymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wykazały, że kaspofungina nie jest inhibitorem żadnego z enzymów układu cytochromu P450 (CYP). W badaniach klinicznych kaspofungina nie pobudzała metabolizmu innych substancji z udziałem CYP3A4. Kaspofungina nie jest substratem glikoproteiny P i jest słabym substratem enzymów cytochromu P450. Jednak badania farmakologiczne i kliniczne wykazały, że istnieją interakcje kaspofunginy z innymi produktami leczniczymi (patrz niżej).

W dwóch badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem zdrowych dorosłych osób cyklosporyna A (w jednorazowej dawce 4 mg/kg mc. lub w dwóch dawkach po 3 mg/kg mc. podanych w odstępie 12 godzin) zwiększała AUC kaspofunginy o około 35%. Zwiększenie AUC było prawdopodobnie spowodowane zmniejszonym wychwytem kaspofunginy przez wątrobę. Kaspofungina nie zwiększała stężenia cyklosporyny w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny i kaspofunginy obserwowano przemijające zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) do wartości mniejszej lub równej trzykrotnej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe (GGN), które ustępowało po odstawieniu produktów leczniczych. W retrospektywnym badaniu u 40 pacjentów otrzymujących kaspofunginę po wprowadzeniu jej do obrotu oraz cyklosporynę przez okres od 1 do 290 dni (mediana 17,5 dnia) nie obserwowano poważnych zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego podawania tych dwóch produktów leczniczych należy rozważyć kontrolowanie aktywności enzymów wątrobowych.

U zdrowych dorosłych ochotników kaspofungina zmniejszała minimalne stężenie takrolimusu o 26%. U pacjentów otrzymujących oba produkty lecznicze konieczne jest standardowe kontrolowanie stężenia takrolimusu we krwi i odpowiednia modyfikacja jego dawek.

Badania kliniczne z udziałem zdrowych dorosłych ochotników wykazały, że itraconazol, amfoterycyna B, mykofenolan, nelfinawir ani takrolimus nie zmieniają farmakokinetyki kaspofunginy w stopniu istotnym klinicznie. Kaspofungina nie wpływała na farmakokinetykę amfoterycyny B, itraconazolu, ryfampicyny ani mykofenolanu mofetylu. Wprawdzie dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa, ale wydaje się, że nie jest konieczne zachowywanie szczególnych środków ostrożności podczas jednoczesnego stosowania kaspofunginy z amfoterycyną B, itraconazolem, nelfinawirem lub mykofenolanem mofetylu.

U zdrowych dorosłych ochotników ryfampicyna zwiększała wartość AUC kaspofunginy o 60%, a jej stężenie minimalne o 170% w pierwszym dniu jednoczesnego podawania obu produktów leczniczych. Przy wielokrotnym podawaniu obu leków minimalne stężenia kaspofunginy stopniowo zmniejszały się. Po dwóch tygodniach jednoczesnego podawania ryfampicyna miała ograniczony wpływ na AUC

kaspofunginy, której stężenia minimalne były jednak o 30% mniejsze niż u dorosłych przyjmujących samą kaspofunginę. Mechanizm interakcji prawdopodobnie polega na początkowym hamowaniu, a następnie indukcji białek transportowych. Podobnego działania można spodziewać się podczas stosowania innych produktów leczniczych indukujących enzymy uczestniczące w metabolizmie. Ograniczona liczba danych z badań farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że jednoczesne stosowanie kaspofunginy z takimi induktorami, jak efawirenz, newirapina, ryfampicyna, deksametazon, fenytoina lub karbamazepina może spowodować zmniejszenie AUC kaspofunginy. Podczas jednoczesnego podawania induktorów enzymów metabolizujących należy rozważyć u osób dorosłych zwiększenie dawki dobowej kaspofunginy do 70 mg, po zastosowaniu zwykłej dawki nasycającej 70 mg (patrz punkt 4.2).

We wszystkich opisanych wyżej badaniach interakcji z innymi produktami leczniczymi u dorosłych stosowano kaspofunginę w dawkach dobowych 50 i 70 mg. Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji kaspofunginy w większych dawkach z innymi produktami leczniczymi.

Wyniki uzyskane w analizach regresji danych farmakokinetycznych wskazują, że u dzieci i młodzieży stosowanie kaspofunginy jednocześnie z deksametazonem może spowodować znaczące klinicznie zmniejszenie minimalnego stężenia kaspofunginy. Może to oznaczać, że zastosowanie induktorów enzymów u dzieci i młodzieży będzie wiązać się ze zmniejszeniem stężenia kaspofunginy, podobnie jak u dorosłych. Podczas stosowania kaspofunginy u dzieci i młodzieży (w wieku od 12 miesięcy do 17 lat) jednocześnie z induktorami klirensu leków, takimi jak ryfampicyna, efawirenz, newirapina, fenytoina, deksametazon czy karbamazepina, należy rozważyć podanie dawki leku 70 mg/m² pc. na dobę (nie przekraczać rzeczywistej dawki dobowej 70 mg).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania kaspofunginy u kobiet w ciąży. Kaspofunginy nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozwój potomstwa (patrz punkt 5.3). W badaniach na zwierzętach wykazano przenikanie kaspofunginy przez barierę łożyskową.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kaspofungina przenika do mleka kobiecego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych stwierdzono przenikanie kaspofunginy do mleka zwierząt. Kobiety otrzymujące kaspofunginę nie powinny karmić piersią.

Płodność

W badaniach na samcach i samicach szczura nie stwierdzono żadnego wpływu kaspofunginy na płodność zwierząt (patrz punkt 5.3). Brak danych klinicznych umożliwiających ocenę wpływu kaspofunginy na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości (anafilaksja i działania niepożądane prawdopodobnie spowodowane przez histaminę) (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z inwazyjną aspergilozą zgłaszano także obrzęk płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS) i nacieki widoczne w badaniach radiologicznych.

