

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Caspofungin Xellia 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji: Każda fiolka zawiera 50 mg kaspofunginy (w postaci octanu). Stężenie w fiolce po rozpuszczeniu wynosi 5,2 mg/ml.

Caspofungin Xellia 70 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji: Każda fiolka zawiera 70 mg kaspofunginy (w postaci octanu). Stężenie w fiolce po rozpuszczeniu wynosi 7,2 mg/ml.

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 pacjentów dorosłych lub dzieci i młodzieży.
- Leczenie inwazyjnej aspergilozy u pacjentów dorosłych lub dzieci i młodzieży, u których występuje oporność lub nietolerancja leczenia amfoterycyną B, preparatami lipidowymi amfoterycyny B i (lub) itraconazolem. Brakiem odpowiedzi na terapię jest progresja zakażenia lub brak poprawy klinicznej po co najmniej 7 dniach właściwego leczenia przeciwgrzybiczego w dawkach terapeutycznych.
- Leczenie empiryczne przy podejrzeniu zakażenia grzybiczego (takiego jak *Candida* lub *Aspergillus*) u pacjentów z gorączką i neutropenią (dorosłych lub dzieci i młodzieży).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie z użyciem kaspofunginy powinien rozpocząć lekarz, który ma doświadczenie w postępowaniu w inwazyjnych zakażeniach grzybiczych.

Dawkowanie

Pacjenci dorośli

Pierwszego dnia powinna być podana pojedyncza dawka nasycająca wynosząca 70 mg, a następnie stosuje się 50 mg na dobę. U pacjentów, których masa ciała wynosi więcej niż 80 kg, po dawce nasycającej wynoszącej 70 mg zalecane jest podawanie kaspofunginy w dawce 70 mg na dobę (patrz punkt 5.2). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w zależności od płci czy rasy pacjenta (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież (od 12 miesięcy do 17 lat)

U dzieci i młodzieży (w wieku od 12 miesięcy do 17 lat) wielkość dawki należy wyliczyć na podstawie pola powierzchni ciała pacjenta (patrz „Instrukcja użycia u dzieci i młodzieży”, równanie Mostellera¹). We wszystkich wskazaniach do stosowania 1. dnia powinna być podana pojedyncza dawka nasycająca wynosząca 70 mg/m² (nie należy przekraczać rzeczywistej dawki wynoszącej 70 mg), a następnie 50 mg/m² na dobę (nie należy przekraczać rzeczywistej dawki wynoszącej 70 mg na dobę). Jeżeli dawka wynosząca 50 mg/m² na dobę jest dobrze tolerowana, ale nie zapewnia odpowiedniej odpowiedzi klinicznej, dawka dobową powinna zostać zwiększona do 70 mg/m² na dobę (nie należy przekraczać rzeczywistej dawki dobowej wynoszącej 70 mg).

Bezpieczeństwo i skuteczność kaspofunginy nie zostały wystarczająco zbadane w badaniach klinicznych z udziałem noworodków i niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy. Zalecane jest zachowanie środków ostrożności podczas leczenia pacjentów z tej grupy wiekowej. Ograniczone dane wskazują, że może być brane pod uwagę podawanie kaspofunginy w dawce 25 mg/m² na dobę noworodkom i niemowlętom (w wieku poniżej 3 miesięcy) oraz w dawce 50 mg/m² małym dzieciom (w wieku od 3 do 11 miesięcy) (patrz punkt 5.2).

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia empirycznego powinien opierać się na odpowiedzi klinicznej pacjenta. Leczenie powinno być kontynuowane przez co najmniej 72 godziny po ustąpieniu neutropenii (bezwzględna liczba neutrofilów [ANC] ≥ 500). Pacjenci z zakażeniem grzybiczym powinni być leczeni przez minimum 14 dni i kontynuować leczenie przez przynajmniej 7 dni po ustąpieniu zarówno neutropenii, jak i objawów klinicznych.

Czas trwania leczenia inwazyjnej kandydozy powinien opierać się na odpowiedzi klinicznej i mikrobiologicznej pacjenta. Po uzyskaniu poprawy w zakresie objawów podmiotowych i przedmiotowych w przebiegu 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 jest uzależniony od potrzeb konkretnego pacjenta i powinien opierać się na stopniu nasilenia choroby podstawowej pacjenta, szybkości ustępowania immunosupresji i odpowiedzi klinicznej. Na ogół leczenie należy kontynuować przez co najmniej 7 dni po ustąpieniu objawów.

Dane na temat bezpieczeństwa stosowania leku dłużej niż 4 tygodnie są ograniczone. Dostępne dane wskazują jednak, że kaspofungina jest dobrze tolerowana przez dłuższy czas (do 162 dni u pacjentów dorosłych i do 87 dni u dzieci i młodzieży).

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i powyżej) pole pod krzywą (AUC) jest zwiększone o około 30%. Nie jest jednak wymagane systematyczne dostosowywanie dawki. Doświadczenie w leczeniu pacjentów w wieku 65 i więcej lat jest ograniczone (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od występujących zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U dorosłych pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik od 5 do 6 w klasyfikacji Childa i Pugh'a) nie jest konieczne dostosowanie dawki. U dorosłych pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik od 7 do 9 w klasyfikacji Childa i Pugh'a) na podstawie

danych farmakokinetycznych zalecana jest dobowa dawka kaspofunginy wynosząca 35 mg. Pierwszego dnia powinna być podana wstępna dawka nasycająca wynosząca 70 mg. Nie ma doświadczenia klinicznego u dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wynik wyższy niż 9 w skali Childa i Pugh'a) oraz u dzieci i młodzieży z dowolnym stopniem zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie z induktorami enzymów metabolicznych

Ograniczone dane wskazują, że należy rozważyć zwiększenie dobowej dawki kaspofunginy do 70 mg, po podaniu dawki nasycającej 70 mg podczas jednoczesnego podawania u dorosłych pacjentów kaspofunginy z niektórymi induktorami enzymów metabolizujących (patrz punkt 4.5). W przypadku stosowania u dzieci i młodzieży (w wieku od 12 miesięcy do 17 lat) kaspofunginy jednocześnie z tymi samymi induktorami enzymów metabolizujących (patrz punkt 4.5) należy rozważyć podawanie dawki 70 mg/m² na dobę (nie należy przekraczać rzeczywistej dawki dobowej wynoszącej 70 mg).

Sposób podawania

Po rekonstrukcji i rozcieńczeniu roztwór powinien być podawany w powolnej infuzji dożylniej przez około 1 godzinę. Wskazówki dotyczące rekonstrukcji znajdują się w punkcie 6.6.

Dostępne są fiołki zawierające 70 mg oraz 50 mg.

Kaspofunginę należy podawać w pojedynczej infuzji dobowej.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W trakcie podawania kaspofunginy odnotowano przypadki anafilaksji. W przypadku jej wystąpienia należy przerwać podawanie kaspofunginy i zastosować odpowiednie leczenie. Odnotowano działania niepożądane prawdopodobnie wywołane przez histaminę, takie jak wysypka, obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy, świąd, uczucie gorąca lub skurcz oskrzeli. Mogą one wymagać przerwania podawania kaspofunginy i (lub) podania odpowiedniego leczenia.

Ograniczone dane wskazują, że kaspofungina nie działa na mniej rozpowszechnione drożdżaki inne niż z rodzaju *Candida* oraz pleśnie inne niż z rodzaju *Aspergillus*. Skuteczność kaspofunginy przeciw tym patogenom grzybiczym nie została określona.

