

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Caspofungin Teva, 70 mg , proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 70 mg kaspofunginy (*Caspofunginum*) w postaci kaspofunginy octanu. Po odtworzeniu (patrz punkt 6.6) każdy ml koncentratu zawiera 7,2 mg kaspofunginy.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda fiolka zawiera około 0,38 mg – 1,24 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały lub prawie biały, liofilizowany proszek, wolny od widocznych zanieczyszczeń.

pH: 5,6 – 7,0

Osmolalność: około 275 mOsm/kg

4. SZCZEGÓLWE 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 na terapię lub nietolerancja terapii amfoterycyną B, preparatami lipidowymi amfoterycyny B i (lub) itrakonazolem. 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 (jak zakażenia grzybami z rodzaju *Candida* lub *Aspergillus*) u pacjentów dorosłych lub dzieci i młodzieży z gorączką i neutropenią.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Decyzję o rozpoczęciu leczenia produktem Caspofungin Teva powinien podjąć lekarz doświadczony w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Dawkowanie

Dorośli

W pierwszej dobie leczenia należy podać pojedynczą dawkę nasycającą 70 mg, następnie stosuje się dawkę 50 mg na dobę. U pacjentów o masie ciała przekraczającej 80 kg, po podaniu początkowej dawki nasycającej 70 mg, zalecane jest dalsze stosowanie leku w dawce 70 mg na dobę (patrz punkt 5.2). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego 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 od 12 miesięcy do 17 lat) wielkość dawki należy wyliczyć na podstawie pola powierzchni ciała pacjenta (patrz Instrukcja stosowania u dzieci i młodzieży, wzór Mostellera¹). We wszystkich wskazaniach do stosowania, w dniu 1. należy podać jednorazową dawkę nasycającą 70 mg/m² (nie przekraczać dawki wynoszącej 70 mg), a następnie 50 mg/m² na dobę (nie przekraczać dawki wynoszącej 70 mg na dobę). Jeśli dawka wynosząca 50 mg/m² na dobę jest dobrze tolerowana, ale nie zapewnia właściwej odpowiedzi klinicznej, można ją zwiększyć do 70 mg/m² na dobę (nie przekraczać dawki wynoszącej 70 mg na dobę).

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

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia empirycznego należy określić na podstawie reakcji klinicznej u danego pacjenta. Leczenie należy kontynuować przez co najmniej 72 godziny po ustąpieniu neutropenii (ANC \geq 500). Pacjenci ze zdiagnozowanym zakażeniem grzybiczym powinni być leczeni przez co najmniej 14 dni i 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 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 należy ustalać indywidualnie w zależności od stopnia nasilenia choroby zasadniczej, ustępowania immunosupresji oraz od odpowiedzi klinicznej. Na ogół leczenie powinno być kontynuowane przez co najmniej 7 dni po ustąpieniu objawów. Istnieją ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa leczenia trwającego dłużej niż 4 tygodnie. Dostępne dane wskazują jednak na to, że kaspofungina stosowana przez dłuższy czas (do 162 dni u dorosłych oraz do 87 dni u dzieci i młodzieży) jest dobrze tolerowana.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i starszych) pole powierzchni pod krzywą zmian stężeń leku we krwi w czasie (AUC) jest większe o około 30%; jednak zazwyczaj nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku. Doświadczenie w leczeniu kaspofunginą pacjentów w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów dorosłych z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (5 do 6 punktów wg Childa i Pugh'a) nie jest konieczne dostosowanie dawki. U pacjentów dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 punktów wg Childa i Pugh'a), w oparciu o dane farmakokinetyczne, zalecane jest stosowanie kaspofunginy w dawce 35 mg na dobę. W pierwszej dobie leczenia należy podać początkową dawkę nasycającą 70 mg. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania leku

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

u pacjentów dorosłych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (więcej niż 9 punktów wg Childa i Pugh'a) oraz u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby dowolnego stopnia (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie z induktorami enzymów metabolicznych

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

Sposób podawania

Po rozpuszczeniu Caspofungin Teva przyjmuje postać bezbarwnego lub jasnożółtego, nie opalizującego roztworu.

Po rozpuszczeniu produktu i rozcieńczeniu koncentratu, roztwór należy podawać w powolnym wlewie dożylnym, trwającym około 1 godziny. Wskazówki dotyczące sposobu przygotowania produktu do podania znajdują się w punkcie 6.6.

Produkt dostępny jest w fiolkach po 70 mg i 50 mg.

Kaspofunginę należy podawać we wlewie dożylnym raz na dobę.

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

Podczas podawania kaspofunginy odnotowano wystąpienie anafilaksji. W przypadku wystąpienia anafilaksji, należy przerwać podawanie kaspofunginy i zastosować odpowiednie leczenie. Zgłaszano reakcje niepożądane, prawdopodobnie wywołane przez histaminę, w tym wysypkę, obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy, świąd, uczucie gorąca lub skurcz oskrzeli. W razie wystąpienia takich reakcji, może być konieczne przerwanie podawania kaspofunginy i (lub) zastosowanie 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*. Skuteczność kaspofunginy przeciwko tym patogenom nie została określona.

Jednoczesne stosowanie kaspofunginy i cyklosporyny oceniano na zdrowych dorosłych ochotnikach i pacjentach dorosłych. U niektórych zdrowych dorosłych ochotników, którym podawano cyklosporynę w dwóch dawkach 3 mg/kg łącznie z kaspofunginą, obserwowano przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) do wartości mniejszej lub równej trzykrotnej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe, które ustępowało po przerwaniu leczenia. Nie obserwowano poważnych zaburzeń czynności wątroby w retrospektywnym badaniu 40 pacjentów leczonych kaspofunginą po wprowadzeniu jej do obrotu i cyklosporyną przez okres od 1 do 290 dni (mediana 17,5 dnia). Dane te wskazują, że kaspofungina może być stosowana u pacjentów otrzymujących cyklosporynę, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Podczas jednoczesnego stosowania kaspofunginy i cyklosporyny należy rozważyć ściśle monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych.