Pacjenci dorośli

W ramach badań klinicznych 1865 dorosłych pacjentów otrzymywało kaspofunginę w dawce

pojedynczej lub w dawkach wielokrotnych: 564 pacjentów z gorączką neutropeniczną (badanie z zastosowaniem leczenia empirycznego), 382 pacjentów z inwazyjną kandydozą, 228 pacjentów z inwazyjną aspergilozą i 297 pacjentów ze zlokalizowanym zakażeniem wywołanym przez *Candida* oraz 394 pacjentów włączonych do badań klinicznych I fazy. Pacjenci uczestniczący w badaniu z zastosowaniem leczenia empirycznego otrzymywali chemioterapię z powodu nowotworu złośliwego lub zostali poddani przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego (w tym 39 pacjentów po przeszczepach allogenicznym). W badaniach z udziałem pacjentów z potwierdzonym zakażeniem *Candida*, u większości pacjentów z zakażeniami inwazyjnymi *Candida* występowały ciężkie choroby zasadnicze (np. nowotwór krwi lub inny nowotwór złośliwy, niedawno przebyty duży zabieg chirurgiczny, zakażenie HIV), wymagające jednoczesnego stosowania wielu leków. U pacjentów z zakażeniem *Aspergillus*, uczestniczących w badaniach nieporównawczych, często występowały ciężkie, predysponujące do zakażenia sytuacje medyczne (np. przeszczepienie szpiku kostnego lub obwodowych komórek macierzystych, nowotwór krwi, guzy lite lub przeszczepienie narządu), wymagające jednoczesnego stosowania wielu leków.

We wszystkich grupach pacjentów często obserwowaną reakcją niepożądaną było zapalenie żyły w miejscu podania leku. Do innych reakcji miejscowych należały: rumień, ból i (lub) tkliwość uciskowa, świąd, wydzielina i odczucie pieczenia.

Nieprawidłowości kliniczne i laboratoryjne opisywane u wszystkich dorosłych leczonych kaspofunginą (łącznie 1780) były na ogół lekkie i rzadko wymagały przerwania leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas badań klinicznych i (lub) w okresie po wprowadzeniu kaspofunginy do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu, zmniejszenie liczby krwinek białych	niedokrwistość, małopłytkowość, koagulopatia, leukopenia, zwiększenie liczby eozynofili, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby krwinek białych, zmniejszenie liczby neutrofilów	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipokaliemia	przeciążenie płynami, hipomagnezemia, jadłowstręt, zaburzenia równowagi elektrolitowej, hiperglikemia, hipokalcemia, kwasica metaboliczna	
Zaburzenia psychiczne		niepokój, dezorientacja, bezsenność	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, zaburzenie smaku, parestezje, senność, drżenie, niedoczulica	
Zaburzenia oka		zażółcenie oczu,	

		niewyraźne widzenie, obrzęk powiek, nadmierne łzawienie	
Zaburzenia serca		kołatanie serca, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca	
Zaburzenia naczyniowe	zapalenie żył	zakrzepowe zapalenie żył, zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	przekrwienie błony śluzowej nosa, ból gardła i krtani, przyspieszony oddech, skurcz oskrzeli, kaszel, nocna duszność napadowa, niedotlenienie narządów i tkanek, szmery oddechowe, świsty oddechowe	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, biegunka, wymioty	ból brzucha, ból w nadbrzuszu, suchość w jamie ustnej, niestrawność, odczucie dyskomfortu w żołądku, rozdęcie brzucha, puchlina brzuszna, zaparcie, utrudnienie połykania, wzdęcia	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby (aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej, bilirubiny związanej, bilirubiny we krwi)	zastój żółci, powiększenie wątroby, hiperbilirubinemia, żółtaczka, zaburzenia czynności wątroby, toksyczne działanie na wątrobę, zaburzenia dotyczące wątroby, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, świąd, rumień, nadmierne pocenie się	rumień wielopostaciowy, wysypka grudkowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, świąd uogólniony, wysypka rumieniowata, wysypka uogólniona, wysypka odropodobna, zmiana skóra	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	ból stawów	ból pleców, ból kończyn, ból kości, osłabienie mięśni, ból mięśni	
Zaburzenia nerek i		niewydolność nerek, ostra	

dróg moczowych Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze, świąd w miejscu podania infuzji	niewydolność nerek ból, ból w miejscu cewnikowania, zmęczenie, odczucie zimna, odczucie gorąca, rumień w miejscu infuzji, stwardnienie w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu infuzji, zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia, obrzęki obwodowe, tkliwość, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy, uczucie zmiany temperatury ciała, stwardnienie, wynaczynienie w miejscu infuzji, podrażnienie w miejscu infuzji, zapalenie żył w miejscu infuzji, wysypka w miejscu infuzji, pokrzywka w miejscu infuzji, rumień w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzmienie w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, obrzęki	
Badania diagnostyczne	zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie stężenia albumin	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, obecność krwinek czerwonych w moczu, zmniejszenie stężenia białka całkowitego, obecność białka w moczu, wydłużenie czasu protrombinowego, skrócenie czasu protrombinowego, zmniejszenie stężenia sodu we krwi, zwiększenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie stężenia wapnia we krwi, zwiększenie stężenia wapnia we krwi, zmniejszenie stężenia chlorków we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie stężenia magnezu we krwi, zmniejszenie stężenia fosforu we krwi,	

		<p>zwiększenie stężenia fosforu we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi, zwiększenie stężenia chlorków we krwi, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie ciśnienia tętniczego, zmniejszenie stężenia kwasu moczowego we krwi, obecność krwi w moczu, nieprawidłowe odgłosy oddechowe, zmniejszenie stężenia dwutlenku węgla, zwiększenie stężenia leku immunosupresyjnego, zwiększenie wartości INR (międzynarodowego współczynnika znormalizowanego), obecność walczków w moczu, obecność krwinek białych w moczu i zwiększenie pH moczu</p>	
--	--	---	--

Kaspofunginę w dawce 150 mg/dobę (przez okres do 51 dni) oceniono u 100 dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1). W badaniu porównywano kaspofunginę w dawce 50 mg/dobę (po podaniu nasycającej dawki 70 mg w dniu 1.) z dawką 150 mg/dobę w leczeniu inwazyjnej kandydozy. W tej grupie pacjentów bezpieczeństwo stosowania kaspofunginy w dużych dawkach i w dawce 50 mg kaspofunginy na dobę było zasadniczo podobne. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie polekowe działania niepożądane lub działania niepożądane powodujące odstąpienie kaspofunginy, był porównywalny w obu grupach leczenia.