Jednoczesne podawanie kaspofunginy i cyklosporyny było oceniane u dorosłych zdrowych ochotników i u dorosłych pacjentów. U niektórych zdrowych ochotników, którzy otrzymali cyklosporynę w dwóch dawkach po 3 mg/kg i kaspofunginę wykazywano przejściowy wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST) mniejszy lub równy trzykrotności górnej granicy normy (GGN), który ustępował po przerwaniu leczenia. W badaniu retrospektywnym 40 pacjentów leczonych kaspofunginą po wprowadzeniu jej do obrotu i cyklosporyną przez 1–290 dni (mediana 17,5 dnia) nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych dotyczących wątroby. Te dane wskazują, że kaspofungina może być stosowana u pacjentów otrzymujących cyklosporynę, kiedy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Należy rozważyć ściśle monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych podczas jednoczesnego stosowania kaspofunginy i cyklosporyny.

U dorosłych pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby AUC jest zwiększone odpowiednio o około 20% i 75%. Zalecane jest zmniejszenie dawki dobowej do 35 mg u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma doświadczenia klinicznego u dorosłych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ani u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby dowolnego stopnia. Oczekiwana jest większa ekspozycja niż przy umiarkowanym zaburzeniu czynności wątroby i u tych pacjentów kaspofungina powinna być stosowana z ostrożnością (patrz punkcie 4.2 i 5.2).

U zdrowych ochotników, pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży leczonych kaspofunginą obserwowano nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych badań czynności wątroby. U niektórych pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży z ciężkimi chorobami podstawowymi, którzy otrzymywali wiele leków jednocześnie z kaspofunginą, zgłaszane były przypadki znaczących klinicznie zaburzeń czynności wątroby, zapalenia lub niewydolności wątroby. Nie określono związku przyczynowego ze stosowaniem kaspofunginy. Pacjenci, u których w trakcie leczenia kaspofunginą stwierdzano nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, powinni być monitorowani w celu uzyskania dowodów na pogarszanie się czynności wątroby, a ryzyko i korzyści wynikające z ciągłego leczenia kaspofunginą należy ponownie ocenić.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach *in vitro* wykazano, że kaspofungina nie jest inhibitorem żadnego enzymu układu cytochromu P450 (CYP). W badaniach klinicznych kaspofungina nie indukowała metabolizmu innych substancji poprzez enzym CYP3A4. Kaspofungina nie jest substratem dla glikoproteiny P i wykazuje słabe powinowactwo do enzymów cytochromu P450. W badaniach farmakologicznych i klinicznych wykazano jednak, że kaspofungina wchodzi w interakcje z innymi produktami leczniczymi (patrz poniżej).

W dwóch badaniach klinicznych przeprowadzonych u zdrowych osób dorosłych cyklosporyna A (jedna dawka 4 mg/kg lub dwie dawki 3 mg/kg w odstępie 12 godzin) zwiększała AUC kaspofunginy o około 35%. Ten wzrost AUC jest prawdopodobnie związany ze zmniejszonym wychwytem kaspofunginy przez wątrobę. Kaspofungina nie zwiększała stężenia cyklosporyny w osoczu. Podczas jednoczesnego podawania kaspofunginy i cyklosporyny obserwowano przejściowy wzrost aktywności ALT i AST w wątrobie mniejszy lub równy trzykrotności górnej granicy normy (GGN), który ustępował po przerwaniu podawania tych produktów leczniczych. W badaniu retrospektywnym 40 pacjentów leczonych kaspofunginą po wprowadzeniu jej do obrotu i cyklosporyną przez 1–290 dni (mediana 17,5 dnia) nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych dotyczących wątroby (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć ściśle monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych podczas jednoczesnego stosowania tych dwóch produktów leczniczych.

Kaspofungina zmniejszała minimalne stężenie takrolimusu o 26% u zdrowych dorosłych ochotników. U pacjentów otrzymujących oba rodzaje leczenia obowiązkowe jest standardowe monitorowanie stężenia takrolimusu we krwi oraz odpowiednie dostosowanie jego dawki.

W badaniach klinicznych zdrowych dorosłych ochotników wykazano, że farmakokinetyka kaspofunginy nie zmieniała się w znaczący klinicznie sposób po zastosowaniu itrakonazolu, amfoterycyny B, mykofenolanu, nelfinawiru ani takrolimusu. Kaspofungina nie miała wpływu na farmakokinetykę amfoterycyny B, itrakonazolu, ryfampicyny ani mykofenolanu mofetylu. Chociaż dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone, wydaje się, że nie są konieczne specjalne środki ostrożności podczas jednoczesnego stosowania kaspofunginy z amfoterycyną B, itrakonazolem, nelfinawirem czy mykofenolanem mofetylu.

Ryfampicyna powodowała zwiększenie AUC o 60% i zwiększenie minimalnego stężenia kaspofunginy o 170% pierwszego dnia jednoczesnego podawania, kiedy rozpoczynano podawanie obu produktów leczniczych w tym samym czasie u zdrowych dorosłych ochotników. Minimalne stężenia kaspofunginy stopniowo zmniejszały się po wielokrotnym podaniu. Po dwóch tygodniach podawania ryfampicyna wykazywała ograniczony wpływ na AUC kaspofunginy, której minimalne stężenia były jednak o 30% niższe niż u dorosłych pacjentów otrzymujących wyłącznie kaspofunginę. Mechanizm

interakcji prawdopodobnie polega na początkowym hamowaniu a następnie indukcji białek transportowych. Podobnego wpływu można spodziewać się podczas stosowania innych leków indukujących enzymy metabolizujące. Ograniczone dane z populacyjnych badań farmakokinetycznych wskazują, że jednoczesne podawanie kaspofunginy z induktorami — efawirenzem, newirapiną, ryfampicyną, deksametazonem, fenytoiną lub karbamazepiną — może skutkować zmniejszeniem AUC kaspofunginy. Podczas jednoczesnego stosowania induktorów enzymów metabolizujących u dorosłych pacjentów po zastosowaniu 70 mg w dawce nasycającej należy rozważyć zwiększenie dobowej dawki kaspofunginy do 70 mg (patrz punkt 4.2).

Wszystkie opisane powyżej badania interakcji lekowych u dorosłych były przeprowadzone z użyciem dawek kaspofunginy wynoszących 50 lub 70 mg na dobę. Interakcje większych dawek kaspofunginy z innymi produktami leczniczymi nie zostały formalnie zbadane.

Wyniki analiz regresji danych farmakokinetycznych wskazują, że u dzieci i młodzieży jednoczesne podawanie deksametazonu z kaspofunginą może spowodować znaczące klinicznie zmniejszenie minimalnych stężeń kaspofunginy. Może to oznaczać, że zastosowanie induktorów u dzieci i młodzieży wiązać się będzie z podobnym jak u osób dorosłych zmniejszeniem stężeń. W przypadku stosowania kaspofunginy u dzieci i młodzieży (w wieku od 12 miesięcy do 17 lat) jednocześnie z induktorami klirensu leku, takimi jak ryfampicyna, efawirenz, newirapina, fenytoina, deksametazon lub karbamazepina, należy rozważyć podawanie kaspofunginy w dawce wynoszącej 70 mg/m² na dobę (nie należy przekraczać rzeczywistej dawki dobowej wynoszącej 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. Kaspofungina nie powinna być podawana kobietom w ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozwój potomstwa (patrz punkt 5.3) W badaniach na zwierzętach wykazano, że kaspofungina przenika przez barierę łożyskową.