U pacjentów dorosłych z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono zwiększenie AUC kaspofunginy odpowiednio o około 20% i 75%. Zalecane jest zmniejszenie dawki dziennej do 35 mg u pacjentów dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania leku u pacjentów dorosłych z ciężkimi

zaburzeniami czynności wątroby lub u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby dowolnego stopnia. Można spodziewać się większej ekspozycji na lek u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (w porównaniu z umiarkowaną) i dlatego należy zachować ostrożność stosując kaspofunginę w tej grupie chorych (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U zdrowych ochotników oraz u pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży leczonych kaspofunginą obserwowano nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby. U niektórych pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży z ciężkimi chorobami podstawowymi, przyjmujących jednocześnie wiele leków i kaspofunginę, zgłaszano przypadki występowania istotnych klinicznie zaburzeń czynności wątroby, zapalenia wątroby lub uszkodzenie wątroby; nie stwierdzono związku przyczynowo-skutkowego z przyjmowaniem kaspofunginy. Pacjentów z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych wątroby odnotowanymi w trakcie leczenia kaspofunginą, należy obserwować w celu wykrycia objawów pogorszenia czynności wątroby i ponownie ocenić stosunek ryzyka do korzyści, z dalszego leczenia kaspofunginą.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, tzn., że praktycznie „nie zawiera sodu”.

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 indukowała metabolizmu innych substancji poprzez CYP3A4. Kaspofungina nie jest substratem glikoproteiny P i wykazuje słabe powinowactwo do enzymów cytochromu P450. Niemniej jednak badania farmakologiczne i kliniczne wykazały, że zachodzą interakcje kaspofunginy z innymi lekami (patrz niżej).

W dwóch badaniach klinicznych, przeprowadzonych z udziałem zdrowych dorosłych osób cyklosporyna A (w dawce 4 mg/kg lub w dwóch dawkach po 3 mg/kg w odstępie 12 godzin) zwiększała AUC kaspofunginy o około 35%. Zwiększenie AUC było prawdopodobnie spowodowane zmniejszonym wychwytem kaspofunginy przez wątrobę. Kaspofungina nie powodowała zwiększenia stężenia cyklosporyny w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowania kaspofunginy i cyklosporyny zaobserwowano przejściowe zwiększenie aktywności ALT i AspAT do wartości mniejszych lub równych trzykrotnej wartości górnej granicy zakresu wartości uznanych za prawidłowe, które ustępowało po odstawieniu leków. Nie obserwowano poważnych zaburzeń czynności wątroby w retrospektywnym badaniu 40 pacjentów leczonych kaspofunginą po wprowadzeniu jej do obrotu i cyklosporyną przez okres 1 do 290 dni (mediana 17,5 dnia), (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego podawania tych dwóch leków należy rozważyć ściśle monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych.

Kaspofungina zmniejszała minimalne stężenie takrolimusu u zdrowych dorosłych ochotników o 26%. U pacjentów przyjmujących oba leki konieczne jest standardowe monitorowanie stężeń takrolimusu we krwi oraz odpowiednie dostosowanie jego dawek.

Badania kliniczne z udziałem zdrowych dorosłych ochotników wykazały, że farmakokinetyka kaspofunginy nie ulega zmianie w stopniu istotnym klinicznie podczas stosowania itrakonazolu, amfoterycyny B, mykofenolanu, nelfinawiru lub takrolimusu. Kaspofungina nie miała wpływu na farmakokinetykę amfoterycyny B, itrakonazolu, ryfampicyny lub mykofenolanu mofetylu. Pomimo, iż dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania tych leków są ograniczone, wydaje się, że nie jest konieczne zachowywanie szczególnych środków ostrożności podczas jednoczesnego stosowania kaspofunginy z amfoterycyną B, itrakonazolem, nelfinawirem lub mykofenolanem mofetylu.

Ryfampicyna powodowała zwiększenie AUC kaspofunginy o 60% oraz zwiększenie jej stężenia minimalnego o 170% u zdrowych dorosłych ochotników, w pierwszym dniu jednoczesnego podawania obu leków. Przy wielokrotnym podawaniu obu leków minimalne stężenia kaspofunginy stopniowo

zmniejszyły się. Po dwóch tygodniach jednoczesnego podawania ryfampicyna miała ograniczony wpływ na AUC kaspofunginy, której stężenia minimalne były jednak o 30% mniejsze niż u pacjentów dorosłych przyjmujących samą kaspofunginę. Mechanizm interakcji prawdopodobnie polega na początkowym hamowaniu, a następnie indukcji białek transportowych. Podobnego efektu można spodziewać się podczas stosowania innych leków indukujących enzymy metabolizujące. Ograniczona liczba danych z badań farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że podczas jednoczesnego stosowania kaspofunginy z takimi lekami jak: efawirenz, newirapina, ryfampicyna, deksametazon, fenytoina lub karbamazepina może wystąpić zmniejszenie AUC kaspofunginy. Podczas jednoczesnego podawania induktorów enzymów metabolizujących, u osób dorosłych należy rozważyć zwiększenie dawki dobowej kaspofunginy do 70 mg, po zastosowaniu zwykłej dawki nasycającej 70 mg (patrz punkt 4.2). Wszystkie opisane powyżej badania interakcji z innymi lekami u pacjentów dorosłych przeprowadzono dla kaspofunginy w dawkach 50 i 70 mg/dobę. Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji kaspofunginy w wyższych 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 wartości minimalnego stężenia kaspofunginy. Może to oznaczać, że zastosowanie induktorów enzymów u dzieci i młodzieży będzie wiązać się ze zmniejszeniem stężeń kaspofunginy, podobnie jak u osób dorosłych. W przypadku stosowania kaspofunginy u dzieci i młodzieży (w wieku 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 na dobę (nie przekraczać dawki 70 mg na dobę).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania kaspofunginy u kobiet w okresie ciąży. Kaspofunginy nie należy stosować u kobiet w ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ na potomstwo (toksyczność rozwojowa) (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 przeprowadzonych na samcach i samicach szczurów 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 nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie mniej jednak istnieje możliwość pojawienia się działań niepożądanych (np. reakcje alergiczne, zawroty głowy, drgawki), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