Dzieci i młodzież

Dane z 5 badań klinicznych zakończonych u 171 dzieci i młodzieży wskazują, że ogólna częstość klinicznych zdarzeń niepożądanych (26,3%; 95% CI od 19,9 do 33,6) nie jest większa niż u dorosłych przyjmujących kaspofunginę (43,1%; 95% CI od 40,0 do 46,2). Prawdopodobnie jednak profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży jest inny niż u dorosłych. Najczęściej zgłaszanymi klinicznymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z przyjmowaniem kaspofunginy u dzieci i młodzieży były: gorączka (11,7%), wysypka (4,7%) i ból głowy (2,9%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych:

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		zwiększenie liczby eozynofiliów
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy
Zaburzenia serca		tachykardia
Zaburzenia naczyniowe		uderzenia gorąca, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia wątroby i dróg		zwiększenie aktywności enzymów

żółciowych		wątrobowych (AspAT, AlAT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, świąd
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka	dreszcze, ból w miejscu cewnikowania
Badania diagnostyczne		zmniejszenie stężenia potasu, hipomagnezemia, zwiększenie stężenia glukozy, zmniejszenie stężenia fosforu i zwiększenie stężenia fosforu

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono niezamierzone przyjęcie kaspofunginy w dawce do 400 mg w ciągu jednego dnia. Nie odnotowano żadnych znaczących klinicznie działań niepożądanych. Kaspofungina nie ulega dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwgrzybicze podawane systemowo
Kod ATC: J05AX04

Mechanizm działania

Octan kaspofunginy jest półsyntetycznym lipopeptydem (echinokandyna), syntetyzowanym z produktu fermentacji grzybów *Glarea lozoyensis*. Octan kaspofunginy hamuje syntezę beta-(1,3)-D-glukanu, istotnego składnika ściany komórkowej wielu grzybów pleśniowych i drożdżaków. Beta-(1,3)-D-glukan nie występuje w komórkach ssaków.

Wykazano grzybobójcze działanie kaspofunginy na drożdżaki z rodzaju *Candida*. Badania *in vitro* oraz *in vivo* wykazały, że ekspozycja grzybów z rodzaju *Aspergillus* na kaspofunginę powoduje rozpad i śmierć części szczytowej grzybni i miejsc jej rozgałęziania, gdzie następuje wzrost komórek i ich podział.

Działania farmakodynamiczne

In vitro kaspofungina wykazuje aktywność przeciwko grzybom z rodzaju *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [N=75], *Aspergillus flavus* [N=111], *Aspergillus niger* [N=31], *Aspergillus nidulans* [N=8], *Aspergillus terreus* [N=52] i *Aspergillus candidus* [N=3]). Kaspofungina wykazuje również *in vitro* aktywność przeciwko grzybom z rodzaju *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] i *Candida tropicalis* [N=258]), w tym izolatom grzybów z mutacjami transportowymi (powodującymi oporność na wiele leków) i z nabytą lub naturalną opornością na flukonazol, amfoterycynę B i 5-flucytozynę. Badanie wrażliwości przeprowadzono modyfikowanymi metodami zgodnie z *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, znanym wcześniej jako *National Committee for Clinical Laboratory Standards* [NCCLS]) M38-A2 (dla gatunków z rodzaju *Aspergillus*) oraz M27-A3 (dla gatunków z rodzaju *Candida*).

Standardy oznaczania wrażliwości drożdżaków na leki zostały ustalone przez EUCAST. Nie ustalono jeszcze wartości granicznych dla kaspofunginy wg EUCAST ze względu na znaczące międzylaboratoryjne różnice w wartościach jej MIC. Zamiast stężeń granicznych, izolaty drożdżaków wrażliwe na anidulafunginę i mikafunginę należy uznać za wrażliwe na kaspofunginę. Podobnie izolaty *C. parapsilosis* o średniej wrażliwości na anidulafunginę i mikafunginę można uznać za średnio wrażliwe na kaspofunginę.

Mechanizm oporności

U niewielkiej liczby pacjentów zidentyfikowano w trakcie leczenia **izolaty** drożdżaków z rodzaju *Candida* o zmniejszonej wrażliwości na kaspofunginę (zgłaszano wartości MIC kaspofunginy >2 mg/l [zwiększenie wartości MIC od czterech do trzydziestu razy] przy zastosowaniu standaryzowanej techniki oznaczania MIC, zatwierdzonej przez CLSI). Zidentyfikowanym mechanizmem powstawania oporności były mutacje w genach FKS1/FKS2 (dla *C. glabrata*). Przypadki te wiązały się ze złymi wynikami klinicznymi.

Rozpoznano rozwój oporności *in vitro* na kaspofunginę u gatunków z rodzaju *Aspergillus*. W ramach ograniczonego doświadczenia klinicznego obserwowano oporność na kaspofunginę u pacjentów z inwazyjną aspergilozą, ale nie ustalono mechanizmu jej powstawania. Oporność na kaspofunginę różnych klinicznych izolatów *Candida* i *Aspergillus* występuje rzadko. Obserwowano oporność na kaspofunginę wśród drożdżaków *Candida*, ale jej częstość może się różnić w zależności od gatunku lub regionu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Inwazyjna kandydoza u dorosłych

Do początkowego badania, w którym porównano skuteczność kaspofunginy i amfoterycyny B w leczeniu inwazyjnej kandydozy, włączono 239 pacjentów. U 24 pacjentów występowała neutropenia. Do najczęstszych rozpoznań należały: zakażenia krwi (kandydemia) (77%, n=186) oraz zapalenie otrzewnej z zakażeniem *Candida* (8%, n=19). Z badania wykluczono pacjentów z wywołanym przez *Candida* zapaleniem wsierdza, zapaleniem szpiku kostnego lub zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych. Kaspofunginę podawano w dawce nasycającej 70 mg, a następnie 50 mg raz na dobę, zaś amfoterycynę B w dawce od 0,6 do 0,7 mg/kg mc./dobę u pacjentów bez neutropenii lub od 0,7 do 1,0 mg/kg mc./dobę u pacjentów z neutropenią. Średni czas trwania leczenia dożylnego wynosił 11,9 dni (zakres od 1 do 28 dni). Odpowiedź uznawano za korzystną, jeśli uzyskano zarówno ustąpienie objawów, jak i wyeliminowanie zakażenia *Candida* w badaniach mikrobiologicznych. Do podstawowej analizy skuteczności (analiza MITT) po zakończeniu leczenia dożylnego włączono dane 224 pacjentów; wskaźniki korzystnej odpowiedzi na leczenie inwazyjnej kandydozy dla kaspofunginy (73% [80/109]) i amfoterycyny B (62% [71/115]) (% różnicy 12,7 [95,6% CI, od -0,7 do 26,0]) były porównywalne. Wśród pacjentów z kandydemią, wskaźniki korzystnej odpowiedzi po zakończeniu leczenia dożylnego były porównywalne dla kaspofunginy (72% [66/92]) i amfoterycyny B (63% [59/94]) w podstawowej analizie skuteczności (analiza MITT) (% różnicy 10,0 [95% CI od -4,5 do 24,5]). Liczba danych dotyczących pacjentów z innymi zakażeniami niż zakażenie krwi była bardziej ograniczona. Wskaźniki korzystnej odpowiedzi na leczenie u pacjentów z neutropenią wynosiły: 7/14 (50%) w grupie pacjentów otrzymujących kaspofunginę oraz 4/10 (40%) w grupie pacjentów otrzymujących amfoterycynę B. Te ograniczone dane zostały poparte wynikami badań dotyczących leczenia empirycznego.