Karmienie piersią

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

Płodność

W badaniach prowadzonych u samców i samic szczurów nie stwierdzono wpływu kaspofunginy na płodność (patrz punkt 5.3). Brak jest danych klinicznych dotyczących kaspofunginy, które pozwoliłyby na ocenę jej wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zostały przeprowadzone żadne badania oceniające wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zgłaszane były reakcje nadwrażliwości (anafilaksja i działania niepożądane prawdopodobnie powodowane przez histaminę) (patrz punkt 4.4)

U pacjentów z inwazyjną aspergilozą zgłaszano: obrzęk płuc, zespół ciężkiej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS) oraz nacieki widoczne w badaniu radiograficznym.

Pacjenci dorośli

W badaniach klinicznych 1865 osób dorosłych otrzymywało kaspofunginę w pojedynczej dawce lub w wielu dawkach: 564 pacjentów z gorączką i neutropenią (badania dotyczące leczenia empirycznego), 382 pacjentów z inwazyjną kandydozą, 228 pacjentów z inwazyjną aspergilozą, 297 pacjentów ze zlokalizowanymi zakażeniami wywołanymi przez grzyby *Candida* oraz 394 pacjentów włączonych do badań fazy I. Pacjenci uczestniczący w badaniach dotyczących leczenia empirycznego otrzymywali chemioterapię w celu leczenia nowotworu lub zostali poddani przeszczepieniu komórek macierzystych hematopoezy (w tym 39 przeszczepom alogenicznym). W badaniach obejmujących pacjentów z potwierdzonym zakażeniem grzybami *Candida* u większości z osób z inwazyjnym zakażeniem *Candida* występowały ciężkie choroby podstawowe (np. nowotwór hematologiczny lub inny nowotwór złośliwy, niedawno przebyty poważny zabieg chirurgiczny, HIV) wymagające jednoczesnego podawania wielu leków. U pacjentów uczestniczących w nieporównawczym badaniu dotyczącym zakażenia grzybami *Aspergillus* często występowały poważne choroby predysponujące do takiego zakażenia (np. przeszczepy komórek macierzystych szpiku kostnego lub krwi obwodowej, nowotwór hematologiczny, lite guzy lub przeszczepy narządów) wymagające jednoczesnego podawania wielu leków.

Zapalenie żył było często zgłaszanym miejscowym działaniem niepożądanym w miejscu wstrzyknięcia we wszystkich grupach pacjentów. Inne miejscowe reakcje obejmowały rumień, ból/tkliwość, świąd, sączenie się, a także uczucie pieczenia.

Zgłaszane nieprawidłowości kliniczne i laboratoryjne u wszystkich pacjentów leczonych kaspofunginą (łącznie 1780) były zazwyczaj łagodne i rzadko prowadziły do przerwania leczenia.

Zgłaszane były następujące działania niepożądane:

[bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)]

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Często: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie poziomu hematokrytu, zmniejszenie liczby krwinek białych

Niezbyt często: niedokrwistość, małopłytkowość, zaburzenia krzepnięcia, leukopenia, zwiększenie liczby eozynofili, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby krwinek białych, zmniejszenie liczby neutrofilii

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Często: hipokalemia

Niezbyt często: nadmiar płynów, hipomagnezemia, jadłowstręt, zaburzenia równowagi elektrolitowej, hiperglikemia, hipokalcemia, kwasica metaboliczna

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: lęk, splątanie, bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: ból głowy

Niezbyt często: zawroty głowy, zaburzenia smaku, parestezje, senność, drżenie, osłabienie czucia

Zaburzenia oka:

Niezbyt często: zażółcenie oczu, niewyraźne widzenie, obrzęk powiek, wzmożenie łzawienia

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: kołatanie serca, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca

Zaburzenia naczyńniowe:

Często: zapalenie żył

Niezbyt często: zapalenie zakrzepowe żył, zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca, nadciśnienie, niedociśnienie

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często: duszność

Niezbyt często: nieżyt nosa, ból gardła i krtani, szybki oddech, skurcz oskrzeli, kaszel, nocna duszność napadowa, hipoksja, rzęzenie, świszczący oddech

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: nudności, biegunka, wymioty

Niezbyt często: ból brzucha, ból w górnej części brzucha, suchość w ustach, niestrawność, dyskomfort w obrębie żołądka, rozdęcie brzucha, wodobrzusze, zaparcia, dysfagia, wzdęcia

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Często: podwyższone wartości parametrów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej we krwi, bilirubiny związanej, bilirubiny we krwi)

Niezbyt często: zastój żółci, powiększenie wątroby, hiperbilirubinemia, żółtaczką, nieprawidłowa czynność wątroby, hepatotoksyczność, zaburzenie czynności wątroby, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka, świąd, rumień, nadmierne pocenie

Niezbyt często: rumień wielopostaciowy, wysypka grudkowata, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka świądowa, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, świąd uogólniony, wysypka rumieniowata, wysypka uogólniona, wysypka odropodobna, zmiany skórne

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle stawów

Niezbyt często: ból pleców, ból kończyn, ból kości, osłabienie mięśni, ból mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: gorączka, dreszcze, świąd w miejscu infuzji

Niezbyt często: ból, ból w miejscu umieszczenia cewnika, zmęczenie, uczucie zimna, uczucie gorąca, rumień w miejscu podania, stwardnienie w miejscu podania, ból w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu infuzji, zapalenie żył w miejscu infuzji, obrzęk obwodowy, tkliwość, dyskomfort 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, opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, obrzęk

Badania diagnostyczne:

Często: zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie stężenia albumin we krwi

Niezbyt często: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, dodatni wynik testu na obecność krwinek czerwonych w moczu, zmniejszenie stężenia białka całkowitego, obecność białka w moczu, wydłużony czas protrombinowy, skrócony czas protrombinowy, 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, 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 krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, obecność krwi w moczu, nieprawidłowe odgłosy oddechowe, zmniejszenie stężenia dwutlenku węgla, zwiększenie stężenia leków immunosupresyjnych, zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), wałeczki moczowe, dodatni wynik testu na obecność krwinek białych w moczu, zwiększenie pH moczu.

Kaspofungina była także oceniana w dawce 150 mg na dobę (przez maksymalnie 51 dni) u 100 dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1). W badaniu porównywano kaspofunginę w dawce 50 mg na dobę (po podaniu 1. dnia dawki nasycającej 70 mg) z dawką 150 mg na dobę w leczeniu inwazyjnej kandydozy. W tej grupie pacjentów bezpieczeństwo kaspofunginy przy tej większej dawce wydawało się podobne do bezpieczeństwa u pacjentów otrzymujących kaspofunginę w dawce 50 mg na dobę. Stosunek pacjentów z poważnymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku lub działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku prowadzącymi do przerwania stosowania kaspofunginy był porównywalny w obu badanych grupach.

Dzieci i młodzież

Dane pochodzące z 5 badań klinicznych obejmujących dzieci i młodzież (171 pacjentów) wskazują, że łączna częstość niepożądanych działań klinicznych (26,3%; 95% CI od -19,9 do 33,6) jest nie gorsza niż zgłaszana u dorosłych leczonych kaspofunginą (43,1%; 95% CI od -40,0 do 46,2). Jednak profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży jest inny w porównaniu z pacjentami dorosłymi. Najczęstszymi klinicznymi działaniami niepożądanymi związanym z lekiem zgłaszanym u dzieci i młodzieży leczonych kaspofunginą były: gorączka (11,7%), wysypka (4,7%) oraz ból głowy (2,9%).