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

U pacjentów z inwazyjną postacią aspergilozy zgłaszano także występowanie obrzęku płuc, zespołu ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS) oraz nacieków widocznych w badaniach radiologicznych.

Pacjenci dorośli

W badaniach klinicznych 1865 pacjentów dorosłych przyjmowało kaspofunginę w dawce pojedynczej lub w dawkach wielokrotnych: 564 pacjentów z gorączką i neutropenią (badanie dotyczące leczenia empirycznego), 382 pacjentów z inwazyjną kandydozą, 228 pacjentów z inwazyjną aspergilozą oraz 297 pacjentów ze zlokalizowanym zakażeniem wywołanym przez *Candida* oraz 394 pacjentów włączonych do badań klinicznych I fazy. Do badania dotyczącego leczenia empirycznego włączono pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię z powodu nowotworu złośliwego lub zostali poddani przeszczepowi 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 podstawowe (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 badaniu nieporównawczym, często występowały ciężkie, predysponujące do zakażenia sytuacje medyczne (np. przeszczepy szpiku kostnego lub przeszczepy obwodowych komórek macierzystych, nowotwór krwi, guzy lite lub przeszczepy 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 lub wrażliwość na dotyk, świąd, wydzielina i uczucie pieczenia.

Zaburzenia kliniczne oraz laboratoryjne zgłaszane u wszystkich dorosłych osób leczonych kaspofunginą (łącznie 1780) były na ogół łagodne i rzadko wymagały przerwania leczenia.

Zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych:

[*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 hematokrytu, zmniejszenie liczby białych krwinek

Niezbyt często: niedokrwistość, małopłytkowość, koagulopatia, leukopenia, zwiększenie liczby eozynofików, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Często: hipokaliemia

Niezbyt często: przeciążenie płynami, niedobór magnezu we krwi, jadłowstręt, zaburzenie równowagi elektrolitowej, hiperglikemia, hipokalcemia, kwasica metaboliczna

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: niepokój, dezorientacja, bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: ból głowy

Niezbyt często: zawroty głowy, zaburzenie smaku, parestezje, senność, drżenie, niedoczulica

Zaburzenia oka:

Niezbyt często: zażółcenie oczu, niewyraźne widzenie, obrzęk powiek, nadmierne łzawienie

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: palpacje, tachykardia, arytmia, migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca

Zaburzenia naczyniowe:

Często: zapalenie żył

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często: duszności

Niezbyt często: nieżyt nosa, ból gardła i krtani, szybkie oddychanie, skurcz oskrzeli, kaszel, nocna duszność napadowa, niedotlenienie narządów i tkanek, szmery oddechowe, świszczący oddech

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: nudności, biegunka, wymioty

Niezbyt często: ból brzucha, ból w górnej części brzucha, suchość w jamie ustnej, niestrawność, dyskomfort w żołądku, rozdęcie brzucha, puchlina brzuszna, zaparcie, utrudnienie połykania, wzdęcia

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej we krwi, bilirubiny związanej, bilirubiny we krwi)

Niezbyt często: zastój żółci, powiększenie wątroby, hiperbilirubinemia, żółtaczka, zaburzenie czynności wątroby, toksyczne działanie na wątrobę, zaburzenie dotyczące wątroby, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka, świąd, rumień, nadmierne pocenie się

Niezbyt często: rumień wielopostaciowy, wysypka plamkowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, świąd uogólniony, wysypka rumieniowata, wysypka uogólniona, wysypka odropodobna, zmiana skórna

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: ból 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 wlewu

Niezbyt często: ból, ból w miejscu cewnikowania, zmęczenie, uczucie zimna, uczucie gorąca, rumień w miejscu wlewu, stwardnienie w miejscu wlewu, ból w miejscu wlewu, obrzmienie w miejscu wlewu, zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk obwodowy, tkliwość, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy, uczucie zmiany temperatury ciała, stwardnienie, wynaczynienie w miejscu wlewu, podrażnienie w miejscu wlewu, zapalenie żył w miejscu wlewu, wysypka w miejscu wlewu, pokrzywka w miejscu wlewu, rumień w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzmienie 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, obecność krwinek czerwonych w moczu, zmniejszenie stężenia całkowitego białka, 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, 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, zmniejszenie stężenia kwasu moczowego we krwi, obecność krwi w moczu, nieprawidłowe odgłosy oddechowe, zmniejszenie stężenia dwutlenku węgla, zwiększenie stężenia leków immunosupresyjnych, zwiększenie Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego, wałeczki moczowe, obecność białych krwinek w moczu oraz zwiększenie pH moczu.

Przeprowadzono również ocenę kaspofunginy w dawce 150 mg/dobę (przez okres do 51 dni) u 100 dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1). W badaniu porównano dawkę 50 mg/dobę kaspofunginy (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 ogólnie było podobne, jak u pacjentów otrzymujących 50 mg kaspofunginy na dobę. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje niepożądane związane z przyjmowanym lekiem lub reakcje niepożądane związane z przyjmowanym lekiem, w wyniku których leczenie kaspofunginą zostało przerwane, były porównywalne w obu grupach leczenia.

