

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Caspofungin Solinea, 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 50 mg kaspofunginy (*Caspofunginum*) w postaci kaspofunginy octanu.

Po odtworzeniu w 10,5 ml wody do wstrzykiwań, 1 ml koncentratu zawiera 5,2 mg kaspofunginy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Przed rozpuszczeniem produkt ma postać białego lub prawie białego, spoistego proszku.

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 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 co najmniej po 7 dniach właściwego leczenia przeciwwgrzybiczego 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 kaspofunginą 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 pojedynczej dawki nasycającej 70 mg, zalecane jest dalsze stosowanie leku w dawce 70 mg na dobę (patrz punkt 5.2). Nie jest konieczne dostosowanie dawki leku w zależności od płci czy rasy pacjenta (patrz punkt 5.2).

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

U dzieci i młodzieży (w wieku 12 miesięcy do 17 lat) wielkość dawki należy wyliczyć na podstawie 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 pc. (nie przekraczać dawki wynoszącej 70 mg), a następnie 50 mg/m² pc. na dobę (nie przekraczać dawki wynoszącej 70 mg na dobę). Jeśli dawka wynosząca 50 mg/m² pc. na dobę jest dobrze tolerowana, ale nie zapewnia zadowalającej odpowiedzi klinicznej, można ją zwiększyć do 70 mg/m² pc. 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 można rozważyć podawanie kaspofunginy w dawce 25 mg/m² pc. na dobę noworodkom i niemowlętom (w wieku poniżej 3 miesięcy) i w dawce 50 mg/m² pc. na dobę małym dzieciom (w wieku 3 do 11 miesięcy) (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.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa leczenia trwającego dłużej niż 4 tygodnie są ograniczone. 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 dostosowanie 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 pojedynczą dawkę nasycającą 70 mg. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania leku 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 pc. na dobę (nie przekraczać dawki rzeczywistej wynoszącej 70 mg na dobę).

Sposób podawania

Po odtworzeniu i rozcieńczeniu, roztwór należy podawać w powolnym wlewie dożylnym, trwającym około 1 godziny. Odtworzony roztwór powinien być przezroczysty i należy go obejrzeć w celu wykrycia cząsteczek stałych lub zabarwienia. 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 aktywną 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 mc. 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 do 35 mg na dobę 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 monitorować czy nie występują u nich objawy pogorszenia czynności wątroby i ponownie ocenić stosunek ryzyka do korzyści, z dalszego leczenia kaspofunginą.

Po wprowadzeniu kaspofunginy do obrotu zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i rozplywnej martwicy naskórka. Należy zachować ostrożność u pacjentów z reakcjami alergicznymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wykazały, że kaspofungina nie jest inhibitorem żadnego enzymu 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 mc. lub w dwóch dawkach po 3 mg/kg mc. 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 AlAT 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. 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 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. Wprawdzie dostępna jest tylko ograniczona liczba danych dotyczących bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania tych leków, jednak 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 zmniejszały 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).

Badania interakcji z lekami u dorosłych, opisane powyżej, przeprowadzono stosując dawki 50 lub 70 mg na dobę. Interakcji wyższych dawek kaspofunginy z innymi produktami leczniczymi nie badano w badaniach spełniających formalne kryteria.

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 70 mg/m² pc. na dobę (nie przekraczać dawki wynoszącej 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 toksyczne działanie na rozwój płodu (patrz punkt 5.3). U zwierząt 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.

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 zasadnicze (np. nowotwór krwi lub inny nowotwór złośliwy, niedawno przebyty duży zabieg chirurgiczny, zakażenie HIV), wymagające jednoczesnego stosowania wielu leków. U pacjentów z zakażeniem *Aspergillus*, uczestniczących w badaniach nieporównawczych, często występowały ciężkie, predysponujące do zakażenia sytuacje medyczne (np. 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 1 780) były na ogół łagodne i rzadko wymagały przerwania leczenia.

Zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych:

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Częstość nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	obniżone: hemoglobina, hematokryt, liczba białych ciałek krwi	niedokrwistość, zwiększenie/zmniejszenie liczby płytek krwi, zaburzenia krzepnięcia, leukopenia; wzrost liczby leukocytów, eozynofili; spadek: liczby limfocytów, granulocytów obojętnochłonnych.	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipokaliemia	przewodnienie	

Zaburzenia psychiczne		niepokój, dezorientacja, bezsenność	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, zaburzenia smaku, zaburzenia czucia, senność, drżenia	
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia, obrzęk spojówek, łzawienie	
Zaburzenia serca		kołatanie serca, tachykardia, arytmia, migotanie przedsionków, przekrwienność serca	
Zaburzenia naczyniowe	zapalenie żył	zakrzepowe zapalenie żył, uderzenia krwi do głowy, nadciśnienie, obniżone ciśnienie krwi	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	przekrwienie nosa, ból gardła, przyspieszony oddech, skurcz oskrzeli, kaszel napadowy duszność nocna, niedotlenienie, sapanie	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, biegunka, wymioty	ból brzucha, ból w nadbrzuszu, suchość w ustach, dyspepsja, wodobrzusze	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	podwyższone wątrobowe wartości laboratoryjne (aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza, zasadowa fosfataza, skonjugowana bilirubina, bilirubina we krwi	zastój żółci, powiększenie wątroby, bilirubinemia, żółtaczka, nieprawidłowe wartości wątrobowe, zatrucie wątroby, niewydolność wątroby, wzrost wartości gammaglutamylotransferazy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, świąd, rumień, nadmierne pocenie	rumień wielopostaciowy, wysypka plamista, wysypka swędząca, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, wysypka uogólniona,	toksyczna, rozplywna martwica naskórka, zespół Stevensa-Johnsona

		wysypka rumieniowata, uszkodzenia skóry	(patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów, bóle kończyn, bóle kości, osłabienie mięśniowe, mialgia		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	hypertermia, dreszcze, świąd w miejscu podania	ból, ból w miejscu cewnika, zmęczenie, złe samopoczucie, rumień w miejscu podania, stwardnienie w miejscu podania, ból w miejscu podania, obrzęk w miejscu podania, zapalenie żyły w miejscu podania, obrzęk obwodowy, tkliwość, ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy, odczucie zmiany ciepłoty ciała, wynaczynienie w miejscu podania, świąd w miejscu podania, pokrzywka w miejscu podania, obrzęk w miejscu podania, ból w miejscu podania, złe samopoczucie, obrzęk	
Badania diagnostyczne		zwiększenie kreatyniny we krwi, obecność krwinek w moczu, albuminemia, białko w moczu, przedłużenie czasu protrombinowego, skrócenie czasu protrombinowego, obecność sodu w moczu, zwiększenie/zmniejszenie stężenia sodu we krwi, zwiększenie/zmniejszenie stężenia wapnia we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi,	

		zwiększenie stężenia magnezu we krwi, zwiększenie/zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, przedłużenie czasu trombolastynowego, zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi, zwiększenie stężenia chloru i potasu we krwi, zwiększenie ciśnienia krwi, zmniejszenie stężenia kwasu moczowego we krwi, obecność krwi w moczu, nieprawidłowy oddech, zmniejszenie stężenia dwutlenku węgla, wałeczki w moczu, krwinki białe w moczu, 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%).

Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i	Bardzo często($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
------------------------	------------------------------	-------------------------------------

narządów		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		zwiększenie liczby eozynofili
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy
Zaburzenia serca		tachykardia
Zaburzenia naczyniowe		uderzenia gorąca, niedociśnienie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, świąd
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		dreszcze, ból w miejscu wprowadzenia cewnika
Badania diagnostyczne		zmniejszenie stężenia potasu i magnezu, zwiększenie stężenia glukozy, zwiększenie/zmniejszenie stężenia fosforanów

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 181 C, 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 ulega dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze stosowane ogólnoustrojowo, 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 pleśniowych i drożdżaków. Beta-(1,3)-D-glukan nie występuje w komórkach ssaków.