Zgłaszane były następujące działania niepożądane:

[bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)]

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Często: zwiększenie liczby eozynofili

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: ból głowy

Zaburzenia serca:

Często: tachykardia

Zaburzenia naczyniowe:

Często: zaczerwienienie twarzy, niedociśnienie

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AST, ALT)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka, świąd

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: gorączka

Często: dreszcze, ból w miejscu umieszczenia cewnika

Badania diagnostyczne:

Często: zmniejszenie stężenia potasu, hipomagnezemia, zwiększenie stężenia glukozy, zmniejszenie stężenia fosforu oraz zwiększenie stężenia fosforu

Po wprowadzeniu leku do obrotu:

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Obrzęk i obrzęk obwodowy

Badania diagnostyczne:

Hiperkalcemia

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

Zgłaszano przypadki niezamierzonego podania kaspofunginy do 400 mg na dobę. W wyniku tych zdarzeń nie odnotowano wystąpienia klinicznie istotnych działań niepożądanych. Kaspofungina nie ulega dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwgrzybicze podawane systemowo, kod ATC: J02AX04

Mechanizm działania

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

Wykazano grzybobójcze działanie kaspofunginy w stosunku do drożdżaków *Candida*. Badania *in vitro* i *in vivo* wskazują, że ekspozycja grzybów *Aspergillus* na kaspofunginę skutkuje rozpadem i śmiercią górnej części grzybni i miejsc jej rozgałęzienia, gdzie następuje wzrost i podział komórek.

Działanie farmakodynamiczne

Kaspofungina *in vitro* wykazuje działanie przeciw gatunkom z rodzaju *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52] oraz *Aspergillus candidus* [N = 3]). Kaspofungina *in vitro* wykazuje również działanie przeciw gatunkom 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] oraz *Candida tropicalis* [N = 258]), w tym na izolaty grzybów z wieloma mutacjami transportowymi (które powodują oporność na wiele leków), a także na izolaty grzybów z nabytą lub naturalną opornością na flukonazol, amfoterycynę B i na 5-flucystoinę. Przeprowadzono badanie wrażliwości zgodnie ze zmodyfikowanymi metodami *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, znanym wcześniej jako *National Committee for Clinical Laboratory Standards* [NCCLS]) M38-A2 (dla rodzaju *Aspergillus*) i M27-A3 (dla rodzaju *Candida*). Standaryzowane techniki badania wrażliwości drożdżaków zostały ustalone przez EUCAST. Wartości graniczne dla kaspofunginy nie zostały jednak zatwierdzone przez EUCAST. **Izolaty** z rodzaju *Candida* o zmniejszonej wrażliwości zidentyfikowano u małej liczby pacjentów w trakcie leczenia [wartość minimalnego stężenia inhibicyjnego (MIC) dla kaspofunginy wynosiła >2 mg/l (zgłoszono zwiększenie wartości MIC od 4-krotnego do 30-krotnego) oznaczona za pomocą standaryzowanej techniki oznaczania MIC zatwierdzonej przez CLSI]. Zidentyfikowany mechanizm oporności to mutacja genu FKS1/FKS2. Te przypadki wiązały się ze złymi wynikami klinicznymi. Stwierdzono rozwój oporności *in vitro* na kaspofunginę u rodzaju *Aspergillus*. Podczas ograniczonego stosowania klinicznego obserwowano oporność na kaspofunginę u pacjentów z inwazyjną aspergilozą. Mechanizm powstawania oporności nie został ustalony. Częstość występowania oporności na kaspofunginę różnych klinicznych izolatów *Candida* i *Aspergillus* jest niewielka.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Inwazyjna kandydoza u dorosłych pacjentów: Do badania początkowego porównującego kaspofunginę i amfoterycynę B w leczeniu inwazyjnej kandydozy włączono dwustu trzydziestu dziewięciu

pacjentów. U dwudziestu czterech pacjentów występowała neutropenia. Najczęstszymi rozpoznaniem były: zakażenie krwi (kandydemia) (77%, N = 186) i *Candida peritonitis* (8%, N = 19). Pacjentów z *Candida endocarditis*, zapaleniem szpiku lub zapaleniem opon mózgowych wykluczono z badania. Kaspofungina była podawana w dawce 50 mg raz na dobę po podaniu dawki nasycającej 70 mg, natomiast amfoterycyna B była podawana w dawce od 0,6 do 0,7 mg/kg/dobę pacjentom bez neutropenii lub w dawce od 0,7 do 1,0 mg/kg/dobę pacjentom z neutropenią. Średni czas trwania terapii dożylnych wyniósł 11,9 dnia, zakres od 1 do 28 dni. Odpowiedź była zadowalająca, jeżeli doszło do ustąpienia objawów i wyeliminowania zakażenia grzybami *Candida*. Do pierwotnej analizy skuteczności (analiza MITT) odpowiedzi na koniec leczenia dożylnego w ramach badania włączono dwustu dwudziestu czterech pacjentów. Wskaźniki korzystnej odpowiedzi na leczenie inwazyjnej kandydozy były porównywalne w przypadku kaspofunginy (73% [80/109]) i amfoterycyny B (62% [71/115]) [różnica odsetka 12,7 (95,6% CI od -0,7 do 26)]. U pacjentów z kandydemią wskaźniki korzystnej odpowiedzi na leczenie na koniec leczenia dożylnego w ramach badania były porównywalne dla kaspofunginy (72% [66/92]) i amfoterycyny B (63% [59/94]) w pierwotnej analizie skuteczności (analizie MITT) [różnica odsetka 10,0 (95,0% CI od -4,5 do 24,5)]. Dane pacjentów z zakażeniami innymi niż zakażenie krwi były bardziej ograniczone. Wskaźniki korzystnej odpowiedzi na leczenie u pacjentów z neutropenią wyniosły 7/14 (50%) w grupie kaspofunginy i 4/10 (40%) w grupie amfoterycyny B. Te ograniczone dane zostały potwierdzone danymi z badań empirycznych.

W drugim badaniu pacjenci z inwazyjną kandydozą otrzymywali kaspofunginę w dawce dobowej 50 mg (po podaniu 1. dnia dawki nasycającej 70 mg) lub kaspofunginę w dawce 150 mg/dobę (patrz punkt 4.8). W tym badaniu dawka kaspofunginy była podawana przez 2 godziny (zamiast rutynowego podawania przez 1 godzinę). Z udziału w badaniu wyłączono pacjentów z podejrzeniem zakażenia *Candida endocarditis*, zapaleniem opon mózgowych lub szpiku kostnego. Ponieważ było to badanie dotyczące oceny leczenia pierwszego rzutu, wykluczono również pacjentów opornych na wcześniej stosowane leki przeciwgrzybicze. Liczba włączonych do badania pacjentów z neutropenią także była ograniczona (8,0%). Ocena skuteczności leczenia była drugorzędowym punktem końcowym tego badania. Pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia do badania i otrzymali co najmniej jedną dawkę kaspofunginy w trakcie badania, zostali włączeni do analizy skuteczności. Ogólnie korzystne wyniki odpowiedzi na koniec okresu leczenia kaspofunginą były podobne w obu grupach leczenia: 72% (73/102) i 78% (74/95) w grupach leczonych odpowiednio kaspofunginą w dawce 50 mg i 150 mg (różnica 6,3% [95% CI od -5,9 do 18,4]).