Dzieci i młodzież

Dane z 5 badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem 171 dzieci i młodzieży wskazują, że występowanie klinicznych zdarzeń niepożądanych u dzieci i młodzieży (26,3%; 95% CI od 19,9 do 33,6) nie jest odnotowywane częściej niż u dorosłych przyjmujących kaspofunginę (43,1%; 95% CI od 40,0 do 46,2). Prawdopodobnie jednak u dzieci i młodzieży profil działań niepożądanych 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%) oraz ból głowy (2,9%).

Zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych:

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Często: zwiększenie liczby eozynofiliów

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: bóle głowy

Zaburzenia serca:

Często: tachykardia

Zaburzenia naczyniowe:

Często: uderzenia gorąca, niedociśnienie tętnicze

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT), gamma-glutamylotransferaza

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka, świąd

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: gorączka

Często: dreszcze, ból w miejscu cewnikowania

Badania diagnostyczne:

Często: zmniejszenie stężenia potasu, hipomagnezemia, zwiększenie stężenia glukozy, zmniejszenie stężenia fosforu lub zwiększenie stężenia fosforu.

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu:

Po wprowadzeniu leku do sprzedaży zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych:

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Obrzęk miejscowy 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

Odnotowano niezamierzone podanie kaspofunginy w dawce dobowej do 400 mg. W wyniku tych zdarzeń nie odnotowano wystąpienia klinicznie istotnych działań niepożądanych. Kaspofungina nie podlega dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwgrzybicze podawane systemowo, kod ATC: JO2AX04

Mechanizm działania Kaspofunginy octan jest półsyntetycznym lipopeptydem (echinokandyna), syntetyzowanym

z produktu fermentacji *Glarea lozoyensis*. Kaspofunginy octan 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 działanie grzybobójcze kaspofunginy na drożdżaki z rodzaju *Candida*. Badania *in vitro* oraz *in vivo* wykazały, że ekspozycja grzybów z rodzaju *Aspergillus* na kaspofunginę prowadzi do rozpadu i śmierci części szczytowej grzybni i miejsc jej rozgałęziania, gdzie następuje wzrost komórek i ich podział.

Działanie 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 = 1 032], *Candida dubliniensis* [N = 100], *Candida glabrata* [N = 151], *Candida guilliermondii* [N = 67], *Candida kefyr* [N = 62], *Candida krusei* [N = 147], *Candida lipolytica* [N = 20], *Candida lusitaniae* [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, a także izolatom grzybów 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, jednak nie zatwierdzono wartości granicznych dla kaspofunginy. 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 czterokrotne do trzydziestokrotnego) przy zastosowaniu standaryzowanej techniki oznaczania wartości MIC, zatwierdzonej przez CLSI). Zidentyfikowany mechanizm powstawania oporności to mutacja w genach FKS1/FKS2. Przypadki te wiązały się ze złymi wynikami klinicznymi. Stwierdzono powstawanie oporności na kaspofunginę u gatunków z rodzaju *Aspergillus* w warunkach *in vitro*. Podczas ograniczonego stosowania klinicznego obserwowano powstawanie oporności na kaspofunginę

u pacjentów z inwazyjną aspergilozą. Nie ustalono mechanizmu powstawania oporności. Przypadki oporności na kaspofunginę różnych klinicznych izolatów *Candida* i *Aspergillus* występują rzadko.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Inwazyjna kandydoza u pacjentów 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 diagnoz 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 50 mg raz na dobę, po podaniu dawki nasycającej 70 mg, podczas gdy amfoterycyna B stosowana była w dawce od 0,6 mg/kg do 0,7 mg/kg na dobę u pacjentów bez neutropenii lub w dawce od 0,7 mg/kg do 1,0 mg/kg na dobę u pacjentów z neutropenią. Średni czas trwania terapii dożylnych wynosił 11,9 dni, w zakresie od 1 do 28 dni. Odpowiedź uznawano za korzystną w razie jednoczesnego ustąpienia objawów i wyeliminowania zakażenia *Candida* w badaniach mikrobiologicznych. W podstawowej analizie skuteczności (analiza MITT) po zakończeniu leczenia dożylnego uwzględniono 224 pacjentów; wskaźniki korzystnej odpowiedzi na leczenie inwazyjnej kandydozy były porównywalne dla kaspofunginy (73% [80/109]) i amfoterycyny B (62% [71/115]) (% różnicy 12,7 [95% CI, od -0,7 do 26,0]). 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]). Dane dotyczące pacjentów z innymi zakażeniami niż zakażenie krwi były bardziej ograniczone. 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 rutynowo stosowanego wlewu 1-godzinowego). Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z podejrzeniem wywołanego przez *Candida* zapalenia wsierdza, 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. Liczba włączonych do badania pacjentów z neutropenią była także ograniczona (8%). Drugorzędowym punktem końcowym badania była ocena skuteczności leczenia. Pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia do badania i otrzymali jedną lub dwie dawki kaspofunginy, zostali włączeni 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 pacjentów dorosłych: Przeprowadzono otwarte, nieporównawcze badanie oceniające skuteczność, tolerancję i bezpieczeństwo stosowania kaspofunginy. Do badania włączono 69 dorosłych pacjentów (wiek 18-80 lat) z inwazyjną aspergilozą, u których dotychczasowa standardowa terapia przeciwgrzybicza była nieskuteczna (progresja choroby lub brak działania innych leków przeciwgrzybiczych po co najmniej 7 dniach leczenia) - miało to miejsce u 84% pacjentów włączonych do badania, bądź źle tolerowana - co miało miejsce u 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 po przeszczepie komórek macierzystych [N = 18], stan po przeszczepie narządu [N = 8], guz lity [N = 3] lub inne stany [N = 10]). Do rozpoznania inwazyjnej aspergilozy oraz określenia odpowiedzi na leczenie (odpowiedź klasyfikowano jako korzystną w przypadku znamiennej klinicznie poprawy w badaniu radiologicznym oraz ustępowania objawów podmiotowych i przedmiotowych) zastosowano ściśle kryteria opracowane według *Mycoses Study Group Criteria*. Średni okres leczenia wyniósł 33,7