Wykazano działanie grzybobójcze kaspofunginy na drożdżaki. Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że kaspofungina powoduje rozpad i śmierć części szczytowej grzybni i miejsc jej rozgałęziania, gdzie dochodzi do wzrostu i podziału komórki.

Efekty 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 jest także aktywna *in vitro* 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 lusitanae* [N = 80], *Candida parapsilosis* [N = 215], *Candida rugosa* [N = 1], i *Candida tropicalis* [N = 258]), w tym izolatom grzybów z mutacjami transportowymi (powodującymi oporność na wiele leków), 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 z powodu znacznej zmienności zakresu wartości MIC dla kaspofunginy w różnych laboratoriach. Przez ekstrapolację można uznać, że wrażliwe na anidulafunginę i mykafunginę *Candida* są wrażliwe na kaspofunginę. Podobnie, szczepy *C. parapsilosis* średnio wrażliwe na anidulafunginę i mykafunginę, można uznać za średnio wrażliwe na fusafunginę.

Mechanizm oporności

U niewielkiej liczby pacjentów zidentyfikowano w trakcie leczenia izolaty drożdżaków z rodzaju *Candida* o zmniejszonej wrażliwości na kaspofunginę [zgłaszano wartości MIC kaspofunginy > 2 mg/l (zwiększenie wartości MIC 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. Obserwowano oporność *Candida* na kaspofunginę, ale występuje ona rzadko i jest zależna od szczepu lub regionu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

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 stosowano 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 mc. do 0,7 mg/kg mc. na dobę u pacjentów bez neutropenii lub w dawce od 0,7 mg/kg mc. do 1,0 mg/kg mc. na dobę u pacjentów z neutropenią. Średni czas trwania terapii dożylnych wynosił 11,9 dnia, 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 [95,6% 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-godzinne). 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 mc. na 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 do 70 mg kaspofunginy na dobę (13,3% leczonych pacjentów) albo do 5 mg/kg mc. 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) nieprzerywania 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).

Pierwsze badanie, do którego włączono 82 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat, było badaniem randomizowanym z podwójnie ślepą próbą, dotyczącym porównania działania kaspofunginy (podawanej dożylnie w dawce 50 mg/m² pc. raz na dobę po podaniu w dniu 1. dawki nasycającej 70 mg/m² pc. [nie przekraczając 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 pc. (nie przekraczać dawki 70 mg na dobę), a następnie w dawce 50 mg/m² pc. 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 waha się 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 przebiegu fazy alfa i beta. Maksymalna dystrybucja do tkanek następuje po 1,5 do 2 dni po podaniu, gdy do tkanek przeniknęło 92% dawki. Prawdopodobnie jedynie niewielka frakcja kaspofunginy, która przeniknęła do tkanek, powraca później do osocza w postaci substancji macierzystej. 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 cząsteczki 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 wydalanie lub biotransformacja kaspofunginy są nieznaczne. 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 niezmienionej (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.

Specjalne grupy pacjentów

U pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek i łagodną niewydolnością wątroby, u kobiet oraz u pacjentów w wieku podeszłym 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 i 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 przelyku 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 wieku podeszłym: U mężczyzn w podeszłym wieku stwierdzono umiarkowane zwiększenie AUC (o 28%) i $C_{24\text{ h}}$ (o 32%) w porównaniu do młodych mężczyzn. U starszych pacjentów leczonych empirycznie lub u starszych pacjentów z inwazyjną kandydozą obserwowano podobny, nieznaczny wpływ wieku, w porównaniu do pacjentów młodszych.