W drugim badaniu pacjenci z inwazyjną kandydozą otrzymali kaspofunginę w dawce 50 mg/dobę (po podaniu nasycającej dawki 70 mg w dniu 1.) lub kaspofunginę w dawce 150 mg/dobę (patrz punkt 4.8). W tym badaniu dawka kaspofunginy była podawana w ciągu 2 godzin (zamiast rutynowej 1-godzinnej infuzji). Z badania wykluczono pacjentów z podejrzeniem zapalenia wsierdza wywołanego przez *Candida*, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia szpiku kostnego. Ponieważ było to badanie dotyczące oceny leczenia pierwszego rzutu, wykluczono również pacjentów opornych na wcześniej stosowane leki przeciwgrzybicze. Także ograniczona była liczba włączonych do badania pacjentów z neutropenią (8%). Drugorzędowym punktem końcowym badania była skuteczność leczenia. Pacjentów, którzy spełnili kryteria włączenia do badania i otrzymali jedną lub

dwie dawki kaspofunginy, włączono do analizy skuteczności. Na koniec okresu leczenia kaspofunginą stwierdzono ogólnie korzystne wyniki odpowiedzi, które były podobne w 2 grupach leczenia: 72% (73/102) i 78% (74/95), odpowiednio dla grupy leczonej kaspofunginą w dawce 50 mg i dla grupy stosującej lek w dawce 150 mg (różnica 6,3% [95% CI -5,9, 18,4]).

Inwazyjna aspergiloza u dorosłych

Do otwartego, nieporównawczego badania oceniającego bezpieczeństwo stosowania, tolerancję i skuteczność kaspofunginy włączono 69 dorosłych pacjentów (w wieku 18-80 lat) z inwazyjną aspergilozą, u których inne standardowe leczenie przeciwgrzybicze było nieskuteczne (progresja choroby lub brak poprawy po co najmniej 7 dniach stosowania innych leków przeciwgrzybiczych) (84% pacjentów włączonych do badania), bądź źle tolerowane (16% pacjentów włączonych do badania). U większości pacjentów występowały dodatkowo choroby podstawowe (nowotwory złośliwe układu krwiotwórczego [N=24], stan po przeszczepie allogenicznym szpiku kostnego lub komórek macierzystych [N=18], stan po przeszczepieniu narządu [N=8], guz lity [N=3] lub inne stany [N=10]). Do rozpoznania inwazyjnej aspergilozy i określenia odpowiedzi na leczenie (odpowiedź sklasyfikowano jako korzystną w razie znamiennej klinicznie poprawy w badaniu radiologicznym oraz ustępowania objawów przedmiotowych i podmiotowych) zastosowano ściśle kryteria opracowane według kryteriów organizacji *Mycoses Study Group*. Średni czas leczenia wyniósł 33,7 dnia (zakres od 1 do 162 dni). Zgodnie z ustaleniami niezależnej grupy ekspertów, korzystna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 41% pacjentów (26/63), którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę kaspofunginy. W grupie pacjentów, którzy przyjmowali kaspofunginę przez ponad 7 dni, korzystną odpowiedź na leczenie stwierdzono w 50% przypadków (26/52). Korzystną odpowiedź odnotowano u 36% (19/53) pacjentów, u których występowała oporność na poprzednio stosowane leczenie oraz u 70% (7/10) pacjentów, którzy nie tolerowali poprzednio stosowanego leczenia. Wprawdzie u 5 pacjentów włączonych do badania z opornością na stosowane uprzednio leczenie przeciwgrzybicze dawki stosowanych pierwotnie leków przeciwgrzybiczych były mniejsze od dawek zwykle stosowanych w leczeniu inwazyjnej aspergilozy, to wskaźnik korzystnej odpowiedzi podczas leczenia kaspofunginą był zbliżony do wskaźników obserwowanych u pozostałych pacjentów opornych na leczenie (odpowiednio 2/5 vs. 17/48). Odsetek odpowiedzi u pacjentów z lokalizacją infekcji w płucach wyniósł 47% (21/45), a w przypadku lokalizacji pozapłucnej 28% (5/18). Korzystną odpowiedź na leczenie uzyskano u 2 z 8 pacjentów z infekcją pozapłucną, u których występowała potwierdzona, prawdopodobna lub przypuszczalna infekcja ośrodkowego układu nerwowego.

Leczenie empiryczne dorosłych pacjentów z neutropenią i gorączką

Łącznie 1111 pacjentów z utrzymującą się gorączką i neutropenią włączono do badania klinicznego, w którym podawano kaspofunginę (w dawce nasycającej 70 mg, a następnie w dawce 50 mg raz na dobę) albo liposomalną amfoterycynę B (w dawce 3 mg/kg mc./dobę). Pacjenci, którzy mogli zostać włączeni do badania, otrzymywali chemioterapię z powodu nowotworu złośliwego lub zostali poddani przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Występowała u nich neutropenia (<500 komórek/mm³ przez 96 godzin) i gorączka (>38°C) nie ustępująca mimo podawania pozajelitowego leków przeciwbakteryjnych przez co najmniej 96 godzin. Pacjenci mieli być leczeni do 72 godzin po ustąpieniu neutropenii, maksymalnie przez 28 dni. Jednak pacjenci z potwierdzonym zakażeniem grzybiczym mogli być leczeni dłużej. Jeśli lek był dobrze tolerowany, ale gorączka nie ustępowała, a stan kliniczny pogarszał się po 5 dniach leczenia, można było zwiększyć dawkę kaspofunginy do 70 mg/dobę (13,3% leczonych pacjentów) albo liposomalnej amfoterycyny B do 5 mg/kg mc./dobę (14,3% leczonych pacjentów). Do głównej, zmodyfikowanej analizy skuteczności zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *Modified Intention-To-Treat*, MITT), opartej na ogólnym kryterium korzystnej odpowiedzi na leczenie, włączono dane uzyskane od 1095 pacjentów. Stwierdzono porównywalną skuteczność kaspofunginy (33,9%) i liposomalnej amfoterycyny B (33,7%) [różnica w %: 0,2 (95,2% CI: -5,6 do 6,0)]. Korzystną odpowiedź na leczenie stwierdzano w przypadku spełnienia 5 kryteriów: (1) skutecznego wyleczenia zakażenia grzybiczego występującego podczas włączania do badania klinicznego (kaspofungina 51,9% [14/27], liposomalna amfoterycyna B 25,9% [7/27]), (2) niewystępowania zakażeń grzybiczych z przełamania w okresie podawania leku badanego albo w ciągu 7 dni po zakończeniu leczenia (kaspofungina 94,8% [527/556], liposomalna amfoterycyna B 95,5% [515/539]), (3) przeżycia przez 7 dni po zakończeniu przyjmowania leku badanego (kaspofungina 92,6% [515/556], liposomalna amfoterycyna B 89,2% [481/539]), (4) nieprzerywania przyjmowania leku badanego z powodu jego działania toksycznego lub