dnia, w przedziale od 1 do 162 dni. Niezależna grupa ekspertów stwierdziła, że 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, u których wystąpiła nietolerancja poprzednio stosowanego leczenia. U 5 pacjentów włączonych do badania w związku z opornością na stosowane dotychczasowe leczenie przeciwgrzybicze, dawki stosowanych pierwotnie leków przeciwgrzybiczych były niższe od dawek zazwyczaj stosowanych w leczeniu inwazyjnej aspergilozy. Pomimo 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 wyniósł 47% (21/45) u pacjentów z lokalizacją infekcji w płucach oraz 28% (5/18) w przypadku lokalizacji pozapłucnej. 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 pacjentów dorosłych z neutropenią i gorączką: Ogółem 1 111 pacjentów z utrzymującą się gorączką i neutropenią włączono do badania klinicznego, w którym podawano kaspofunginę w dawce 50 mg raz na dobę, po dawce nasycającej 70 mg albo liposomalny preparat amfoterycyny B w dawce 3 mg/kg/dobę. Pacjenci, którzy mogli zostać włączeni do badania, otrzymywali chemioterapię z powodu nowotworu złośliwego lub zostali poddani przeszczepowi komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Występowała u nich neutropenia (<500 komórek/mm³ przez 96 godzin) i gorączka (>38°C) nieustępująca po >96 godzinach stosowania leków przeciwbakteryjnych, podawanych pozajelitowo. Pacjenci mieli być leczeni do 72 godzin po ustąpieniu neutropenii, maksymalnie do 28 dni. Niemniej jednak, pacjenci z potwierdzonym zakażeniem grzybiczym mogli być leczeni dłużej. Jeżeli lek był dobrze tolerowany, ale gorączka nie ustępowała, a stan kliniczny ulegał pogorszeniu po 5 dniach leczenia, można było zwiększyć dawkę leku do 70 mg kaspofunginy na dobę (13,3% leczonych pacjentów) albo do 5 mg/kg na dobę liposomalnego preparatu amfoterycyny B (14,3% leczonych pacjentów). W głównej, zmodyfikowanej, analizie skuteczności, zgodnej z zaplanowanym leczeniem (MITT), opartej na ogólnym kryterium korzystnej odpowiedzi na leczenie, uwzględniono dane uzyskane od 1 095 pacjentów; stwierdzono porównywalną skuteczność kaspofunginy (33,9%) i liposomalnego preparatu amfoterycyny B (33,7%) [różnica w %: 0,2 (95,2% przedział ufności: -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], liposomalny preparat amfoterycyny 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], liposomalny preparat amfoterycyny B 95,5% [515/539]), (3) przeżycia przez 7 dni po zakończeniu przyjmowania leku badanego (kaspofungina 92,6% [515/556], liposomalny preparat amfoterycyny B 89,2% [481/539]), (4) nieprzerwywania przyjmowania leku badanego z powodu jego działania toksycznego lub braku skuteczności (kaspofungina 89,7% [499/556], liposomalny preparat amfoterycyny B 85,5% [461/539]), (5) ustąpienia gorączki w okresie neutropenii (kaspofungina 41,2% [229/556], liposomalny preparat amfoterycyny B 41,4% [223/539]). Wskaźniki odpowiedzi na leczenie kaspofunginą i liposomalnym preparatem amfoterycyny 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 species* (1), *Fusarium species* (1), *Mucor species* (1), *Rhizopus species* (1).

Dzieci i młodzież

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

Badanie pierwsze, do którego włączono 82 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat, było badaniem randomizowanym z podwójnie ślełą próbą, którego celem było porównanie działania kaspofunginy (podawanej dożylnie w dawce 50 mg/m² raz na dobę po podaniu w dniu 1. dawki nasycającej 70 mg/m² [nie przekraczać dawki 70 mg na dobę]) i liposomalnej amfoterycyny B (podawanej dożylnie w dawce 3 mg/kg na dobę) w stosunku liczebności grup 2:1 (56 pacjentów przyjmujących kaspofunginę i 26 przyjmujących 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 to prospektywne, otwarte badanie nieporównawcze, dotyczące oceny bezpieczeństwa i skuteczności leczenia kaspofunginą dzieci i młodzieży (w wieku od 6 miesięcy do 17 lat) z inwazyjną postacią drożdżycy, drożdżycą 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 (nie przekraczać dawki 70 mg na dobę), a następnie w dawce 50 mg/m² raz na dobę. 48 spośród tych pacjentów włączono do analizy MITT. U 37 spośród nich stwierdzono inwazyjną postać drożdżycy, u 10 inwazyjną postać aspergilozy, a u 1 pacjenta drożdżycę przełyku. W analizie MITT na zakończenie leczenia kaspofunginą korzystny współczynnik odpowiedzi na leczenie według wskazań był następujący: 81% (30/37) w inwazyjnej postaci drożdżycy, 50% (5/10) w inwazyjnej postaci aspergilozy i 100% (1/1) w drożdżycy 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 pełni ważną funkcję w farmakokinetyce kaspofunginy w osoczu i decyduje o szybkości przebiegu fazy alfa i beta. Maksymalna dystrybucja do tkanek następuje po 1,5 do 2 dni od podania, gdy do tkanek przeniknęło 92% dawki. Prawdopodobnie jedynie niewielka frakcja kaspofunginy, która przeniknęła do tkanek, powraca później do osocza w postaci substancji macierzystej. Z tego względu eliminacja zachodzi przy braku równowagi dystrybucji. Dlatego 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 związki pośrednie, 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, ani nie hamowała metabolizmu innych leków z udziałem CYP3A4. Kaspofungina nie jest substratem dla glikoproteiny P i wykazuje słabe powinowactwo do enzymów cytochromu P450.