Rasa: Dane dotyczące farmakokinetyki u poszczególnych pacjentów wskazują na brak klinicznie znamienych 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 pc. na dobę (maksymalnie 70 mg na dobę) wartość pola pod krzywą, od zera do 24 godz, ($AUC_{0-24\text{ h}}$) dla stężenia osoczkowego była na ogół porównywalna z obserwowaną u dorosłych przyjmujących kaspofunginę w dawce wynoszącej 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 pc. na dobę (maksymalnie 70 mg na dobę) wartość pola pod krzywą (AUC_{0-24 h}) dla stężenia osoczkowego po podaniu kaspofunginy w dawkach wielokrotnych była porównywalna z wartością obserwowaną u dorosłych przyjmujących kaspofunginę w dawce wynoszącej 50 mg na dobę.

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

Ogółem jednak ilość dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa leczenia dzieci w wieku od 3 do 10 miesięcy jest ograniczona. Dane farmakokinetyczne pochodzące od 10-miesięcznego dziecka, przyjmującego kaspofunginę w dawce 50 mg/m² pc. na dobę 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 pc. i 50 mg na dobę, podczas gdy u 6-miesięcznego dziecka przyjmującego kaspofunginę w dawce 50 mg/m² pc. na dobę wykazano nieco wyższą wartość AUC_{0-24hr}.

U noworodków i niemowląt (<3 miesięcy) przyjmujących kaspofunginę w dawce 25 mg/m² pc. na dobę (odpowiadająca średnia dawka dobową wynosząca 2,1 mg/kg mc.), 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 dobę. W pierwszym dniu 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 mc. 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 mc. powodowała spadek masy ciała płodu oraz wzrost przypadków niepełnego kostnienia kręgów, 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 długookresowych 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 na dobę na płodność zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza

Mannitol

Kwas solny stężony (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Dwutlenek węgla (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać z roztworami zawierającymi glukozę, ponieważ produkt leczniczy Caspofungin Solinea nie jest stabilny w roztworach zawierających glukozę. Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

Koncentrat po odtworzeniu: wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godziny w temperaturze do 25°C, gdy do odtworzenia użyto wody do wstrzykiwań. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli nie zastosowano metod zabezpieczających przed ryzykiem zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy zastosować natychmiast.

Rozcieńczony roztwór do infuzji dla pacjenta: wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu dla pacjenta przez 48 godzin w temperaturze 2°C do 8°C, oraz przez 24 godziny w temperaturze 25°C lub niższej, gdy do rozcieńczenia 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%), albo 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, chyba że odtwarzanie i rozcieńczanie wykonywano w kontrolowanych, zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu 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 z nakładką z PP typu flip-off, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

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

Odtwarzanie produktu Caspofungin Solinea

Caspofungin Solinea jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem, niezawierającym cząstek stałych.

Roztwór do infuzji należy obejrzeć, czy nie zawiera cząstek stałych oraz czy nie jest zabarwiony.

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

INSTRUKCJA ZASTOSOWANIA U DOROSŁYCH

Krok 1. Rozpuszczenie zawartości fiolki

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

Biały lub prawie biały, spoisty, liofilizowany proszek rozpuści się całkowicie. Należy mieszać 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.

Krok 2. Dodanie rozpuszczonego produktu Caspofungin Solinea do roztworu do infuzji dla pacjenta

Do sporządzenia końcowego roztworu do infuzji można używać następujących roztworów: 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. Dawkę dobową 50 mg lub 35 mg, jeśli jest to wskazane, można podać we wlewie o objętości zmniejszonej do 100 ml. Nie stosować roztworu, jeśli występuje zmętnienie lub osad.