Inwazyjna aspergiloza u dorosłych pacjentów: Sześćdziesięciu dziewięciu dorosłych pacjentów (w wieku 18–80 lat) z inwazyjną aspergilozą włączono do otwartego nieporównawczego badania mającego na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności kaspofunginy oraz tolerancji na nią. Warunkiem udziału w badaniu była oporność (postęp choroby bądź brak poprawy przy zastosowaniu innych terapii przeciwgrzybiczych przez co najmniej 7 dni) (84% zakwalifikowanych pacjentów) lub brak tolerancji (16% zakwalifikowanych pacjentów) na inne standardowe terapie przeciwgrzybicze. U większości pacjentów występowały choroby zasadnicze [nowotwór hematologiczny (N = 24), alogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub przeszczep komórek macierzystych (N = 18), przeszczep narządu (N = 8), lity guz (N = 3) lub inne choroby (N = 10)]. Do diagnozowania inwazyjnej aspergilozy oraz oceny odpowiedzi na terapię zastosowano rygorystyczne definicje, określone na podstawie kryteriów *Mycoses Study Group* (odpowiedź pozytywna wymagała klinicznie znaczącej poprawy widocznej na radiogramach, jak również na podstawie objawów podmiotowych i przedmiotowych). Średni czas trwania terapii wyniósł 33,7 dnia, w zakresie od 1 do 162 dni. Niezależny zespół ekspertów ocenił, że u 41% (26/63) pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę kaspofunginy, wystąpiła odpowiedź pozytywna. Wśród pacjentów, których poddano dłuższej niż 7-dniowa terapii kaspofunginą, u 50% (26/52) wystąpiła odpowiedź pozytywna. Wskaźnik pozytywnych odpowiedzi u pacjentów wykazujących oporność lub nietolerancję na wcześniejsze terapie wyniósł odpowiednio 36% (19/53) i 70% (7/10). Mimo że dawki podawane w ramach wcześniejszych terapii przeciwgrzybiczych u 5 pacjentów włączonych do badania jako wykazujących oporność były niższe niż często podawane chorym na inwazyjną aspergilozę, wskaźnik pozytywnych odpowiedzi podczas terapii kaspofunginą u tych pacjentów był podobny do obserwowanego u pozostałych pacjentów wykazujących oporność (odpowiednio 2/5 i 17/48). Wskaźniki odpowiedzi u pacjentów z chorobą płucną i pozapłucną wyniosły 47% (21/45) i 28% (5/18). U 2 spośród

8 pacjentów z chorobą pozapłucną, u których dotyczyła ona w sposób pewny, prawdopodobny lub możliwy ośrodkowego układu nerwowego, wystąpiła odpowiedź pozytywna.

Leczenie empiryczne u dorosłych pacjentów z gorączką i neutropenią: Do badania klinicznego zakwalifikowano łącznie 1111 pacjentów z utrzymującą się gorączką i neutropenią, którym raz na dobę podawano albo 50 mg kaspofunginy, poprzedzone dawką nasycającą 70 mg, albo liposomalną amfoterycynę B w dawce 3,0 mg/kg/dzień. Pacjenci spełniający kryteria kwalifikacyjne zostali poddani chemioterapii w celu leczenia nowotworu lub przeszczepu komórek macierzystych hematopoezy oraz zgłosili się z neutropenią (<500 komórek/ mm^3 przez 96 godzin) i gorączką ($>38,0^\circ\text{C}$) bez odpowiedzi na pozajelitową terapię przeciwbakteryjną trwającą ≥ 96 godzin. Zaplanowano leczenie pacjentów maksymalnie do chwili upływu 72 godzin od ustąpienia neutropenii, ale nie dłużej niż przez 28 dni. Natomiast pacjenci, u których stwierdzono udokumentowane zakażenie grzybicze, mogli być leczeni dłużej. Jeśli lek był dobrze tolerowany, ale gorączka u pacjenta nie ustępowała a stan kliniczny pogarszał się po 5 dniach leczenia, dawkowanie badanego leku mogło zostać zwiększone do 70 mg kaspofunginy /dobę (13,3% leczonych pacjentów) lub do 5,0 mg liposomalnej amfoterycyny B /kg/dobę (14,3% leczonych pacjentów). Zmodyfikowaną analizą skuteczności zgodną z intencją leczenia (MITT) pod względem ogólnej pozytywnej odpowiedzi objęto 1095 pacjentów. Skuteczność kaspofunginy (33,9%) była taka sama jak liposomalnej amfoterycyny B (33,7%) [różnica odsetka 0,2 (95,2% CI, od -5,6 do 6,0)]. Uznanie wystąpienia ogólnie pozytywnej odpowiedzi wymagało spełnienia wszystkich 5 kryteriów: (1) zakończone powodzeniem leczenie dowolnego zakażenia grzybiczego stwierdzonego podczas wizyty wyjściowej, (kaspofungina 51,9% [14/27], liposomalna amfoterycyna B 25,9% [7/27]), (2) brak przełomowych zakażeń grzybiczych w czasie podawania badanego leku lub w ciągu 7 dni po zakończeniu leczenia (kaspofungina 94,8% [527/556], liposomalna amfoterycyna B 95,5% [515/539]), (3) przeżycie przez 7 dni po zakończeniu leczenia objętego badaniem (kaspofungina 92,6% [515/556], liposomalna amfoterycyna B 89,2% [481/539]), (4) brak przerwania leczenia badanym lekiem z powodu związanej z nim toksyczności lub braku skuteczności (kaspofungina 89,7% [499/556], liposomalna amfoterycyna B 85,5% [461/539]) i (5) ustąpienie gorączki w czasie trwania neutropenii (kaspofungina 41,2% [229/556], liposomalna amfoterycyna B 41,4% [223/539]). Wskaźniki odpowiedzi na kaspofunginę i liposomalną amfoterycynę B w przypadku stwierdzonych podczas wizyty wyjściowej zakażeń wywołanych przez grzyby z rodzaju *Aspergillus* wyniosły odpowiednio 41,7% (5/12) i 8,3% (1/12), natomiast wywołanych przez grzyby z rodzaju *Candida* — 66,7% (8/12) i 41,7% (5/12). U pacjentów należący do grupy przyjmującej kaspofunginę wystąpiły zakażenia przełomowe wywołane przez poniższe niewystępujące powszechnie drożdżaki i pleśnie: gatunki *Trichosporon* (1), rodzaj *Fusarium* (1), rodzaj *Mucor* (1) i rodzaj *Rhizopus* (1).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność kaspofunginy oceniono u dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do 17 lat, przeprowadzając dwa prospektywne wieloośrodkowe badania kliniczne. Projekt badania, kryteria diagnostyczne oraz kryteria oceny skuteczności były podobne jak w analogicznych badaniach u osób dorosłych (patrz punkt 5.1).

Pierwsze badanie, do którego włączono 82 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat, było randomizowanym badaniem z podwójnie ślełą próbą, polegającym na porównaniu kaspofunginy (50 mg/ m^2 , podawana dożylnie raz na dobę po podaniu 1. dnia dawki nasycającej 70 mg/ m^2 [nie należy przekraczać 70 mg na dobę]) z liposomalną amfoterycyną B (3 mg/kg, podawana dożylnie raz na dobę) w stosunku 2:1 (56 pacjentów przyjmowało kaspofunginę, a 26 liposomalną amfoterycynę B) w leczeniu empirycznym u dzieci i młodzieży z utrzymującą się gorączką i neutropenią. Ogólne wskaźniki powodzenia określone na podstawie analizy MITT, z uwzględnieniem warstw ryzyka, były następujące: 46,6% (26/56) w przypadku kaspofunginy i 32,2% (8/25) w przypadku liposomalnej amfoterycyny B.