Eliminacja

Eliminacja kaspofunginy z osocza zachodzi powoli, a klirens wynosi 10-12 ml/min. Stężenia kaspofunginy w osoczu po jednorazowym, 1-godzinnym wlewie dożylnym zmniejszają się wielofazowo. Bezpośrednio po wlewie następuje krótka faza alfa, po której następuje faza beta z okresem półtrwania od 9 do 11 godzin. Występuje także dodatkowa faza gamma z okresem półtrwania wynoszącym 45 godzin. Decydującym mechanizmem wpływającym na klirens osoczowy leku jest dystrybucja, a nie wydalanie lub biotransformacja.

Około 75% podanej dawki radioaktywnej odzyskiwano w ciągu 27 dni: 41% w moczu i 34% w kale. W pierwszych 30 godzinach po podaniu następuje nieznaczne wydalanie lub biotransformacja kaspofunginy. Wydalanie jest powolne, a okres półtrwania radioaktywności 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 w miarę zwiększania dawki. Czas osiągnięcia stanu równowagi po podaniu wielokrotnym zależy od dawki.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek i łagodną niewydolnością wątroby, u kobiet oraz u pacjentów w podeszłym wieku stwierdzono zwiększoną ekspozycję na kaspofunginę. Na ogół zwiększenie ekspozycji było umiarkowane i nie wymagało dostosowania dawki leku. U pacjentów dorosłych z umiarkowaną niewydolnością wątroby lub u pacjentów o dużej masie ciała może być konieczne dostosowanie dawki (patrz niżej).

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

Zaburzenia czynności wątroby: U pacjentów dorosłych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartość AUC jest zwiększona odpowiednio o około 20% i 75%. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania leku u pacjentów dorosłych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby dowolnego stopnia. W badaniach z wielokrotnym dawkowaniem, zmniejszenie dobowej dawki podtrzymującej do 35 mg u pacjentów dorosłych z umiarkowaną niewydolnością wątroby, zapewniło uzyskanie wartości AUC zbliżonych do występujących u pacjentów dorosłych z prawidłową czynnością wątroby, u których stosowano zalecane dawkowanie (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek: W badaniu klinicznym dotyczącym pojedynczej dawki 70 mg, farmakokinetyka kaspofunginy była zbliżona u dorosłych ochotników z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) do farmakokinetyki obserwowanej w grupie kontrolnej. Umiarkowane (klirens kreatyniny 31-49 ml/min), zaawansowane (klirens kreatyniny 5-30 ml/min) i krańcowe zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min i zależny od dializy) powodowały umiarkowane zwiększenie stężenia kaspofunginy w osoczu po podaniu pojedynczej dawki (przedział: 30 do 49% dla AUC). Jednakże u pacjentów dorosłych z inwazyjną kandydozą, kandydozą przełyku lub inwazyjną aspergilozą, którzy otrzymali wiele dawek dobowych kaspofunginy w wysokości 50 mg, łagodne do zaawansowanych zaburzenia czynności nerek nie miały znaczącego wpływu na stężenia kaspofunginy. U pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki. Kaspofungina nie jest usuwana za pomocą dializy, dlatego po hemodializie 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 wieku podeszłym stwierdzono umiarkowane zwiększenie AUC (o 28%) i C₂₄ godz. (o 32%) w porównaniu do młodych mężczyzn. U starszych pacjentów leczonych empirycznie lub u chorych z inwazyjną kandydozą obserwowano podobny, nieznaczny wpływ wieku, w porównaniu do pacjentów młodszych.

Rasa: Dane dotyczące farmakokinetyki u poszczególnych pacjentów wskazują na brak klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce kaspofunginy u osób rasy białej, czarnej, Latynosów oraz Metysów.

Dzieci i młodzież:

U młodzieży (w wieku 12 do 17 lat) stosującej kaspofunginę w dawce 50 mg/m² na dobę (maksymalnie 70 mg na dobę) wartość pola pod krzywą (AUC₀₋₂₄ h) dla stężenia osoczowego była na ogół porównywalna z obserwowaną u dorosłych przyjmujących kaspofunginę w dawce 50 mg na dobę. Młodzież przyjmowała lek w dawce >50 mg na dobę, a faktycznie 6 na 8 osób przyjmowało lek w dawce maksymalnej 70 mg/dobę. U tej młodzieży stężenie kaspofunginy w osoczu było niższe w porównaniu z obserwowanym u dorosłych, przyjmujących lek w dawce 70 mg na dobę (najczęściej stosowanej u młodzieży).

U dzieci (w wieku 2 do 11 lat) przyjmujących kaspofunginę w dawce 50 mg/m² dobowo (maksymalnie 70 mg na dobowo) wartość pola pod krzywą (AUC_{0-24 h}) dla stężenia osocznego po podaniu kaspofunginy w dawkach wielokrotnych była porównywalna z wartością obserwowaną u dorosłych przyjmujących kaspofunginę w dawce wynoszącej 50 mg na dobowo.

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

Ogółem jednak ilość dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa leczenia dzieci w wieku 3 do 10 miesięcy jest ograniczona. Dane farmakokinetyczne pochodzące od jednego 10-miesięcznego dziecka, przyjmującego kaspofunginę w dawce 50 mg/m² na dobowo wskazują, że wartość AUC_{0-24 h} znajdowała się w obrębie zakresu, jaki obserwowano u starszych dzieci i dorosłych przyjmujących odpowiednio kaspofunginę w dawce 50 mg/m² i 50 mg na dobowo, podczas gdy u 6-miesięcznego dziecka, przyjmującego kaspofunginę w dawce 50 mg/m² na dobowo wykazano nieco wyższą wartość AUC_{0-24 h}.