braku skuteczności (kaspofungina 89,7% [499/556], liposomalna amfoterycyna B 85,5% [461/539]), (5) ustąpienia gorączki w okresie neutropenii (kaspofungina 41,2% [229/556], liposomalna amfoterycyna B 41,4% [223/539]). Wskaźniki odpowiedzi na leczenie kaspofunginą i liposomalną amfoterycyną B w odniesieniu do zakażeń występujących podczas włączania do badania klinicznego, spowodowanych przez grzyby z rodzaju *Aspergillus*, wynosiły odpowiednio 41,7% (5/12) oraz 8,3% (1/12). Odpowiednie wskaźniki w odniesieniu do zakażeń grzybami z rodzaju *Candida* wynosiły 66,7% (8/12) oraz 41,7% (5/12). U pacjentów leczonych kaspofunginą obserwowano dołączające się zakażenia następującymi, rzadko spotykanymi drożdżakami i pleśniami: *Trichosporon* spp. (1), *Fusarium* spp. (1), *Mucor* spp. (1), *Rhizopus* spp. (1).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kaspofunginy oceniano u dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do 17 lat w dwóch prospektywnych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych. Projekt badania, kryteria diagnostyczne oraz kryteria oceny skuteczności były podobne do odpowiadających im badań u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1).

Badanie pierwsze, obejmujące 82 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat, było randomizowanym badaniem z podwójnie ślepą próbą porównującym działanie kaspofunginy (podawanej w 1.dniu w dawce nasycającej 70 mg/m² pc. [bez przekraczania dawki 70 mg/dobę], następnie dożylnie w dawce 50 mg/m² pc. raz na dobę) i liposomalnej amfoterycyny B (podawanej dożylnie w dawce 3 mg/kg mc./dobę) w stosunku liczebności grup 2:1 (56 pacjentów otrzymujących kaspofunginę i 26 liposomalną amfoterycynę B) w leczeniu empirycznym dzieci i młodzieży z uporczywą gorączką i neutropenią. Współczynnik powodzenia w analizie MITT po skorygowaniu według warstw ryzyka wyniósł: 46,6% (26/56) dla kaspofunginy oraz 32,2% (8/25) dla liposomalnej amfoterycyny B.

Badanie drugie było prospektywnym, otwartym badaniem nieporównawczym, oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność leczenia kaspofunginą dzieci i młodzieży (w wieku od 6 miesięcy do 17 lat) z inwazyjną postacią drożdźcy, drożdźcą przełyku oraz inwazyjną postacią aspergilozy (w ramach terapii ratunkowej). Do badania włączono 49 pacjentów, którym w dniu 1. podano dożylnie kaspofunginę w dawce nasycającej 70 mg/m² pc. (bez przekraczania dawki 70 mg na dobę), a następnie w dawce 50 mg/m² pc. raz na dobę, a 48 z nich włączono do analizy MITT. U 37 spośród nich stwierdzono inwazyjną postać drożdźcy, u 10 inwazyjną postać aspergilozy, a u 1 pacjenta drożdźcę przełyku. W analizie MITT na zakończenie leczenia kaspofunginą korzystny współczynnik odpowiedzi na leczenie według wskazań był następujący: 81% (30/37) w inwazyjnej postaci drożdźcy, 50% (5/10) w inwazyjnej postaci aspergilozy i 100% (1/1) w drożdźcy przełyku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Kaspofungina w znacznym stopniu wiąże się z albuminami. Frakcja niezwiązanej kaspofunginy w osoczu wynosi od 3,5% u zdrowych ochotników do 7,6% u pacjentów z inwazyjną kandydozą. Dystrybucja odgrywa ważną rolę w farmakokinetyce kaspofunginy w osoczu i stanowi etap decydujący o przebiegu fazy alfa i beta. Maksymalna dystrybucja do tkanek następuje po 1,5 do 2 dni po podaniu, gdy do tkanek przeniknęło 92% dawki. Prawdopodobnie jedynie niewielka frakcja kaspofunginy, która przeniknęła do tkanek, powraca później do osocza w postaci substancji macierzystej. Dlatego eliminacja zachodzi przy braku równowagi dystrybucji i aktualnie nie jest możliwe obliczenie rzeczywistej objętości dystrybucji kaspofunginy.

Metabolizm

Kaspofungina ulega samoistnemu rozpadowi do związku z otwartym pierścieniem. Dalszy metabolizm obejmuje hydrolizę peptydu i N-acetylację. Dwa pośrednie związki powstające podczas rozpadu kaspofunginy do związku z otwartym pierścieniem wiążą się kowalencyjnie z białkami osocza. W wyniku tego powstaje niewielka ilość nieodwracalnych połączeń z białkami osocza.

Badania *in vitro* wykazały, że kaspofungina nie jest inhibitorem izoenzymów 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 lub 3A4 cytochromu P450. W badaniach klinicznych kaspofungina nie indukowała i nie

hamowała metabolizmu innych leków z udziałem CYP3A4. Kaspofungina nie jest substratem dla glikoproteiny P i jest słabym substratem dla enzymów cytochromu P450.

Wydalenie

Eliminacja kaspofunginy z osocza zachodzi powoli, a klirens wynosi 10–12 ml/min. Stężenie kaspofunginy w osoczu po podaniu jednorazowej, 1-godzinnej infuzji dożylniej zmniejsza się wielofazowo. Bezpośrednio po infuzji następuje krótka faza alfa, a po niej faza beta z okresem półtrwania od 9 do 11 godzin. Występuje także dodatkowa faza gamma z okresem półtrwania wynoszącym 45 godzin. Zasadniczym mechanizmem wpływającym na klirens osoczowy jest dystrybucja, a nie wydalenie lub metabolizm.