DAWKA*	Objętość rozpuszczonego produktu leczniczego Caspofungin Solinea, jaką należy przenieść do worka lub butelki do infuzji	Preparat standardowy (rozpuszczony produkt leczniczy Caspofungin Solinea, dodany do 250 ml) stężenie końcowe	Zmniejszona objętość infuzji (rozpuszczony produkt leczniczy Caspofungin Solinea, dodany do 100 ml) stężenie końcowe
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg w zmniejszonej objętości	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg w umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby (z jednej fiołki 50 mg)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg w umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby (z jednej fiołki 50 mg) w zmniejszonej objętości	7 ml	-	0,34 mg/ml

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

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 pc. dla dzieci i młodzieży w wieku >3 miesięcy (z użyciem fiołki zawierającej 50 mg produktu)

1. Określić wielkość rzeczywistej dawki nasycającej stosowanej u dzieci i młodzieży na podstawie wielkości pola powierzchni ciała (wyliczonej w sposób podany powyżej) i zgodnie z

równaniem:

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

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

2. Wyjąć z lodówki fiolkę produktu Caspofungin Solinea 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 nieprzekraczającej 25°C^b. W ten sposób w fiolce uzyskuje się kaspofunginę w stężeniu końcowym wynoszącym 5,2 mg/ml.

4. Z fiolki należy pobrać produkt leczniczy w objętości równej wyliczonej dawce nasycającej (etap 1). Zachowując warunki aseptyki umieścić tę objętość (ml)^c rozcieńczonego produktu Caspofungin Solinea 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 wstrzykiwań. Ewentualnie, podaną objętość (ml)^c rozcieńczonego produktu leczniczego Caspofungin Solinea 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 wstrzykiwań, nie przekraczając stężenia końcowego wynoszącego 0,5 mg/ml. Gotowy roztwór do wlewów należy zużyć w ciągu 24 godzin, jeśli przechowywany jest w temperaturze nieprzekraczającej 25°C lub w ciągu 48 godzin, jeśli przechowywany jest w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C (patrz punkt 6.3).

Przygotowanie wlewu dożylnego zawierającego dawkę 50 mg/m² pc. dla dzieci i młodzieży w wieku >3 miesięcy (z użyciem fiolki zawierającej 50 mg produktu)

1. Określić wielkość rzeczywistej dobowej dawki podtrzymującej stosowanej u dzieci i młodzieży na podstawie wielkości pola powierzchni ciała (wyliczonej w sposób podany powyżej) i 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 leczniczego Caspofungin Solinea i ogrzać ją do temperatury pokojowej. Zachowując warunki aseptyki, dodać 10,5 ml wody do wstrzykiwań^a. Tak przygotowany roztwór można przechowywać nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 25°C^b. W ten sposób w fiolce uzyskuje się kaspofunginę w stężeniu końcowym wynoszącym 5,2 mg/ml.

3. Z fiolki należy pobrać produkt leczniczy w objętości równej wyliczonej dobowej dawce podtrzymującej (etap 1). Zachowując warunki aseptyki, umieścić tę objętość (ml)^c rozcieńczonego produktu Caspofungin Solinea 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 leczniczego Caspofungin Solinea 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 nieprzekraczającej 25°C lub w ciągu 48 godzin, jeśli przechowywany jest w lodówce w temperaturze od 2 do 8°C (patrz punkt 6.3).

Uwagi dotyczące przygotowania leku:

a Zbita substancja barwy białej lub prawie białej powinna rozpuścić się całkowicie. Należy delikatnie mieszać zawartość do czasu uzyskania przejrzystego roztworu.

b Przygotowany roztwór w trakcie rozcieńczania oraz przed podaniem wlewu należy obejrzeć, czy nie zawiera nierozpuszczonych cząsteczek lub czy nie jest zabarwiony. Jeśli roztwór jest mętny lub zawiera osad, nie należy go podawać.

c Produkt leczniczy Caspofungin Solinea przygotowany jest tak, by umożliwić uzyskanie pełnej dawki podanej na etykiecie fiołki (50 mg) po pobraniu z fiołki 10 ml roztworu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Solinea Sp. z o.o. Sp. K.
Elizówka 65, Hala I
21-003 Ciecierzyn
Polska

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