U noworodków i niemowląt (<3 miesięcy) przyjmujących kaspofunginę w dawce 25 mg/m² na dobowo (odpowiadająca średnia dawka dobowa wynosząca 2,1 mg/kg), szczytowa wartość stężenia kaspofunginy (C_{1 h}) oraz najniższa wartość stężenia kaspofunginy (C_{24 h}) po podaniu leku w dawkach wielokrotnych były porównywalne do wartości obserwowanych u dorosłych przyjmujących kaspofunginę w dawce 50 mg na dobowo. W dniu 1. terapii wartość C_{1 h} była u tych noworodków i niemowląt porównywalna, a wartość C_{24 h} umiarkowanie wyższa (36%) niż u dorosłych.

Obserwowano jednak zmienność zarówno wartości C_{1 h} (w dniu 4. średnia geometryczna wynosiła 11,73 µg/ml, zakres 2,63 do 22,05 µg/ml), jak i C_{24 h} (w dniu 4. średnia geometryczna wynosiła 3,55 µg/ml, zakres 0,13 do 7,17 µg/ml). W tym badaniu nie oznaczono wartości AUC_{0-24 h} 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

W przeprowadzonych na szczurach i małpach badaniach toksyczności po wielokrotnym podaniu dożylnym dawek do 7-8 mg/kg obserwowano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy reakcji uwolnienia histaminy u szczurów oraz objawy niepożądanego działania na wątrobę u małp. Badania toksycznego wpływu na rozwój potomstwa u szczurów wykazały, że kaspofungina stosowana w dawkach 5 mg/kg powodowała spadek masy ciała płodu oraz wzrost przypadków niepełnego kostnienia kręgow, kości mostka oraz kości czaszki. Było to związane z działaniami niepożądanymi obserwowanymi u matek, takimi jak: uwalnianie histaminy u ciężarnych samic szczurów. Stwierdzano także zwiększenie częstości występowania żeber szyjnych. Kaspofungina nie wykazywała działania genotoksycznego w testach *in vitro*, a także w przeprowadzonym *in vivo* teście dotyczącym chromosomów szpiku kostnego myszy. Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach w celu oceny działania rakotwórczego kaspofunginy. W badaniach prowadzonych na samcach i samicach szczurów nie odnotowano wpływu stosowania kaspofunginy w dawkach wynoszących do 5 mg/kg/dobowo na płodność zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza

Mannitol
Kwas octowy lodowaty
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać z roztworami zawierającymi glukozę, ponieważ produkt leczniczy Caspofungin Teva nie jest stabilny w roztworach zawierających glukozę. Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

Wykazano, że przygotowany koncentrat zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 24 godziny po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań, jeśli jest przechowywany w temperaturze do 25°C. Wykazano, że rozcieńczony roztwór do infuzji dla pacjenta zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 24 godziny jeśli jest przechowywany w temperaturze do 25°C, oraz przez 48 godzin jeśli jest przechowywany w temperaturze od 2°C do 8°C, a do sporządzenia roztworu do infuzji użyto roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%); 4,5 mg/ml (0,45%) lub 2,25 mg/ml (0,225%) lub roztworu Ringera z mleczanami.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być zastosowany natychmiast. Jeżeli nie zostanie wykorzystany natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada osoba podająca lek. Czas przechowywania nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, o ile rozpuszczenie i rozcieńczenie miały miejsce w kontrolowanych, zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarte fiolki: przechowywać w lodówce (2°C - 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, aluminiowym uszczelnieniem i czerwonym wieczkiem typu *flip off* z PP, w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

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

Rozpuszczenie produktu CASPOFUNGIN TEVA

NIE STOSOWAĆ ŻADNYCH ROZPUSZCZALNIKÓW ZAWIERAJĄCYCH GLUKOZĘ, ponieważ produkt CASPOFUNGIN TEVA nie jest stabilny w rozpuszczalnikach zawierających glukozę. NIE MIESZAĆ, ANI NIE PODAWAĆ W TYM SAMYM WLEWIE Z INNYMI LEKAMI, ponieważ nie ma danych dotyczących jednoczesnego podawania produktu CASPOFUNGIN TEVA z innymi substancjami czynnymi stosowanymi dożylnie, substancjami pomocniczymi lub innymi produktami leczniczymi. Roztwór do infuzji należy obejrzeć czy nie zawiera cząstek stałych oraz czy nie jest zabarwiony.

Po rozpuszczeniu Caspofungin Teva jest bezbarwnym do jasnożółtego, nie opalizującym roztworem. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

INSTRUKCJA STOSOWANIA LEKU U PACJENTÓW DOROSŁYCH

Etap 1 Rozpuszczenie zawartości fiołki

Aby rozpuścić proszek należy nieotwartą fiołkę doprowadzić do temperatury pokojowej, a następnie w sposób jałowy dodać 10,5 ml wody do wstrzykiwań. Stężenie otrzymanego koncentratu będzie wynosiło 7,2 mg/ml.

Biały lub prawie biały, spoisty, liofilizowany proszek rozpuścić mieszając delikatnie do uzyskania klarownego roztworu. Przygotowany roztwór należy obejrzeć czy nie zawiera cząstek stałych oraz czy nie jest zabarwiony. Przygotowany roztwór może być przechowywany przez 24 godziny w temperaturze do 25°C.