Około 75% podanej dawki znakowanej kaspofunginy stwierdza się w ciągu 27 dni: 41% w moczu i 34% w kale. W pierwszych 30 godzinach po podaniu wydalenie lub metabolizm kaspofunginy są nieznaczące. Wydalenie jest powolne, a okres półtrwania znakowanej kaspofunginy w końcowej fazie eliminacji wynosił od 12 do 15 dni. Niewielka ilość kaspofunginy jest wydalana w moczu w postaci niezmięnionej (około 1,4% dawki).

Farmakokinetyka kaspofunginy jest umiarkowanie nieliniowa. Kumulacja leku zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki, a czas osiągnięcia stanu równowagi po podaniu wielokrotnym zależy od dawki.

Szczególne grupy pacjentów

U dorosłych z zaburzeniami czynności nerek i lekkimi zaburzeniami czynności wątroby, u kobiet i u pacjentów w podeszłym wieku obserwowano zwiększoną ekspozycję na kaspofunginę. Zwiększenie ekspozycji było na ogół umiarkowane i nie wymagało dostosowania dawki leku. U dorosłych pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub u pacjentów o dużej masie ciała modyfikacja dawki może być konieczna (patrz niżej).

Masa ciała

W analizie farmakokinetyki populacyjnej u dorosłych z kandydozą stwierdzono, że masa ciała wpływa na farmakokinetykę kaspofunginy. Stężenie leku w osoczu zmniejsza się wraz ze zwiększeniem masy ciała. Przewiduje się, że średnia ekspozycja na lek dorosłego pacjenta o masie ciała 80 kg jest o 23% mniejsza niż dorosłego pacjenta o masie ciała 60 kg (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U dorosłych z lekkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartość AUC jest zwiększona odpowiednio o około 20% i 75%. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania kaspofunginy u dorosłych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby dowolnego stopnia. W badaniach z zastosowaniem dawki wielokrotnej zmniejszenie dobowej dawki do 35 mg u dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby spowodowało uzyskanie wartości AUC zbliżonej do wartości u dorosłych z prawidłową czynnością wątroby otrzymujących zalecane dawki (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu klinicznym z zastosowaniem pojedynczej dawki 70 mg farmakokinetyka kaspofunginy u dorosłych ochotników z lekkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 50 do 80 ml/min) i w grupie kontrolnej była podobna. Umiarkowana (klirens kreatyniny od 31 do 49 ml/min), zaawansowana (klirens kreatyniny od 5 do 30 ml/min) i schyłkowa niewydolność nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min i zależny od dializy) umiarkowanie zwiększa stężenie kaspofunginy w osoczu po podaniu pojedynczej dawki (zakres: 30 do 49% dla AUC). Jednak u dorosłych z inwazyjną kandydozą, kandydozą przełyku lub inwazyjną aspergilozą, którzy otrzymali wiele dawek dobowych kaspofunginy wartości 50 mg, zaburzenia czynności nerek lekkie do zaawansowanych nie wpływały znacząco na stężenie kaspofunginy. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawki nie jest konieczna. Kaspofungina nie jest usuwana metodą dializy, dlatego po sesji hemodializy nie trzeba podawać dawek uzupełniających.

Płeć

Stężenia kaspofunginy w osoczu u kobiet były większe niż u mężczyzn średnio o około 17-38%.

Osoby w podeszłym wieku

U mężczyzn w podeszłym wieku stwierdzono umiarkowane zwiększenie wartości AUC (o 28%) i C_{24h} (o 32%) w porównaniu z młodymi mężczyznami. U starszych pacjentów leczonych empirycznie lub u chorych z inwazyjną kandydozą obserwowano podobny, nieznaczny wpływ wieku w porównaniu z pacjentami młodszymi.

Rasa

Dane wskazują na brak klinicznie znamiennej różnic w farmakokinetyce kaspofunginy u osób rasy białej, czarnej, Latynosów i Metysów.

Dzieci i młodzież

U młodzieży (w wieku 12 do 17 lat) otrzymującej kaspofunginę w dawce dobowej 50 mg/m² pc. (maksymalnie 70 mg na dobę) wartość AUC_{0-24h} w osoczu była zasadniczo porównywalna z wartością obserwowaną u dorosłych otrzymujących kaspofunginę w dawce 50 mg na dobę. Młodzież otrzymywała lek w dawce >50 mg na dobę, a faktycznie 6 na 8 osób przyjmowało lek w dawce maksymalnej 70 mg/dobę. Stężenie kaspofunginy w osoczu tych pacjentów było mniejsze niż u dorosłych otrzymujących lek w dawce 70 mg na dobę (najczęściej stosowanej u młodzieży).

U dzieci (w wieku 2 do 11 lat) otrzymujących kaspofunginę w dawce 50 mg/m² pc. na dobę (maksymalnie 70 mg na dobę) wartość AUC_{0-24h} w osoczu po podaniu kaspofunginy w dawkach wielokrotnych była porównywalna z wartością obserwowaną u dorosłych przyjmujących kaspofunginę w dawce 50 mg na dobę.

U małych dzieci (w wieku od 12 do 23 miesięcy) otrzymujących kaspofunginę w dawce 50 mg/m² pc. na dobę (maksymalnie 70 mg na dobę) wartość AUC_{0-24h} w osoczu po podaniu kaspofunginy w dawkach wielokrotnych była porównywalna z obserwowaną u dorosłych przyjmujących kaspofunginę w dawce 50 mg na dobę i u starszych dzieci (w wieku od 2 do 11 lat) przyjmujących kaspofunginę w dawce 50 mg/m² pc. na dobę.

Ogółem, ilość dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku 3 do 10 miesięcy jest ograniczona. Dane farmakokinetyczne pochodzące od 10-miesięcznego dziecka otrzymującego kaspofunginę w dawce dobowej 50 mg/m² pc. wskazują na wartość AUC_{0-24h} w obrębie zakresu obserwowanego u starszych dzieci i u dorosłych otrzymujących kaspofunginę w dawce odpowiednio 50 mg/m² pc. i 50 mg na dobę, podczas gdy u 6-miesięcznego dziecka przyjmującego kaspofunginę w dawce 50 mg/m² pc. na dobę wartość AUC_{0-24h} była nieco większa.