Drugie badanie było prospektywnym otwartym badaniem nieporównawczym mającym na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności stosowania kaspofunginy u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 miesięcy do 17 lat) z inwazyjną kandydozą, kandydozą przełyku i inwazyjną aspergilozą (jako terapia ratunkowa). Do badania włączono czterdziestu dziewięciu pacjentów, którzy otrzymywali

kaspofunginę w dawce 50 mg/m² w infuzji dożylniej raz na dobę po podaniu 1. dnia dawki nasycającej 70 mg/m² (nie należy przekraczać 70 mg na dobę), z których 48 ujęto w analizie MITT. U 37 spośród tych osób występowała inwazyjna kandydoza, u 10 inwazyjna aspergiloza, a u 1 osoby kandydoza przełyku. Wskaźnik korzystnych odpowiedzi (według objawów) wyniósł na koniec okresu leczenia kaspofunginą na podstawie analizy MITT: 81% (30/37) w przypadku inwazyjnej kandydozy, 50% (5/10) w przypadku inwazyjnej aspergilozy i 100% (1/1) w przypadku kandydozy przełyku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Kaspofungina jest w znacznym stopniu wiązana z albuminami. Frakcja niezwiązana kaspofunginy w osoczu wynosi od 3,5% u zdrowych ochotników do 7,6% u pacjentów z inwazyjną kandydozą. Dystrybucja odgrywa istotną rolę w farmakokinetyce kaspofunginy w osoczu i stanowi etap decydujący zarówno w fazie dystrybucji alfa, jak i beta. Najwyższe wartości dystrybucja osiąga po od 1,5 do 2 dni od podania, gdy 92% dawki dociera do tkanek. Prawdopodobnie tylko niewielka frakcja kaspofunginy, która dotarła do tkanek, wraca później do osocza jako związek macierzysty. Dlatego eliminacja następuje przy braku równowagi dystrybucji, a oszacowanie faktycznej wielkości dystrybucji kaspofunginy jest aktualnie niemożliwe.

Metabolizm

Kaspofungina ulega samoistnemu rozpadowi do związku z otwartym pierścieniem. Dalszy metabolizm obejmuje hydrolizę peptydów oraz N-acetylację. Dwa bezpośrednie produkty, utworzone podczas rozpadu kaspofunginy do takiego związku z otwartym pierścieniem, tworzą kowalencyjne addukty z białkami osocza, co skutkuje nieodwracalnym wiązaniem niewielkiego stopnia z białkami osocza.

W badaniach *in vitro* wykazano, że kaspofungina nie jest inhibitorem enzymów 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 ani 3A4 cytochromu P450 (CYP). W badaniach klinicznych kaspofungina nie indukowała ani nie hamowała metabolizmu innych produktów leczniczych poprzez enzym CYP3A4. Kaspofungina nie jest substratem dla glikoproteiny P i wykazuje słabe powinowactwo do enzymów cytochromu P450.

Eliminacja

Eliminacja kaspofunginy z osocza przebiega wolno przy klirensie na poziomie 10–12 ml/min. Stężenie kaspofunginy w osoczu spada w sposób wielofazowy po pojedynczych 1-godzinnych infuzjach dożylnych. Bezpośrednio po infuzji występuje krótka faza alfa poprzedzająca fazę beta z okresem półtrwania na poziomie od 9 do 11 godzin. Pojawia się również dodatkowa faza gamma z okresem półtrwania na poziomie 45 godzin. To dystrybucja, a nie wydalanie czy biotransformacja, jest mechanizmem wpływającym w największym stopniu na klirens osocza.

W ciągu 27 dni odzyskano około 75% dawki radioaktywnej: 41% w moczu i 34% w kale. Przez pierwsze 30 godzin po podaniu wydalanie lub biotransformacja kaspofunginy jest na niskim poziomie. Wydalanie przebiega powoli, a końcowy okres półtrwania radioaktywności wynosi od 12 do 15 dni. Niewielka ilość kaspofunginy jest wydalana w niezmienionej formie wraz z moczem (około 1,4% dawki).

Kaspofungina charakteryzuje się umiarkowaną farmakokinetyką nieliniową z kumulacją rosnącą wraz ze wzrostem dawki, a także zależnością od dawki dla czasu osiągnięcia stanu stacjonarnego po podaniu kilku dawek.

Specjalne grupy pacjentów

U dorosłych pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i łagodnym zaburzeniem czynności wątroby, u kobiet oraz u osób starszych odnotowano wzrost ekspozycji na kaspofunginę. Na ogół wzrost ten był niewielki i jego wartość nie powodowała konieczności dostosowania dawki. U dorosłych pacjentów

z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby oraz pacjentów o większej masie ciała może być konieczne dostosowanie dawki (patrz niżej).

Masa ciała: Analiza farmakokinetyczna przeprowadzona u dorosłych pacjentów z kandydozą wykazała wpływ masy ciała na farmakokinetykę kaspofunginy. Stężenie w osoczu spada wraz ze wzrostem masy ciała. U dorosłych pacjentów o masie ciała wynoszącej 80 kg przewidywany średni poziom ekspozycji był o około 23% niższy niż u dorosłych pacjentów o masie ciała wynoszącej 60 kg (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby: U dorosłych pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby AUC jest zwiększone odpowiednio o około 20 i 75%. Nie ma doświadczenia klinicznego u dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ani u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby dowolnego stopnia. W badaniu obejmującym podanie kilku dawek wykazano, że po obniżeniu dawki dobowej do 35 mg u dorosłych pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby AUC miało podobną wielkość co u dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, u których stosowano standardowy schemat leczenia (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek: W badaniu klinicznym obejmującym podanie pojedynczych dawek 70 mg farmakokinetyka kaspofunginy była podobna u dorosłych ochotników z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 50 do 80 ml/min) oraz u osób z grupy kontrolnej. Umiarkowane (klirens kreatyniny od 31 do 49 ml/min), zaawansowane (klirens kreatyniny od 5 do 30 ml/min) oraz schyłkowe (klirens kreatyniny <10 ml/min i konieczność stosowania dializy) zaburzenia czynności nerek powodowały umiarkowany wzrost stężenia kaspofunginy w osoczu po podaniu pojedynczej dawki (rozpiętość: od 30% do 49% dla AUC). Jednocześnie u dorosłych pacjentów z inwazyjną kandydozą, kandydozą przełyku lub inwazyjną aspergilozą, którym podawano wielokrotnie dawki dobowe kaspofunginy po 50 mg, nie stwierdzono istotnego wpływu zaburzenia czynności nerek na poziomie od łagodnego do zaawansowanego na stężenie kaspofunginy. Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Kaspofungina nie ulega dializie, dlatego nie ma potrzeby podawania dodatkowej dawki po hemodializie.

Płeć: Stężenie kaspofunginy w osoczu było średnio o 17–38% wyższe u kobiet niż u mężczyzn.

Osoby w podeszłym wieku: U mężczyzn w podeszłym wieku obserwowano niewielki wzrost AUC (28%) oraz C_{24h} (32%) w porównaniu z młodymi mężczyznami. W przypadku pacjentów poddanych leczeniu empirycznemu lub chorych na inwazyjną kandydozę obserwowano podobny niewielki wpływ u pacjentów starszych w porównaniu z młodszymi.

Rasa: Dane farmakokinetyczne pacjentów wskazują na brak klinicznie istotnych różnic pod względem farmakokinetyki kaspofunginy u osób rasy białej, czarnej, Latynosów i Metysów.