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

Do sporządzenia finalnego roztworu do infuzji można używać następujących rozpuszczalników: roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań lub roztwór Ringera z mleczanami. Roztwór do infuzji należy sporządzić poprzez dodanie w sposób jałowy odpowiedniej objętości przygotowanego koncentratu (tak jak pokazano w tabeli poniżej) do worka lub butelki infuzyjnej o objętości 250 ml. Jeśli jest to niezbędne, dobową dawkę 50 mg lub 35 mg można podać w zmniejszonym do 100 ml wlewie. Nie stosować roztworu, jeśli występuje zmętnienie lub osad.

SPORZĄDZANIE ROZTWORU DO INFUZJI DLA OSÓB DOROSŁYCH

Dawka*	Objętość rozpuszczonego produktu Caspofungin Teva, jaką należy przenieść do worka lub butelki do infuzji	Preparat standardowy (rozpuszczony produkt Caspofungin Teva dodany do 250 ml), stężenie końcowe	Zmniejszona objętość infuzji (rozpuszczony produkt Caspofungin Teva dodany do 100 ml), stężenie końcowe
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Nie jest zalecane
70 mg (z dwóch fiołek po 50 mg)**	14 ml	0,28 mg/ml	Nie jest zalecane
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 LEKU U DZIECI I MŁODZIEŻY

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

Przed przygotowaniem wlewu należy obliczyć pole powierzchni ciała pacjenta używając następującego wzoru: (wzór Mostellera)

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

Przygotowanie wlewu dożylnego zawierającego dawkę 70 mg/m² dla dzieci i młodzieży w wieku >3 miesięcy (z użyciem fiolki o pojemności 70 mg)

1. Należy określić wielkość rzeczywistej dawki nasycającej stosowanej u dzieci i młodzieży na podstawie wielkości pola powierzchni ciała (wyliczonej w sposób podany powyżej) za pomocą następującego równania:
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{dawka nasycająca}$
 Maksymalna dawka nasycająca podawana w dniu 1. terapii nie powinna przekraczać 70 mg, niezależnie od dawki wyliczonej dla danego pacjenta.
2. Wyjąć z lodówki fiolkę produktu Caspofungin Teva i ogrzać ją do temperatury pokojowej.
3. Zachowując warunki aseptyki dodać 10,5 ml wody do wstrzykiwań^a. Tak przygotowany roztwór można przechowywać do 24 godzin w temperaturze nie przekraczającej 25°C.^b W ten sposób w fiolce uzyskuje się kaspofunginę o stężeniu końcowym wynoszącym 7,2 mg/ml.
4. Z fiolki pobrać produkt leczniczy w objętości równej wyliczonej dawce nasycającej (etap 1). Zachowując warunki aseptyki należy tę objętość (ml)^c rozcieńczonego produktu Caspofungin Teva umieścić w worku (lub butelce) do wlewów dożylnych zawierającym 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwania o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo roztworu Ringera z mleczanami do wstrzykiwania. Ewentualnie podaną objętość (ml)^c rozcieńczonego produktu Caspofungin Teva można dodać do mniejszej ilości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwania o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo roztworu Ringera z mleczanami do wstrzykiwania, nie przekraczając stężenia końcowego wynoszącego 0,5 mg/ml. Gotowy roztwór do wlewów należy zużyć w ciągu 24 godzin, jeśli przechowywany jest w temperaturze nie przekraczającej 25°C lub w ciągu 48 godzin, jeśli przechowywany jest w lodówce w temperaturze od 2 do 8°C.

Przygotowanie wlewu dożylnego zawierającego dawkę 50 mg/m² dla dzieci i młodzieży w wieku >3 miesięcy (z użyciem fiolki o pojemności 70 mg)

1. Należy określić wielkość rzeczywistej dobowej dawki podtrzymującej stosowanej u dzieci i młodzieży na podstawie wielkości pola powierzchni ciała (wyliczonej w sposób podany powyżej) za pomocą 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 Caspofungin Teva i ogrzać ją do temperatury pokojowej.
3. Zachowując warunki aseptyki dodać 10,5 ml wody do wstrzykiwań^a. Tak przygotowany roztwór można przechowywać nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze nie przekraczającej 25°C^b. W ten sposób w fiolce uzyskuje się kaspofunginę o stężeniu końcowym wynoszącym 7,2 mg/ml.
4. Z fiolki pobrać produkt leczniczy w objętości równej wyliczonej dobowej dawce podtrzymującej (etap 1). Zachowując warunki aseptyki, należy tę objętość (ml)^c rozcieńczonego produktu Caspofungin Teva umieścić w worku (lub butelce) do wlewów dożylnych zawierającym 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwania o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo roztworu Ringera z mleczanami do wstrzykiwania. Ewentualnie podaną objętość (ml)^c rozcieńczonego produktu Caspofungin Teva można dodać do mniejszej ilości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwania o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo roztworu Ringera z mleczanami do wstrzykiwania, nie przekraczając stężenia końcowego wynoszącego 0,5 mg/ml. Gotowy roztwór do wlewów należy zużyć w ciągu 24 godzin, jeśli przechowywany jest w temperaturze nie przekraczającej 25°C lub w ciągu 48 godzin, jeśli przechowywany jest w lodówce w temperaturze od 2 do 8°C.

Uwagi dotyczące przygotowania leku:

- a. Biały lub prawie biały proszek rozpuści się całkowicie. Należy delikatnie mieszać zawartość do czasu uzyskania przejrzystego roztworu.
- b. W trakcie rozcieńczania oraz przed podaniem wlewu, obejrzyć odtworzony roztwór w celu wykrycia nierozpuszczonych cząsteczek lub zmian zabarwienia. Jeśli roztwór jest mętny lub zawiera osad, nie należy go podawać.
- c. Produkt Caspofungin Teva przygotowywany jest tak, by umożliwić uzyskanie pełnej dawki podanej na etykiecie fiołki (70 mg) po pobraniu z fiołki 10 ml roztworu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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