U noworodków i niemowląt (<3 miesięcy) otrzymujących kaspofunginę w dawce dobowej 25 mg/m² pc. (co odpowiada średnia dawce dobowej 2,1 mg/kg mc.) maksymalne stężenie (C_{1h}) oraz najmniejsze stężenie kaspofunginy (C_{24h}) po podaniu leku w dawkach wielokrotnych były porównywalne do wartości obserwowanych u dorosłych przyjmujących kaspofunginę w dawce 50 mg na dobę. W 1. dniu leczenia wartość C_{1h} była u tych noworodków i niemowląt porównywalna, a wartość C_{24h} umiarkowanie większa (36%) niż u dorosłych. Jednak odnotowano zmienność zarówno C_{1h} (w dniu 4., średnia geometryczna 11,73 µg/ml, zakres od 2,63 do 22,05 µg/ml), jak i C_{24h} (w dniu 4., średnia geometryczna 3,55 µg/ml, zakres od 0,13 do 7,17 µg/ml). W tym badaniu nie oznaczono wartości AUC_{0-24h} ze względu na rzadkie pobieranie próbek osocza. Należy zaznaczyć, że nie przeprowadzono odpowiednich prospektywnych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia kaspofunginą z udziałem noworodków i niemowląt w wieku poniżej 3 miesięcy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym wykazały, że dożylnie podawanie dawek do

7-8 mg/kg mc. wywołuje reakcje w miejscu wstrzyknięcia u szczurów i małp, objawy reakcji uwolnienia histaminy u szczurów oraz oznaki niepożądanego działania na wątrobę u małp. Badania toksycznego wpływu na rozwój potomstwa u szczurów wykazały, że kaspofungina w dawkach 5 mg/kg mc. powodowała zmniejszenie masy ciała płodów i zwiększenie częstości niepełnego kostnienia kręgow, kości mostka oraz kości czaszki, a działania te łączyły się z reakcjami niepożądanymi obserwowanymi u matek, takimi jak objawy uwalniania histaminy u ciężarnych samic. Odnotowano również częstsze występowanie żeber szyjnych. Kaspofungina nie wykazywała działania genotoksycznego w testach *in vitro*, a także w przeprowadzonym *in vivo* teście oceniającym zmiany w chromosomach szpiku kostnego myszy. Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach, oceniających rakotwórczość kaspofunginy. Nie stwierdzono wpływu kaspofunginy w dawkach do 5 mg/kg mc./dobę na płodność samic i samców szczura.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Mannitol
Kwas bursztynowy
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać z roztworami zawierającymi glukozę, gdyż produkt leczniczy Caspofungin Sandoz po rozcieńczeniu takimi roztworami nie jest stabilny. Ze względu na brak badań zgodności, produktu leczniczego Caspofungin Sandoz nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata

Przygotowany koncentrat należy użyć natychmiast. Badania stabilności wskazują, że koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji można przechowywać do 24 godzin w temperaturze 25°C lub niższej, jeśli do jego sporządzenia zastosowano wodę do wstrzykiwań.

Rozcieńczony roztwór do infuzji należy użyć natychmiast. Badania stabilności wskazują, że roztwór można zastosować w ciągu 24 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze 25°C lub niższej lub w ciągu 48 godzin, jeśli worek infuzyjny (butelka) przechowywany jest w lodówce (2°C-8°C), a do rozcieńczenia koncentratu użyto roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), 4,5 mg/ml (0,45%) lub 2,25 mg/ml (0,225%) do infuzji albo roztwór Ringera z mleczanami.

Ze względu na czystość mikrobiologiczną produkt leczniczy należy użyć natychmiast po przygotowaniu. Jeśli nie, użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i okres przechowywania, który nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rekonstrukcja i rozcieńczenie roztworu miało miejsce w kontrolowanych, zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Fiolki przed otwarciem: przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Warunki przechowywania po rekonstrukcji i rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Caspofungin Sandoz, 50 mg
Fiolka ze szkła (typ I) o pojemności 10 ml z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy

bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem typu *flip off*, w tekturowym pudełku.
1 fiolka

Caspofungin Sandoz, 70 mg

Fiolka ze szkła (typ I) o pojemności 10 ml z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem typu *flip off*, w tekturowym pudełku.

1 fiolka

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie produktu leczniczego Caspofungin Sandoz

NIE STOSOWAĆ ŻADNYCH ROZTWORÓW ZAWIERAJĄCYCH GLUKOZĘ, gdyż produkt leczniczy Caspofungin Sandoz nie jest stabilny w roztworach zawierających glukozę. Produktu leczniczego Caspofungin Sandoz NIE MIESZAĆ ANI NIE PODAWAĆ W TEJ SAMEJ INFUZJI Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI, gdyż nie ma dostępnych danych dotyczących zgodności tego produktu leczniczego z innymi substancjami podawanymi dożylnie, substancjami pomocniczymi lub innymi produktami leczniczymi. Roztwór do infuzji należy obejrzeć, czy nie zawiera cząstek stałych lub czy nie jest zabarwiony.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

INSTRUKCJA STOSOWANIA U DOROSŁYCH

Etap 1 Rozpuszczenie zawartości fiolki

W celu rozpuszczenia proszku należy nieotwartą fiolkę doprowadzić do temperatury pokojowej, a następnie w sposób jałowy dodać do niej 10,5 ml wody do wstrzykiwań. Stężenie otrzymanego koncentratu będzie wynosiło: 5,2 mg/ml (dla fiolki z 50 mg proszku) lub 7,2 mg/ml (dla fiolki z 70 mg proszku).

Biały lub prawie biały, spoisty, liofilizowany proszek rozpuści się całkowicie. Zawartość fiolki należy delikatnie mieszać aż do uzyskania klarownego roztworu. Przygotowany roztwór należy obejrzeć, czy nie zawiera cząstek stałych i czy nie jest zabarwiony. Tak przygotowany roztwór można przechowywać do 24 godzin w temperaturze do 25°C.

Etap 2 Dodanie rozpuszczonego produktu Caspofungin Sandoz do roztworu do infuzji dla pacjenta

Do sporządzenia finalnego roztworu do infuzji można stosować następujące rozcieńczalniki: roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań lub roztwór Ringera z mleczanami. Roztwór do infuzji sporządza się przez dodanie w sposób jałowy odpowiedniej objętości przygotowanego koncentratu (jak podano w poniższej tabeli) do worka lub butelki infuzyjnej o objętości 250 ml. Jeśli jest to wskazane medycznie, dobową dawkę 50 mg lub 35 mg można podać w infuzji o objętości zmniejszonej do 100 ml. Nie stosować roztworu, jeśli występuje zmętnienie lub osad.

SPORZĄDZANIE ROZTWORU DO INFUZJI DLA DOROSŁYCH

DAWKA*	Objętość rozpuszczonego leku Caspofungin Sandoz, jaką należy przenieść do worka lub butelki do infuzji	Preparat standardowy (rozpuszczony lek Caspofungin Sandoz dodany do 250 ml), stężenie końcowe	Infuzja w zmniejszonej objętości (rozpuszczony lek Caspofungin Sandoz dodany do 100 ml), stężenie końcowe
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	
50 mg w zmniejszonej objętości	10 ml		0,47 mg/ml
35 mg w umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby	7 ml	0,14 mg/ml	
35 mg w umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby (z jednej fiołki 50 mg) w zmniejszonej objętości	7 ml		0,34 mg/ml
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Niezalecane stosowanie
70 mg (z dwóch fiołek po 50 mg)**	14 ml	0,28 mg/ml	Niezalecane stosowanie
35 mg w umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby (z jednej fiołki 70 mg)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

* Do rozpuszczenia zawartości każdej fiołki należy użyć 10,5 ml płynu.

** Jeśli nie jest dostępna fiołka zawierająca 70 mg, dawkę 70 mg można uzyskać z dwóch fiołek po 50 mg.

INSTRUKCJA STOSOWANIA U DZIECI I MŁODZIEŻY

Obliczanie powierzchni ciała (Body Surface Area, BSA) w celu ustalenia dawki u dzieci i młodzieży

Przed przygotowaniem infuzji należy obliczyć powierzchnię ciała pacjenta stosując następujący wzór: (wzór Mostellera)¹:

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

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{wzrost (cm)} \times \text{masa ciała (kg)}}{3600}}$$

Przygotowanie infuzji dożylnnej zawierającej dawkę 70 mg/m² pc. dla dzieci i młodzieży w wieku >3 miesięcy (z użyciem fiołki zawierającej 50 mg lub 70 mg)

1. Określić rzeczywistą dawkę nasycającą stosowaną u dzieci i młodzieży na podstawie powierzchni ciała (wyliczonej w sposób podany wyżej) i następującego równania:

$$BSA (m^2) \times 70 \text{ mg}/m^2 = \text{dawka nasycająca}$$

Maksymalna dawka nasycająca podawana w 1. dniu leczenia nie powinna przekraczać 70 mg, niezależnie od dawki wyliczonej dla danego pacjenta.

2. Wyjąć z lodówki fiolkę produktu leczniczego Caspofungin Sandoz i doprowadzić ją do temperatury pokojowej.
3. Zachowując warunki aseptyki dodać do fiolki 10,5 ml wody do wstrzykiwań^a. Przygotowany roztwór można przechowywać do 24 godzin w temperaturze do 25°C^b. Uzyskane w ten sposób stężenie końcowe koncentratu w fiolce wynosi 5,2 mg/ml (jeśli zastosowano fiolkę 50 mg) lub 7,2 mg/ml (jeśli zastosowano fiolkę 70 mg).
4. Pobrać z fiolki produkt leczniczy w objętości równej wyliczonej dawce nasycającej (etap 1). Zachowując warunki aseptyki przenieść tę objętość (ml)^c rozpuszczonego produktu leczniczego Caspofungin Sandoz (koncentratu) do worka (lub butelki) do infuzji dożylnych, zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo roztworu Ringera z mleczanami do wstrzykiwań. Alternatywnie, daną objętość (ml)^c rozpuszczonego produktu leczniczego Caspofungin Sandoz (koncentratu) można dodać do mniejszej ilości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo roztworu Ringera z mleczanami do wstrzykiwań, nie przekraczając stężenia końcowego 0,5 mg/ml. Gotowy roztwór do infuzji należy zużyć w ciągu 24 godzin, jeśli przechowywany jest w temperaturze do 25°C, lub w ciągu 48 godzin, jeśli przechowywany jest w lodówce (w temperaturze od 2°C do 8°C).

Przygotowanie infuzji dożylnej zawierającej dawkę 50 mg/m² pc. dla dzieci i młodzieży w wieku >3 miesięcy (z użyciem fiolki zawierającej 50 mg lub 70 mg)

1. Określić rzeczywistą dawkę podtrzymującą stosowaną u dzieci i młodzieży na podstawie powierzchni ciała (wyliczonej w sposób podany wyżej) i następującego równania:

$$BSA (m^2) \times 50 \text{ mg}/m^2 = \text{dobowa dawka podtrzymująca}$$

Dobowa dawka podtrzymująca nie powinna przekraczać 70 mg, niezależnie od dawki wyliczonej dla danego pacjenta.

2. Wyjąć z lodówki fiolkę produktu leczniczego Caspofungin Sandoz i doprowadzić ją do temperatury pokojowej.
3. Zachowując warunki aseptyki dodać do fiolki 10,5 ml wody do wstrzykiwań^a. Przygotowany roztwór można przechowywać do 24 godzin w temperaturze do 25°C^b. Uzyskane w ten sposób stężenie końcowe koncentratu w fiolce wynosi 5,2 mg/ml (jeśli zastosowano fiolkę 50 mg) lub 7,2 mg/ml (jeśli zastosowano fiolkę 70 mg).
4. Pobrać z fiolki produkt leczniczy w objętości równej wyliczonej dawce nasycającej (etap 1). Zachowując warunki aseptyki przenieść tę objętość (ml)^c rozpuszczonego produktu leczniczego Caspofungin Sandoz (koncentratu) do worka (lub butelki) do infuzji dożylnych, zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo roztworu Ringera z mleczanami do wstrzykiwań. Alternatywnie, daną objętość (ml)^c rozpuszczonego produktu leczniczego Caspofungin Sandoz (koncentratu) można dodać do mniejszej ilości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo roztworu Ringera z mleczanami do wstrzykiwań, nie przekraczając stężenia końcowego 0,5 mg/ml. Gotowy roztwór do infuzji należy zużyć w ciągu 24 godzin, jeśli przechowywany jest w temperaturze do 25°C lub w ciągu 48 godzin, jeśli przechowywany jest w lodówce (w temperaturze od 2°C do 8°C).

Uwagi dotyczące przygotowania produktu leczniczego:

- a. Zbita substancja barwy białej lub prawie białej powinna rozpuścić się całkowicie. Należy delikatnie mieszać zawartość do czasu uzyskania przejrzystego roztworu.
- b. Przygotowany roztwór w trakcie rozcieńczania i przed podaniem infuzji należy obejrzeć, czy nie zawiera nierozpuszczonych cząstek lub czy nie jest zabarwiony. Jeśli roztwór jest mętny lub zawiera osad, nie należy go podawać.
- c. Produkt leczniczy Caspofungin Sandoz jest tak przygotowywany, aby pobrane z fiolki 10 ml roztworu zawierały pełną dawkę deklarowaną na etykiecie fiolki (50 mg lub 70 mg).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Caspofungin Sandoz, 50 mg Pozwolenie nr 23453
Caspofungin Sandoz, 70 mg Pozwolenie nr 23454

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.09.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.06.2017 r.