Dzieci i młodzież:

U nastolatków (w wieku od 12 do 17 lat) otrzymujących kaspofunginę w dawce 50 mg/m² na dobę (maks. 70 mg na dobę) wartość AUC_{0-24hr} dla kaspofunginy w osoczu była zasadniczo porównywalna z obserwowaną u osób dorosłych otrzymujących kaspofunginę w dawce 50 mg na dobę. Wszystkim nastolatkom podawano dawki >50 mg na dobę, a 6 na 8 otrzymywało w rzeczywistości maksymalną dawkę 70 mg/dobę. Stężenie kaspofunginy w osoczu u tych nastolatków było niższe w porównaniu z dorosłymi otrzymującymi 70 mg, czyli dawkę która była najczęściej stosowaną u nastolatków.

U dzieci (w wieku od 2 do 11 lat) otrzymujących kaspofunginę w dawce 50 mg/m² na dobę (maks. 70 mg na dobę) wartość AUC_{0-24hr} dla kaspofunginy w osoczu była po podaniu kilku dawek porównywalna z obserwowaną u dorosłych otrzymujących kaspofunginę w dawce 50 mg/dzień.

U małych dzieci (w wieku od 12 d 23 miesięcy) otrzymujących kaspofunginę w dawce 50 mg/m² na dobę (maks. 70 mg na dobę) wartość AUC_{0-24hr} dla kaspofunginy w osoczu była po podaniu kilku

dawkę porównywalną z obserwowaną u dorosłych otrzymujących kaspofunginę w dawce 50 mg na dobę oraz u starszych dzieci (w wieku od 2 do 11 lat) otrzymujących dobową dawkę 50 mg/m².

Ogólnie, dane na temat farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów w wieku od 3 do 10 miesięcy są ograniczone. Dane na temat farmakokinetyki uzyskane u jednego 10-miesięcznego dziecka otrzymującego dzienną dawkę 50 mg/m² wskazują, że wartość AUC_{0-24hr} była w tym samym zakresie co odnotowana u starszych dzieci i dorosłych odpowiednio przy dawce 50 mg/m² i 50 mg, natomiast u 6-miesięcznego dziecka otrzymującego dawkę 50 mg/m² wartość AUC_{0-24hr} była nieco wyższa.

U noworodków i niemowląt (w wieku <3 miesięcy) otrzymujących kaspofunginę w dawce 25 mg/m² na dobę (co odpowiada średniej dobowej dawce na poziomie 2,1 mg/kg) maksymalne (C_{1hr}) i minimalne stężenie kaspofunginy (C_{24hr}) było po podaniu kilku dawek porównywalne z obserwowanym u dorosłych otrzymujących kaspofunginę w dawce 50 mg na dobę. W 1. dniu wartość C_{1hr} była u tych noworodków i niemowląt porównywalna z obserwowaną u dorosłych, a wartość C_{24hr} lekko zwiększona (36%). Jednocześnie zaobserwowano zmienność pod względem zarówno wartości C_{1hr} (średnia geometryczna w 4. dniu 11,73 µg/ml, rozpiętość od 2,63 do 22,05 µg/ml), jak i C_{24hr} (średnia geometryczna w 4. dniu 3,55 µg/ml, rozpiętość od 0,13 do 7,17 µg/ml). W tym badaniu nie zmierzono AUC_{0-24hr} ze względu na niewystarczającą liczbę próbek osocza. Należy zwrócić uwagę, że skuteczność i bezpieczeństwo kaspofunginy nie zostały odpowiednio zbadane w prospektywnych badaniach klinicznych z udziałem noworodków i niemowląt w wieku poniżej 3 miesięcy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności powtarzanych dawek u szczurów i małp, przy zastosowaniu dawek do 7–8 mg/kg podawanych dożylnie, ujawniły reakcje w miejscu wstrzyknięcia u szczurów i małp, oznaki wydzielania histaminy u szczurów oraz dowody działań niepożądanych na wątrobę u małp. Badania toksycznego wpływu na rozwój potomstwa u szczurów wykazały, że kaspofungina powoduje spadek masy ciała płodu oraz wzrost przypadków niepełnego skostnienia kręgow, mostka i kości czaszki przy dawkach 5 mg/kg, które były powiązane z działaniami niepożądanymi wpływającymi na ciążę, takimi jak oznaki wydzielania histaminy u ciężarnych samic szczurów. Odnotowano również wzrost przypadków żeber szyjnych. Wyniki badań potencjalnej genotoksyczności kaspofunginy były ujemne zarówno w testach *in vitro*, jak i w badaniu chromosomalnym szpiku kostnego u myszy *in vivo*. Nie prowadzono długookresowych badań na zwierzętach w celu oceny potencjalnego działania rakotwórczego. W badaniach prowadzonych u samców i samic szczurów nie stwierdzono wpływu kaspofunginy na płodność przy dawkach do 5 mg/kg/dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Mannitol
Kwas bursztynowy
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać z rozcieńczalnikami zawierającymi glukozę, ponieważ kaspofungina nie zachowuje w nich stabilności. Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

Koncentrat po rekonstytucji: należy zużyć natychmiast. Dane dotyczące stabilności wskazują, że koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji można przechowywać przez maksymalnie 24 godziny, pod warunkiem, że temperatura przechowywania fiolki nie przekracza 25°C, a rekonstytucja następuje z użyciem wody do wstrzykiwań.

Rozcieńczony roztwór do infuzji dla pacjenta: należy podać natychmiast. Dane dotyczące stabilności wskazują, że produkt można wykorzystać w ciągu 24 godzin pod warunkiem przechowywania go w temperaturze nie wyższej niż 25°C, oraz w ciągu 48 godzin, gdy worek (butelkę) do infuzji dożylniej przechowuje się w lodówce (2–8°C), po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), 4,5 mg/ml (0,45%) lub 2,25 mg/ml (0,225%) albo roztworem Ringera z dodatkiem mleczanu.

Ze względów mikrobiologicznych produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli się tego nie zrobi, za czas przechowywania w trakcie stosowania oraz warunki przed stosowaniem odpowiada użytkownik. Nie powinny one w normalnej sytuacji przekraczać 24 godzin w temperaturze 2–8°C, chyba że rekonstytucję i rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych, zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarte fiolki: przechowywać w lodówce (2–8°C).

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka 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

Rekonstytucja produktu leczniczego Caspofungin Xellia

NIE STOSOWAĆ ROZCIEŃCZALNIKÓW ZAWIERAJĄCYCH GLUKOZĘ, ponieważ Caspofungin Xellia nie zachowuje w nich stabilności. NIE MIESZAĆ PRODUKTU LECZNICZEGO ANI NIE STOSOWAĆ GO DO INFUZJI WRAZ Z INNYMI LEKAMI, ponieważ brak jest dostępnych danych dotyczących zgodności produktu leczniczego Caspofungin Xellia z innymi substancjami, dodatkami lub produktami leczniczymi podawanymi dożylnie. Obejrzeć roztwór do infuzji w celu wykrycia cząstek stałych lub zabarwienia.

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

INSTRUKCJA UŻYCIA U PACJENTÓW DOROSŁYCH

Krok 1 Rekonstytucja w standardowych fiolkach

Aby przeprowadzić rekonstytucję proszku, należy umieścić fiolkę w temperaturze pokojowej i w warunkach aseptycznych dodać 10,5 ml wody do wstrzykiwań. Stężenia leku po rekonstytucji w fiolkach będą wynosić: 5,2 mg/ml (fiolka 50 mg) lub 7,2 mg/ml (fiolka 70 mg).

Biały lub prawie biały, zbitý proszek liofilizowany całkowicie się rozpuści. Mieszać delikatnie do otrzymania przejrzystego, bezbarwnego roztworu. Roztwory po rekonstytucji należy obejrzeć w celu wykrycia cząstek stałych lub zabarwienia. Taki roztwór po rekonstytucji może być przechowywany przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze 25°C lub poniżej.

Krok 2 Dodawanie produktu leczniczego Caspofungin Xellia po rekonstytucji do roztworu do infuzji dla pacjenta

Rozcieńczalnikami do przygotowania końcowego roztworu do infuzji są: roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań lub roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu. Roztwór do infuzji przygotowuje się przez dodanie w warunkach aseptycznych odpowiedniej ilości koncentratu po rekonstytucji (jak pokazano w tabeli poniżej) do worka lub butelki do infuzji o pojemności 250 ml. Gdy jest to konieczne z medycznego punktu widzenia, można stosować płyny infuzyjne o zmniejszonej objętości (100 ml) w celu podania dawek dobowych wynoszących 50 mg lub 35 mg. Nie podawać, jeżeli roztwór jest mętny lub zawiera osad.

PRZYGOTOWANIE ROZTWORU DO INFUZJI U DOROSŁYCH

DAWKA*	Objętość po rekonstytucji produktu leczniczego Caspofungin Xellia przeznaczonego do wprowadzenia do worka lub butelki do infuzji dożylniej	Standardowe przygotowanie (produkt leczniczy Caspofungin Xellia po rekonstytucji dodany do 250 ml) końcowe stężenie	Preparat infuzyjny o zmniejszonej objętości (produkt leczniczy Caspofungin Xellia po rekonstytucji dodany do 100 ml) końcowe stężenie
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	
50 mg przy zmniejszonej objętości	10 ml		0,47 mg/ml
35 mg w przypadku umiarkowanego zaburzenia czynności wątroby (z jednej fiołki 50 mg)	7 ml	0,14 mg/ml	
35 mg w przypadku umiarkowanego zaburzenia czynności wątroby (z jednej fiołki 50 mg) przy zmniejszonej objętości	7 ml		0,34 mg/ml
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Niezalecane
70 mg (z dwóch fiołek 50 mg)**	14 ml	0,28 mg/ml	Niezalecane
35 mg w przypadku umiarkowanego zaburzenia czynności wątroby (z jednej fiołki 70 mg)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

* Do rekonstytucji zawartości każdej fiołki należy zastosować objętość 10,5 ml.

** W przypadku braku fiołki 70 mg dawkę 70 mg można przygotować z dwóch fiołek 50 mg.

INSTRUKCJA UŻYCIA U DZIECI I MŁODZIEŻY

Obliczanie pola powierzchni ciała (BSA) w celu ustalenia dawki dla dzieci i młodzieży

Przed przygotowaniem roztworu do infuzji obliczyć pole powierzchni ciała (BSA) pacjenta na podstawie przedstawionego poniżej wzoru (wzór Mostellera):

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

Przygotowanie infuzji 70 mg/m² dla dzieci >3 miesiąca życia i młodzieży (z użyciem fiołki 50 mg lub 70 mg).

1. Ustalić faktyczną dawkę nasycającą u dzieci i młodzieży, korzystając z wartości BSA pacjenta (na podstawie powyższego obliczenia) i poniższego równania:

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

Dawka nasycająca 1. dnia nie powinna przekraczać 70 mg niezależnie od dawki obliczonej dla pacjenta.

2. Ogrzać wyjętą z lodówki fiołkę z produktem leczniczym Caspofungin Xellia do temperatury pokojowej.

3. W warunkach aseptycznych dodać 10,5 ml wody do wstrzykiwań^a. Taki roztwór po rekonstytucji może być przechowywany przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze nie wyższej niż 25°C^b. Da to końcowe stężenie kaspofunginy w fiołce wynoszące 5,2 mg/ml (w przypadku użycia fiołki 50 mg) lub 7,2 mg/ml (w przypadku użycia fiołki 70 mg).

4. Pobrać z fiołki objętość produktu leczniczego równą obliczonej dawce nasycającej (krok 1). W warunkach aseptycznych przenieść tę objętość (ml)^c produktu leczniczego Caspofungin Xellia po rekonstytucji do worka (lub butelki) do infuzji dożylniej zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo roztworu Ringera do wstrzykiwań z dodatkiem mleczanu. Można również dodać tę objętość (ml)^c produktu leczniczego Caspofungin Xellia po rekonstytucji do zmniejszonej objętości roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9%, 0,45%, 0,225% albo roztworu Ringera do wstrzykiwań z dodatkiem mleczanu, nie przekraczając końcowego stężenia 0,5 mg/ml. Ten roztwór do infuzji musi zostać użyty w ciągu 24 godzin, jeżeli jest przechowywany w temperaturze nie wyższej niż 25°C, lub w ciągu 48 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze 2–8°C.

Przygotowanie infuzji 50 mg/m² dla dzieci >3 miesiąca życia i młodzieży (z użyciem fiołki 50 mg lub 70 mg).

1. Ustalić dobową dawkę podtrzymującą u dziecka, korzystając z wartości BSA pacjenta (na podstawie powyższego obliczenia) i poniższego 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 obliczonej dla pacjenta.

2. Ogrzać wyjętą z lodówki fiołkę z produktem leczniczym Caspofungin Xellia do temperatury pokojowej.

3. W warunkach aseptycznych dodać 10,5 ml wody do wstrzykiwań^a. Taki roztwór po rekonstytucji może być przechowywany przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze nie wyższej niż 25°C^b. Da

to końcowe stężenie kaspofunginy w fiolce wynoszące 5,2 mg/ml (w przypadku użycia fiolki 50 mg) lub 7,2 mg/ml (w przypadku użycia fiolki 70 mg).

4. Pobrać z fiolki objętość produktu leczniczego równą obliczonej dobowej dawce podtrzymującej (krok 1). W warunkach aseptycznych przenieść tę objętość (ml)^c produktu leczniczego Caspofungin Xellia po rekonstytucji do worka (lub butelki) do infuzji dożylniej zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo roztworu Ringera do wstrzykiwań z dodatkiem mleczanu. Można również dodać tę objętość (ml)^c produktu leczniczego Caspofungin Xellia po rekonstytucji do zmniejszonej objętości roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9%, 0,45%, 0,225% albo roztworu Ringera do wstrzykiwań z dodatkiem mleczanu, nie przekraczając końcowego stężenia 0,5 mg/ml. Ten roztwór do infuzji musi zostać użyty w ciągu 24 godzin, jeżeli jest przechowywany w temperaturze nie wyższej niż 25°C, lub w ciągu 48 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze 2–8°C.

Uwagi dotyczące przygotowania:

a. Biała lub prawie biała masa rozpuści się całkowicie. Mieszać delikatnie do otrzymania przejrzystego, bezbarwnego roztworu.

b. W trakcie rekonstytucji i przed infuzją obejrzyć rekonstruowany roztwór w celu wykrycia cząstek stałych lub zabarwienia. Nie podawać, jeżeli roztwór jest mętny lub zawiera osad.

c Produkt leczniczy Caspofungin Xellia przygotowany jest tak, aby umożliwić uzyskanie pełnej dawki podanej na etykiecie fiolki (50 mg lub 70 mg) po pobraniu z fiolki 10 ml roztworu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Xellia Pharmaceuticals ApS
Dalslandsgade 11
2300 Kopenhaga S
Dania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

50 mg: Pozwolenie nr

70 mg: Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO