

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CANCIDAS 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

CANCIDAS 70 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

CANCIDAS 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

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

CANCIDAS 70 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje caspofunginum 70 mg (ve formě caspofungini diacetatas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Před rekonstitucí je prášek bílý až bělavý, kompaktní.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba invazivní kandidózy u dospělých nebo pediatrických pacientů.
- Léčba invazivní aspergilózy u dospělých nebo pediatrických pacientů, kteří jsou refrakterní vůči amfotericinu B, lipidovým lékovým formám amfotericinu B a/nebo itraconazolu nebo nesnášejí uvedené látky. Refrakternita je definována jako progresse infekce nebo absence zlepšení po minimálně 7 dnech předcházejících terapeutických dávek účinné antimykotické terapie.
- Empirická terapie předpokládané mykotické infekce (jako jsou *Candida* nebo *Aspergillus*) u febrilních neutropenických dospělých nebo pediatrických pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Dospělí pacienti

Jednu 70mg nárazovou dávku je nutno podat první den, s následnými dávkami 50 mg denně.

U pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 80 kg se doporučuje po úvodní nárazové dávce 70 mg pokračovat dávkou 70 mg kaspofunginu denně (viz bod 5.2). S ohledem na pohlaví nebo rasu není žádná úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Pediatrickí pacienti (12 měsíců až 17 let)

U pediatrických pacientů (ve věku 12 měsíců až 17 let) musí být dávkování odvozeno od plochy povrchu těla pacienta (viz Návod k použití u pediatrických pacientů, Mostellerův¹ vzorec). Ve všech indikacích se musí první den podat jedna nárazová dávka 70 mg/m² (nesmí se přesáhnout skutečná dávka 70 mg), poté následuje dávka 50 mg/m² denně (nesmí přesáhnout skutečnou dávku 70 mg denně). Pokud je dávka 50 mg/m² denně dobře snášena, ale nevede k odpovídající klinické odpovědi, lze denní dávku zvýšit na 70 mg/m² denně (nesmí se přesáhnout skutečná denní dávka 70 mg).

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

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

Trvání léčby

Délka empirické léčby by měla vycházet z klinické odpovědi pacienta. Léčba by měla pokračovat po dobu až 72 hodin po úpravě neutropenie (ANC $\geq$ 500). Pacienty, u nichž se zjistí mykotická infekce, je nutno léčit minimálně po dobu 14 dní a léčba by měla pokračovat po dobu alespoň 7 dní po úpravě neutropenie i klinických symptomů.

Délka léčby invazivní kandidózy by měla vycházet z klinické a mikrobiologické odpovědi pacienta. Po zmírnění známek a symptomů invazivní kandidózy a poté, co se výsledky kultivace staly negativními, lze uvažovat o převedení na perorální antimykotickou léčbu. Obecně platí, že antimykotická terapie by měla pokračovat minimálně po dobu dalších 14 dní od poslední kultivace s pozitivním výsledkem.

Délka léčby invazivní aspergilózy se určuje individuálně a vychází ze závažnosti základního pacientova onemocnění, zotavení z imunosuprese a klinické odpovědi. Obecně lze říci, že léčba musí pokračovat minimálně po dobu 7 dní po ústupu symptomů.

Informace o bezpečnosti při trvání léčby delším než 4 týdny jsou omezené. Dostupné údaje nicméně naznačují, že kaspofungin je při delších léčebných kúrách (až 162 dní u dospělých pacientů a až 87 dní u pediatrických pacientů) nadále dobře snášen.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů (65 let a starších) se plocha pod křivkou (AUC, area under the curve) zvyšuje přibližně o 30 %. Není však nutno systematicky dávku upravovat. Jsou pouze omezené zkušenosti s léčbou u pacientů ve věku 65 let a více (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Současné podávání s induktory metabolických enzymů

Omezené množství údajů naznačuje, že zvýšení denní dávky kaspofunginu na 70 mg po 70mg nárazové dávce je třeba zvážit při současném podávání kaspofunginu dospělým pacientům s některými induktory metabolických enzymů (viz bod 4.5). Pokud se kaspofungin podává pediatrickým pacientům (ve věku 12 měsíců až 17 let) spolu s týmiž induktory metabolických enzymů (viz bod 4.5), je nutno zvážit podávání kaspofunginu v dávce 70 mg/m² denně (nesmí se přesáhnout skutečná denní dávka 70 mg).

Způsob podání

Po rekonstituci a naředění je nutno roztok aplikovat pomalou intravenózní infuzí po dobu přibližně 1 hodiny. Pokyny k rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Dodávají se injekční lahvičky o obsahu 70 mg i 50 mg.
Kaspofungin se má podávat jako jedna infuze denně.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V průběhu podávání kaspofunginu byla hlášena anafylaxe. Pokud se tak stane, kaspofungin musí být vysazen a musí být poskytnuta odpovídající léčba. Byly hlášeny pravděpodobně histaminem zprostředkované nežádoucí účinky zahrnující vyrážku, otok obličeje, angioedém, svědění, pocit tepla nebo bronchospasmus a mohou vyžadovat přerušování podávání kaspofunginu a/nebo poskytnutí odpovídající léčby.

Z omezeného množství dat lze usuzovat, že méně běžné non-*Candida* kvasinky a non-*Aspergillus* plísně nejsou na kaspofungin citlivé. Účinnost kaspofunginu na tyto mykotické patogeny nebyla stanovena.

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

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

U zdravých dobrovolníků a u dospělých a pediatrických pacientů léčených kaspofunginem byly pozorovány laboratorní abnormality testů jaterních funkcí. U některých dospělých a pediatrických pacientů se závažným základním onemocněním, kteří dostávali souběžně s kaspofunginem více léků, byly hlášeny případy klinicky signifikantních jaterních dysfunkcí, hepatitidy a jaterního selhání; příčinná souvislost s kaspofunginem nebyla stanovena. Pacienti, u kterých se objevily abnormální testy jaterních funkcí v průběhu léčby kaspofunginem, musí být monitorováni kvůli známám zhoršení jaterních funkcí a poměr rizika a přínosů při pokračování v léčbě kaspofunginem musí být znovu zhodnocen.

Po uvedení kaspofunginu na trh byly hlášeny případy Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN). U pacientů s alergickou kožní reakcí v anamnéze je třeba dbát opatrnosti (viz bod 4.8).

Použití během renální substituční terapie (RRT- Renal Replacement Therapy)

U pacientů léčených kaspofunginem během kontinuální RRT může použití membrán odvozených od polyakrylonitrilu (např. při hemofiltraci nebo hemodiafiltraci) vést k adsorpci léku, což může potenciálně snížit účinnost kaspofunginu. Zvýšení dávky nemusí tomuto efektu zabránit. Doporučuje se použít alternativní mimotělní membránu nebo jinou antimykotickou látku. Riziko selhání léčby může vést ke zhoršení infekce a úmrtí.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce a to znamená, že je v podstatě bez sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

In vitro studie ukazují, že kaspofungin není inhibítorem žádného enzymu systému cytochromu P450 (CYP). V klinických studiích kaspofungin neindukoval metabolismus CYP3A4 jiných látek. Kaspofungin není substrátem P-glykoproteinu a je špatným substrátem enzymů cytochromu P450. Ve farmakologických a klinických studiích však bylo zjištěno, že dochází k interakci kaspofunginu s jinými léčivými přípravky (viz dále).

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

Kaspofungin snížil u zdravých dospělých dobrovolníků minimální koncentrace takrolimu o 26 %. U pacientů léčených oběma léky je povinné standardní monitorování koncentrací takrolimu v krvi a příslušná úprava dávků takrolimu.

Klinické studie u zdravých dospělých dobrovolníků ukazují, že farmakokinetika kaspofunginu není v klinicky významné míře narušena itraconazolem, amfotericinem B, mykofenolátem, nelfinavirem ani takrolimem. Kaspofungin neměl vliv na farmakokinetiku amfotericinu B, itraconazolu, rifampicinu ani mykofenolát mofetilu. I když údaje o bezpečnosti jsou omezené, zdá se, že při současném podávání amfotericinu B, itraconazolu, nelfinaviru a mykofenolát mofetilu s kaspofunginem nejsou nutná žádná zvláštní opatření.

Rifampicin vedl u zdravých dospělých dobrovolníků k 60% zvýšení AUC a ke 170% zvýšení minimálních koncentrací kaspofunginu první den současného podávání, pokud bylo podávání obou léků zahájeno současně. Minimální koncentrace kaspofunginu se při opakovaném podávání postupně snižovaly. Po dvoutýdenním podávání měl rifampicin omezený účinek na AUC, ale minimální hladiny byly o 30 % nižší než u dospělých jedinců, kteří dostávali kaspofungin samostatně. Mechanismus interakce by mohl snad být výsledkem počáteční inhibice a následné indukce transportních proteinů. Podobný účinek lze očekávat u jiných léčivých přípravků indukujících metabolické enzymy. Omezené množství údajů z populačních farmakokinetických studií ukazuje, že současné podávání kaspofunginu s induktory efavirenzem, nevirapinem, rifampicinem, dexamethasonem, fenytoinem nebo karbamazepinem by mohlo vést ke snížení AUC kaspofunginu. Při současném podávání induktorů metabolických enzymů je u dospělých pacientů třeba zvážit zvýšení denní dávky kaspofunginu na 70 mg po 70mg nárazové dávce (viz bod 4.2).

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

U pediatrických pacientů výsledky regresních analýz farmakokinetických údajů naznačují, že současné podávání dexamethasonu s kaspofunginem může vést ke klinicky významným snížením minimálních koncentrací kaspofunginu. Toto zjištění může ukazovat na to, že u pediatrických pacientů dojde k podobným snížením navozeným induktory jako u dospělých. Pokud se kaspofungin pediatrickým pacientům (ve věku 12 měsíců až 17 let) podává společně s induktory metabolismu léčiv, jako je rifampicin, efavirenz, nevirapin, fenytoin, dexamethason nebo karbamazepin, je nutno zvážit podávání kaspofunginu v dávce 70 mg/m² denně (nesmí se přesáhnout skutečná denní dávka 70 mg).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O používání kaspofunginu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné nebo jen omezené údaje. Kaspofungin se nemá během těhotenství používat, pokud to není jednoznačně nutné. Studie na zvířatech prokázaly vývojovou toxicitu (viz bod 5.3). Ve studiích se zvířaty bylo zjištěno, že kaspofungin prochází placentární bariérou.

Kojení

Není známo, zda se kaspofungin vylučuje do mateřského mléka u lidí. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat ukázaly, že se kaspofungin vylučuje do mléka. Ženy užívající kaspofungin nesmí kojit.

Fertilita

Ohledně kaspofunginu nebyly ve studiích na samcích a samicích potkanů pozorovány žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3). K vyhodnocení vlivu na fertilitu nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Byly hlášeny reakce přecitlivělosti (anafylaxe a pravděpodobně histaminem zprostředkované nežádoucí účinky) (viz bod 4.4).

U pacientů s invazivní aspergilózou byl rovněž hlášen plicní edém, syndrom respirační tísně dospělých (ARDS, adult respiratory distress syndrome) a radiograficky diagnostikované infiltráty.

Dospělí pacienti

V klinických studiích dostalo 1 865 dospělých jedinců jednorázové nebo opakované dávky kaspofunginu: 564 febrilních neutropenických pacientů (studie empirické terapie), 382 pacientů s invazivní kandidózou, 228 pacientů s invazivní aspergilózou, 297 pacientů s lokalizovanými kandidózami a 394 jedinců zařazených do studií I. fáze. Ve studii empirické terapie byli pacienti léčeni chemoterapií pro malignitu a podstoupili transplantaci hematopoetických kmenových buněk (včetně 39 alogenních transplantací). Většina pacientů s invazivními kandidózami měla ve studiích zahrnujících pacienty s prokázanou kandidovou infekcí závažné základní onemocnění či stav (např. hematologickou nebo jinou malignitu, velký chirurgický výkon v nedávné době, HIV) vyžadující současné podávání několika léků. Pacienti v nesrovnávací studii s patogenem *Aspergillus* měli často závažné predisponující postižení nebo stav (např. transplantaci kostní dřeně nebo periferních kmenových buněk, hematologickou malignitu, solidní nádor nebo orgánové transplantace) vyžadující současné podávání několika léků.

Flebitida byla často uváděným lokálním nežádoucím účinkem v místě vpichu injekce ve všech patientských populacích. Mezi další místní reakce patřily erytém, bolest/bolestivost, svědění, výtoky a pocity pálení.

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v průběhu klinických studií a po uvedení na trh:

<i>Třída orgánového systému</i>	<i>Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)</i>	<i>Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)</i>	<i>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</i>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	snížený hemoglobin, snížený hematokrit, snížený počet leukocytů	anemie, trombocytopenie, koagulopatie, leukopenie, zvýšený počet eozinofilů, snížený počet trombocytů, zvýšený počet trombocytů, snížený počet lymfocytů, zvýšený počet leukocytů, snížený počet neutrofilů	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	hypokalemie	hyperhydratace, hypomagnesemie, anorexie, elektrolytová nerovnováha, hyperglykemie, hypokalcemie, metabolická acidóza	
<i>Psychiatrické poruchy</i>		úzkost, dezorientace, insomnie	
<i>Poruchy nervového systému</i>	bolest hlavy	závrat', dysgeuzie, parestezie, somnolence, tremor, hypestezie	
<i>Poruchy oka</i>		oční ikterus, rozmazané vidění, edém očních víček, zvýšená tvorba slz	
<i>Srdeční poruchy</i>		palpitace, tachykardie, arytmie, atriální fibrilace, městnavé srdeční selhání	
<i>Cévní poruchy</i>	flebitida	tromboflebitida, zrudnutí, návaly horka, hypertenze, hypotenze	
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	dyspnoe	nazální kongesce, faryngolaryngeální bolest, tachypnoe, bronchospasmus, kašel, paroxysmální noční dušnost, hypoxie, chropy, sípot	
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	nauzea, průjem, zvracení	bolest břicha, bolest horní poloviny břicha, sucho v ústech, dyspepsie, žaludeční diskomfort, břišní distenze, ascites, zácpa, dysfagie, flatulence	
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	zvýšené hodnoty jaterních testů (ALT, AST, alkalická fosfatáza v krvi, konjugovaný bilirubin, sérový bilirubin)	cholestáza, hepatomegalie, hyperbilirubinemie, ikterus, abnormální funkce jater, hepatotoxicita, jaterní porucha, zvýšení gama-glutamyltransferázy	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	vyrážka, pruritus, erytém, hyperhidróza	erythema multiforme, makulární exantém, makulopapulární exantém, svědivý exantém, kopřivka, alergická dermatitida, generalizovaný pruritus, erytematózní exantém, generalizovaný exantém, morbiliformní exantém, kožní léze	toxická epidermální nekrolýza a Stevens-Johnsonův syndrom (viz bod 4.4)

<i>Třída orgánového systému</i>	<i>Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)</i>	<i>Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)</i>	<i>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</i>
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	artralgie	bolest zad, bolest v končetinách, bolest kostí, svalová slabost, myalgie	
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		renální selhání, akutní renální selhání	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	pyrexie, třesavka, pruritus v místě infuze	bolest, bolest v místě katetru, únava, pocit chladu, pocit horka, erytém v místě infuze, indurace v místě infuze, bolest v místě infuze, otok v místě infuze, flebitida v místě injekce, periferní edém, citlivost, hrudní diskomfort, bolest na hrudi, otok obličeje, pocit změny tělesné teploty, indurace, extravazace v místě infuze, podráždění v místě infuze, flebitida v místě infuze, vyrážka v místě infuze, kopřivka v místě infuze, erytém v místě injekce, edém v místě injekce, bolest v místě injekce, otok v místě injekce, malátnost, edém	
<i>Vyšetření</i>	snížený draslík v krvi, snížený albumin v krvi	zvýšený kreatinin v krvi, pozitivní nález erytrocytů v moči, snížení celkové bílkoviny, přítomnost bílkoviny v moči, prodloužený protrombinový čas, zkrácený protrombinový čas, snížený sodík v krvi, zvýšený sodík v krvi, snížený vápník v krvi, zvýšený vápník v krvi, snížené chloridy v krvi, zvýšená hladina glukózy v krvi, snížený hořčík v krvi, snížený fosfor v krvi, zvýšený fosfor v krvi, zvýšená močovina v krvi, prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas, snížený bikarbonát v krvi, zvýšené chloridy v krvi, zvýšený draslík v krvi, zvýšený krevní tlak, snížená kyselina močová v krvi, přítomná krev v moči, abnormální dýchací šelesty, snížený parciální tlak oxidu uhličitého, zvýšená hladina imunosupresiv, zvýšení INR, nález močových válců v moči, pozitivní leukocyty v moči a zvýšené pH moči.	

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

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

Pediatrickí pacienti

Údaje z 5 klinických studií dokončených u 171 pediatrických pacientů naznačují, že celková incidence klinických nežádoucích účinků (26,3 %; 95% CI –19,9, 33,6) není horší než celková incidence hlášená u dospělých léčených kaspofunginem (43,1 %; 95% CI –40,0, 46,2). V porovnání s dospělými pacienti mají však pediatrickí pacienti pravděpodobně jiný profil nežádoucích účinků. Nejčastějšími klinickými nežádoucími účinky souvisejícími s léčivem, hlášenými u pediatrických pacientů léčených kaspofunginem, byla pyrexie (11,7 %), vyrážka (4,7 %) a bolest hlavy (2,9 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

<i>Třída orgánového systému</i>	<i>Velmi časté (≥1/10)</i>	<i>Časté (≥ 1/100 až < 1/10)</i>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		zvýšený počet eozinofilů
<i>Poruchy nervového systému</i>		bolest hlavy
<i>Srdeční poruchy</i>		tachykardie
<i>Cévní poruchy</i>		zrudnutí, hypotenze
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		zvýšená hladina jaterních enzymů (AST, ALT)
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>		vyrážka, pruritus
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	horečka	třesavka, bolest v místě katetru
<i>Vyšetření</i>		snížený draslík, hypomagnesemie, zvýšená glukóza, snížený fosfor a zvýšený fosfor

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Bylo popsáno podání kaspofunginu nedopatřením v dávce až 400 mg v jednom dni. Tato situace nevedla k žádným klinicky významným nežádoucím účinkům. Kaspofungin nelze z organismu odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykotika pro systémové použití, ATC kód: J02AX04

Mechanismus účinku

Kaspofungin acetát je polosyntetická lipopeptidová (echinokandin) sloučenina syntetizovaná z produktu fermentace *Glarea lozoyensis*. Kaspofungin acetát inhibuje syntézu beta (1,3)-D-glukanu, který je základní složkou buněčné stěny mnoha vláknitých hub a kvasinek. Beta (1,3)-D-glukan není v buňkách savců přítomen.

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

Farmakodynamické účinky

Kaspofungin má *in vitro* účinek proti druhům *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52] a *Aspergillus candidus* [N = 3]). Kaspofungin rovněž vykazuje *in vitro* aktivitu vůči druhům *Candida* (*Candida albicans* [N = 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] a *Candida tropicalis* [N = 258]), včetně izolátů s transportními mutacemi s vícečetnou rezistencí a izolátů se získanou nebo intrinsickou rezistencí vůči flukonazolu, amfotericinu B a 5-flucytosinu. Testování vnímavosti se provádělo podle modifikace metod M38-A2 (pro rod *Aspergillus*) a M27-A3 (pro rod *Candida*) Institutu pro klinické a laboratorní standardy (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI, dříve znám pod názvem Národní výbor pro klinické laboratorní standardy [NCCLS]).

EUCAST stanovila standardizované techniky testování vnímavosti kvasinek. Hraniční koncentrace pro kaspofungin nebyly EUCAST dosud stanoveny, a to v důsledku významného mezilaboratorního kolísání hodnot MIC pro kaspofungin. V rámci hraničních koncentrací by izoláty *Candida*, které jsou citlivé na anidulafungin stejně jako na mikafungin, měly být považovány za citlivé i ke kaspofunginu. Podobně, izoláty *C. parapsilosis*, středně citlivé k anidulafunginu a mikafunginu, lze považovat za středně citlivé i ke kaspofunginu.

Mechanismus rezistence

U malého počtu pacientů byly během léčby zjištěny izoláty kandidy se sníženou vnímavostí na kaspofungin (za použití standardizovaných testovacích technik schválených CLSI byly hlášeny MIC kaspofunginu > 2 mg/l (4– až 30násobný vzestup MIC)). Zjištěný mechanismus rezistence spočíval v mutacích genů FKS1 a/nebo FKS2 (pro *C. glabrata*). Tyto případy byly spojeny se špatnými klinickými výsledky.

Byl zjištěn rozvoj *in vitro* rezistence vůči kaspofunginu u rodu *Aspergillus*. Při omezených klinických zkušenostech byla pozorována rezistence vůči kaspofunginu u pacientů s invazivní aspergilózou. Mechanismus rezistence není znám. Incidence rezistence vůči kaspofunginu u různých klinických izolátů *Aspergillus* je vzácná. U *Candida* byla rezistence vůči kaspofunginu pozorována, ale výskyt se může lišit podle druhů nebo regionu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Invazivní kandidóza u dospělých pacientů: Dvěšestřicetdevět pacientů bylo zařazeno do zahajovací studie srovnávající kaspofungin a amfotericin B při léčbě invazivní kandidózy. Dvacetčtyři pacientů mělo neutropenii. Nejčastějšími diagnózami byly infekce krevního oběhu (kandidemie) (77 %, n = 186), a peritonitida vyvolaná druhem *Candida* (8 %, n = 19); pacienti s endokarditidou, osteomyelitidou nebo meningitidou, vyvolanými druhem *Candida*, byli z této studie vyloučeni. Kaspofungin 50 mg jednou denně byl podáván po 70mg nárazové dávce, zatímco amfotericin B byl podáván v dávkách 0,6 až 0,7 mg/kg/den pacientům bez neutropenie nebo v dávkách 0,7 až 1,0 mg/kg/den pacientům s neutropenií. Průměrná délka intravenózní terapie byla 11,9 dne, s rozmezím 1 až 28 dní. Příznivá odpověď byla definována jako ústup symptomů i mikrobiologické vyléčení kandidózy. Do primární analýzy účinnosti (analýza MITT), hodnotící odpověď na konci studie s i.v. terapií, bylo zařazeno dvěšětdvacetčtyři pacientů; poměr příznivé odpovědi na léčbu invazivní kandidózy byl srovnatelný u kaspofunginu (73 % [80/109]) a amfotericinu B (62 % [71/115]) [% rozdíl 12,7 (95,6% CI -0,7, 26,0)]. U pacientů s kandidemií byl poměr příznivé odpovědi na konci studie s i.v. terapií v primární analýze účinnosti (analýza MITT) srovnatelný u kaspofunginu (72 % [66/92]) a amfotericinu B (63 % [59/94]) [% rozdíl 10,0 (95,0% CI -4,5, 24,5)]. Množství dat u pacientů s místy infekce mimo krevní řečiště bylo omezenější. Poměr příznivé odpovědi u pacientů s neutropenií byl 7/14 (50 %) ve skupině s kaspofunginem a 4/10 (40 %) ve skupině s amfotericinem B. Toto omezené množství dat je podpořeno výstupy studie empirické terapie.

Ve druhé studii dostávali pacienti s invazivní kandidózou denní dávky kaspofunginu 50 mg/den (po 70mg nárazové dávce 1. den) nebo kaspofungin v dávce 150 mg/den (viz bod 4.8). V této studii byla dávka kaspofunginu podávána po dobu 2 hodin (místo obvyklého jednohodinového podávání). Do studie nebyli zařazeni pacienti s podezřením na endokarditidu, meningitidu nebo osteomyelitidu vyvolanou druhu *Candida*. Jelikož šlo o studii primární terapie, nebyli zařazeni ani pacienti, kteří byli refrakterní na předtím podávaná antimykotika. Rovněž byl omezen počet neutropenických pacientů zařazených do této studie (8,0 %). Účinnost byla v této studii sekundárním cílovým parametrem. Do analýzy účinnosti byli zařazeni pacienti, kteří vyhověli kritériím pro zařazení a kteří dostali jednu nebo více dávek hodnocené terapie kaspofunginem. Výskyt příznivé celkové odpovědi na konci léčby kaspofunginem byl v obou léčených skupinách podobný: 72 % (73/102) u skupiny léčené kaspofunginem v dávce 50 mg a 78 % (74/95) u skupiny léčené kaspofunginem v dávce 150 mg (rozdíl 6,3 % [95% CI -5,9, 18,4]).

Invazivní aspergilóza u dospělých pacientů: Šedesátdevět dospělých pacientů (ve věku 18-80) s invazivní aspergilózou bylo zařazeno do otevřené nesrovnávací studie s cílem zhodnotit bezpečnost, snášenlivost a účinnost kaspofunginu. Pacienti museli být buď refrakterní (progrese onemocnění nebo neúspěšnost zlepšení jinými antimykotickými terapiemi podávanými po dobu alespoň 7 dní) (84 % zařazených pacientů) nebo trpěli nesnášenlivostí (16 % zařazených pacientů) vůči jiným standardním antimykotickým terapiím. Většina pacientů měla základní onemocnění (hematologická malignita [N = 24], alogenní transplantace kostní dřeně nebo transplantace kmenové buňky [N = 18], orgánová transplantace [N = 8], solidní nádor [N = 3] nebo jiná onemocnění [N = 10]). Pro stanovení diagnózy invazivní aspergilózy a odpovědi na terapii byly použity přesné definice, vytvořené podle kritérií skupiny pro studium mykóz (příznivá odpověď vyžadovala klinicky významné zlepšení radiogramů jakož i známek a symptomů). Průměrná doba trvání terapie byla 33,7 dní, s rozmezím 1 až 162 dní. Nezávislý sbor odborníků zjistil, že 41 % (26/63) pacientů, kteří dostali minimálně jednu dávku kaspofunginu, mělo příznivou odpověď. U pacientů s více než 7denní aplikací kaspofunginu byla u 50 % (26/52) odpověď příznivá. Četnost příznivých odpovědí u pacientů buď refrakterních nebo nesnášejících předchozí terapie byla 36 % (19/53) a 70 % (7/10) (v uvedeném pořadí). I když dávky předchozí antimykotické léčby u 5 pacientů zařazených jako nereagujících na léčbu byly nižší než dávky často podávané při invazivní aspergilóze, byla četnost pozitivní odpovědi během terapie kaspofunginem u těchto pacientů podobná hodnotám pozorovaným u zbývajících pacientů nereagujících na léčbu (2/5 versus 17/48, v uvedeném pořadí). Procenta odpovědi u pacientů s plicním onemocněním a extrapulmonárním onemocněním byly 47 % (21/45) a 28 % (5/18), v uvedeném pořadí. U pacientů s extrapulmonárním onemocněním 2 z 8 pacientů se současným jednoznačným, pravděpodobným nebo možným postižením CNS vykazovali příznivou odpověď.

Empirická terapie dospělých pacientů s horečkou a neutropenií: Do klinické studie bylo zařazeno celkem 1 111 pacientů s perzistentní horečkou a s neutropenií, kteří byli léčeni buď kaspofunginem v dávce 50 mg jednou denně po 70mg nárazové dávce nebo liposomálním amfotericinem B v dávce 3,0 mg/kg/den. Vhodní pacienti podstoupili chemoterapii pro malignitu nebo transplantaci kmenových hemopoetických buněk a při výchozím vyšetření u nich byla zjištěna neutropenie (< 500 buněk/mm³ po dobu 96 hodin) a horečka (> 38,0 °C) nereagující na ≥ 96hodinovou parenterální antibakteriální léčbu. Pacienti měli být léčeni po dobu až 72 hodin od ústupu neutropenie, maximálně po dobu 28 dní. Pacienty s prokázanou mykotickou infekcí však bylo možno léčit déle. Pokud byl lék dobře snášen, ale horečka u pacienta přetrvávala a klinický stav se po 5 dnech léčby zhoršil, bylo možno dávkování zkoušeného léku zvýšit na 70 mg/den kaspofunginu (13,3 % léčených pacientů) nebo na 5,0 mg/kg/den liposomálního amfotericinu B (14,3 % léčených pacientů). Do primární modifikované analýzy účinnosti celkové příznivé odpovědi u všech pacientů přiřazených k léčbě („intention to treat“) bylo zařazeno 1 095 pacientů; kaspofungin (33,9 %) byl stejně účinný jako liposomální amfotericin B (33,7 %) [% rozdílu 0,2 (95,2% CI -5,6, 6,0)]. Celkově příznivá odpověď vyžadovala splnění všech 5 kritérií: (1) úspěšná léčba jakékoli vstupní mykotické infekce (kaspofungin 51,9 % [14/27], liposomální amfotericin B 25,9 % [7/27]), (2) žádné nové mykotické infekce s náhlým rozvojem (breakthrough) infekce během podávání zkoušeného přípravku nebo do 7 dnů po ukončení léčby (kaspofungin 94,8 % [527/556], liposomální amfotericin B 95,5 % [515/539]), (3) přežívání po dobu 7 dní po ukončení terapie v klinické studii (kaspofungin 92,6 % [515/556], liposomální amfotericin B 89,2 % [481/539]), (4) absence nutnosti vysazení zkoušeného

léku kvůli toxicitě spojené s přípravkem nebo kvůli nedostatečné účinnosti (kaspofungin 89,7 % [499/556], liposomální amfotericin B 85,5 % [461/539]) a (5) ústup horečky během trvání neutropenie (kaspofungin 41,2 % [229/556], liposomální amfotericin B 41,4 % [223/539]). Poměr odpovědí na kaspofungin a liposomální amfotericin B u vstupních infekcí vyvolaných rodem *Aspergillus* byl v uvedeném pořadí 41,7 % (5/12) a 8,3 % (1/12) a u infekcí vyvolaných rodem *Candida* 66,7 % (8/12) a 41,7 % (5/12). U pacientů ve skupině s kaspofunginem došlo k novému náhlému rozvoji infekcí (breakthrough) vyvolaných následujícími pouze ojediněle se vyskytujícími kvasinkami a plísněmi: *Trichosporon* spp. (1), *Fusarium* spp. (1), *Mucor* spp. (1) a *Rhizopus* spp. (1).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kaspofunginu byla u pediatrických pacientů ve věku 3 měsíce až 17 let studována ve dvou prospektivních, multicentrických klinických studiích. Uspořádání studie, diagnostická kritéria a kritéria k vyhodnocení účinnosti byly podobné jako v odpovídajících studiích u dospělých pacientů (viz bod 5.1).

První studie, která zahrnovala 82 pacientů ve věku od 2 do 17 let, byla randomizovanou, dvojitě zaslepenou studií porovnávající kaspofungin (50 mg/m² i.v. jednou denně po nárazové dávce 70 mg/m² podané první den [dávka nesměla přesáhnout 70 mg denně]) s liposomálním amfotericinem B (3 mg/kg i.v. denně) v léčebném uspořádání v poměru 2:1 (56 léčených kaspofunginem, 26 liposomálním amfotericinem B) jako empirickou léčbu pediatrických pacientů s přetrvávající horečkou a neutropenií. Celková četnost úspěšnosti podle modifikované analýzy výsledků všech randomizovaných subjektů, upravená podle úrovně rizikovitosti, byla následující: 46,6 % (26/56) u kaspofunginu a 32,2 % (8/25) u liposomálního amfotericinu B.

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

V dvojitě zaslepené, randomizované (2:1) komparátorem kontrolované studii u novorozenců a kojenců do 3 měsíců věku s invazivní kandidózou (potvrzenou kultivací), byly bezpečnost, snášenlivost a účinnost kaspofunginu (2 mg/kg/denně, i.v. po dobu 2 hodin) porovnány s amfotericin B-deoxycholátem (1 mg/kg/denně). Studie byla předčasně ukončena kvůli nedostatečnému náboru do studie, randomizováno bylo pouze 51 pacientů. Poměr pacientů bez mykózy dva týdny po podání přípravku kaspofungin (71 %) byl v léčené skupině podobný, jako v léčené skupině, které byl podán amfotericin B-deoxycholát (68,8 %). Na základě této studie nemůže být doporučeno dávkování pro novorozence a kojence.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Kaspofungin se ve velké míře váže na albumin. Nenavázaná frakce kaspofunginu v plazmě tvoří od 3,5 % u zdravých dobrovolníků až po 7,6 % u pacientů s invazivní kandidózou. Distribuce sehrává významnou úlohu v plazmatické farmakokinetice kaspofunginu a představuje krok regulující rychlost v dispozičních fázích alfa a beta. Distribuce do tkání dosáhla maxima 1,5 až 2 dny po podání dávky, kdy 92 % dávky bylo rozděleno do tkání. Je pravděpodobné, že pouze malá frakce kaspofunginu vychytaná tkáněmi se později vrací do plazmy ve formě mateřské látky. Proto dochází k vylučování v nepřítomnosti distribuční rovnováhy a skutečný odhad distribučního objemu kaspofunginu v současnosti není možné stanovit.

Biotransformace

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

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

Eliminace

Eliminace kasposfunginu z plazmy je pomalá s clearance 10-12 ml/min. Koncentrace v plazmě klesá polyfázickým způsobem po jednorázové jednododinové intravenózní infuzi. Krátká alfa fáze nastává bezprostředně po infuzi a je následována beta fází s poločasem 9-11 hodin. Dále se objevuje gama fáze s poločasem 45 hodin. Distribuce, spíše než exkrece nebo metabolismus, je dominantním mechanismem, který ovlivňuje plazmatickou clearance.

Přibližně 75 % radioaktivní dávky bylo opětovně získáno během 27 dní: 41 % v moči a 34 % ve stolici. Vylučování nebo metabolismus kasposfunginu v prvních 30 hodinách po podání je minimální. Vylučování je pomalé a terminální poločas radioaktivity byl 12 až 15 dní. Malé množství kasposfunginu se vylučuje močí v nezměněné podobě (přibližně 1,4 % dávky).

Kasposfungin vykazuje středně nelineární farmakokinetiku se zvýšeným hromaděním při zvyšování dávky a závislost na dávce z hlediska doby do dosažení ustáleného stavu při opakovaném podávání.

Zvláštní populace

Zvýšená expozice kasposfunginu byla pozorována u dospělých pacientů s poruchou funkce ledvin a mírnou poruchou funkce jater, u žen a u starších jedinců. Obecně je zvýšení středně intenzivní a není natolik velké, aby bylo nutno dávku upravovat. U dospělých pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater nebo u pacientů s vyšší tělesnou hmotností může být potřeba úpravy dávky (viz dále).

Hmotnost: V populační farmakokinetické analýze dospělých pacientů s kandidózou se ukázalo, že tělesná hmotnost ovlivňuje farmakokinetiku kasposfunginu. Plazmatické koncentrace se se zvyšováním hmotnosti snižovaly. Předpokládá se, že průměrná expozice u dospělého pacienta s hmotností 80 kg je asi o 23 % nižší než u dospělého pacienta s hmotností 60 kg (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater: U dospělých pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater se AUC zvýšila o 20 % a 75 % (v uvedeném pořadí). S těžkou poruchou funkce jater u dospělých pacientů a u pediatrických pacientů s jakýmkoli stupněm poruchy funkce jater nejsou žádné klinické zkušenosti. Ve studii s opakovanými dávkami se ukázalo, že snížení denní dávky na 35 mg u dospělých pacientů se středně těžkou poruchou jaterní funkce vedlo k hodnotám AUC podobným jako u dospělých jedinců s normální funkcí jater, kteří dostávali standardní režim (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin: V klinické studii s jednorázovou dávkou 70 mg byla farmakokinetika kasposfunginu podobná u dospělých dobrovolníků s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50-80 ml/min) a kontrolních jedinců. Středně těžká (clearance kreatininu 31-49 ml/min), těžká (clearance kreatininu 5-30 ml/min) a terminální (clearance kreatininu < 10 ml/min a závislost na dialýze) porucha funkce ledvin středně zvýšila plazmatické koncentrace kasposfunginu po podání jednorázové dávky (rozmezí 30-49 % pro AUC). U dospělých pacientů s invazivní kandidózou, ezofageální kandidózou nebo invazivní aspergilózou, kteří dostali opakovaně denní dávky kasposfunginu v dávce 50 mg, se neprojevil žádný významný účinek mírné až pokročilé poruchy funkce ledvin na koncentraci kasposfunginu. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutno dávku nijak upravovat. Kasposfungin nelze odstraňovat dialýzou, takže po hemodialýze není nutné doplňující podání.

Pohlaví: Plazmatické koncentrace kasposfunginu byly v průměru o 17-38 % vyšší u žen než u mužů.

Starší jedinci: Středně významné zvýšení AUC (28 %) a C_{24h} (32 %) bylo pozorováno u starších mužů na rozdíl od mladých mužů. U pacientů léčených empiricky nebo u pacientů s invazivní kandidózou byl podobný malý vliv věku pozorován u starších pacientů ve srovnání s mladšími pacienty.

Rasa: Farmakokinetická data pacientů neprokázala žádné klinicky významné odlišnosti ve farmakokinetice kaspofunginu u bělochů, černochů, hispánců a mesticů.

Pediatrickí pacienti:

U dospívajících (věk 12 až 17 let), kterým byl kaspofungin podáván v dávce 50 mg/m² denně (maximálně 70 mg denně) byla $AUC_{0-24 \text{ hod}}$ kaspofunginu v plazmě obecně srovnatelná s AUC pozorovanou u dospělých, kterým byl kaspofungin podáván v dávce 50 mg denně. Všem dospívajícím byly podávány dávky > 50 mg denně, přičemž ve skutečnosti 6 z 8 dostalo maximální dávku 70 mg/den. Plazmatické koncentrace kaspofunginu byly u těchto dospívajících v porovnání s dospělými, kterým bylo podáváno 70 mg denně, což je dávka podávaná dospívajícím nejčastěji, sníženy.

U dětí (věk 2 až 11 let), kterým byl kaspofungin podáván v dávce 50 mg/m² denně (maximálně 70 mg denně), byla $AUC_{0-24 \text{ hod}}$ kaspofunginu v plazmě po opakovaných dávkách srovnatelná s AUC u dospělých, kterým byla podávána dávka kaspofunginu 50 mg/den.

U malých dětí a batolat (věk 12 až 23 měsíců), kterým byl kaspofungin podáván v dávce 50 mg/m² denně (maximálně 70 mg denně), byla $AUC_{0-24 \text{ hod}}$ kaspofunginu v plazmě po opakovaných dávkách srovnatelná s AUC u dospělých, kterým byla podávána dávka kaspofunginu 50 mg/den, a s AUC starších dětí (ve věku 2 až 11 let), kterým byla podána dávka 50 mg/m² denně.

Celkově platí, že dostupné farmakokinetické údaje a údaje o účinnosti a bezpečnosti jsou pro pacienty ve věku 3 až 10 měsíců omezené. Farmakokinetické údaje od jednoho 10měsíčního dítěte, kterému byla podávána dávka 50 mg/m² denně, ukázaly hodnotu $AUC_{0-24 \text{ hod}}$ ve stejném rozmezí, jako byla pozorována u starších dětí a dospělých při dávce 50 mg/m², respektive dávce 50 mg, zatímco u jednoho 6měsíčního dítěte, kterému byla podávána dávka 50 mg/m², byla $AUC_{0-24 \text{ hod}}$ o něco vyšší.

U novorozenců a dětí do 3 měsíců věku, kterým byl kaspofungin podáván v dávce 25 mg/m² denně (což odpovídá průměrné hodnotě denní dávky 2,1 mg/kg), byly maximální koncentrace kaspofunginu ($C_{1 \text{ hod}}$) a minimální koncentrace kaspofunginu ($C_{24 \text{ hod}}$) po opakovaných dávkách srovnatelné s koncentracemi pozorovanými u dospělých, kterým byl kaspofungin podáván v dávce 50 mg denně. První den byla u těchto novorozenců a dětí ve vztahu k dospělým $C_{1 \text{ hod}}$ srovnatelná a $C_{24 \text{ hod}}$ mírně zvýšená (36 %). Nicméně jak u $C_{1 \text{ hod}}$ (geometrický průměr 4. den 11,73 µg/ml, rozpětí 2,63 až 22,05 µg/ml), tak u $C_{24 \text{ hod}}$ (geometrický průměr 4. den 3,55 µg/ml, rozpětí 0,13 až 7,17 µg/ml) byla pozorována variabilita. Měření $AUC_{0-24 \text{ hod}}$ nebyla v této studii provedena kvůli řídkému odběru vzorků plazmy. Nutno poznamenat, že účinnost a bezpečnost kaspofunginu nebyla u novorozenců a dětí do 3 měsíců věku odpovídajícím způsobem v prospektivních klinických studiích studována.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity s opakovanými dávkami u potkanů a opic s použitím dávek až 7-8 mg/kg podávaných intravenózně prokázaly reakce na místech aplikace injekce u potkanů a opic, známky uvolňování histaminu u potkanů a důkazy nežádoucích účinků na játra u opic. Studie vývojové toxicity u potkanů prokázaly, že kaspofungin vede k poklesu tělesné hmotnosti plodu a zvýšení incidence neúplné osifikace obratlů, sternebra a kostí lebky po dávce 5 mg/kg, která byla spojena s nežádoucími účinky u matek, jako byly známky uvolňování histaminu u březích potkaních samic. Bylo pozorováno i zvýšení incidence krčních žebířků. V *in vitro* zkouškách byl kaspofungin negativní z hlediska potenciální genotoxicity, jakož i u chromozomálního testu kostní dřeně *in vivo* u myší. Nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie se zvířaty s cílem hodnocení karcinogenního potenciálu. U kaspofunginu nebyly ve studiích prováděných na samcích a samicích potkanů až do dávky 5 mg/kg/den pozorovány žádné účinky na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharóza
Mannitol (E421)
Ledová kyselina octová
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Nesměšujte s rozpouštědly obsahujícími glukózu, protože přípravek CANCIDAS není stabilní v rozpouštědlech obsahujících glukózu. S ohledem na neexistenci studií kompatibility se tento léčivý přípravek nesmí mísit s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

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

Naředěný infuzní roztok pro pacienta: je nutno jej použít okamžitě. Údaje o stabilitě ukazují, že přípravek lze použít během 24 hodin, pokud se uchovává při teplotě do 25 °C, nebo během 48 hodin, pokud se i.v. infuzní vak (lahev) uchovává v chladničce (2 °C až 8 °C) a obsah se rozpouští v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) nebo 2,25 mg/ml (0,225 %) pro infuzi, nebo Ringerově laktátovém roztoku.

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Podmínky uchovávání po rekonstituci a naředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

CANCIDAS 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

10ml injekční lahvička ze skla třídy I s šedou pryžovou zátkou a krytem z umělé hmoty s červeným hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem.

CANCIDAS 70 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

10ml injekční lahvička ze skla třídy I s šedou pryžovou zátkou a krytem z umělé hmoty s oranžovým hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem.

Dodáváno v balení po 1 injekční lahvičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Rekonstituce přípravku CANCIDAS

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

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

CANCIDAS 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

NÁVOD K POUŽITÍ U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ

Krok 1 Rekonstituce klasických injekčních lahviček

K rekonstituci prášku je nutno injekční lahvičku přenést do pokojové teploty a za aseptických podmínek přidat vodu pro injekci v objemu 10,5 ml. Koncentrace rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce bude 5,2 mg/ml.

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

Krok 2 Přidání rekonstituovaného přípravku CANCIDAS k infuznímu roztoku pacienta

Rozpouštědla pro konečný infuzní roztok jsou: roztok chloridu sodného pro injekci nebo Ringerův laktátový roztok. Infuzní roztok se připravuje přidáním příslušného množství rekonstituovaného koncentráту (jak ukazuje tabulka dále) do 250ml infuzního vaku nebo lahve za aseptických podmínek. Je-li to z lékařského hlediska nutné, lze použít zmenšený infuzní objem 100 ml pro denní dávky 50 mg nebo 35 mg. Roztok nepoužívejte, je-li zakalený nebo se vysrážel.

PŘÍPRAVA ROZTOKU PRO INFUZI PRO DOSPĚLÉ

DÁVKA*	Objem rekonstituovaného přípravku CANCIDAS pro převod do vaku nebo lahve pro intravenózní infuzi	Standardní příprava (rekonstituovaný přípravek CANCIDAS přidáný do 250 ml) s konečnou koncentrací	Zmenšený infuzní objem (rekonstituovaný přípravek CANCIDAS přidáný do 100 ml) s konečnou koncentrací
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg při zmenšeném objemu	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg při středně těžké poruše funkce jater (z jedné 50mg injekční lahvičky)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg při středně těžké poruše funkce jater (z jedné 50mg injekční lahvičky) při zmenšeném objemu	7 ml	-	0,34 mg/ml

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

NÁVOD K POUŽITÍ U PEDIATRICKÝCH PACIENTŮ

Výpočet plochy povrchu těla (BSA) pro pediatrické dávkování

Před přípravou infuze vypočítejte plochu povrchu těla pacienta za pomoci následujícího vzorce (Mostellerův vzorec):

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

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

1. Stanovte skutečnou nárazovou dávku, která se má použít u pediatrického pacienta, za pomoci plochy povrchu těla pacienta (vypočteno dle výše uvedeného postupu) a následující rovnice:
 $BSA \text{ (m}^2\text{)} \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{nárazová dávka}$
Maximální nárazová dávka první den nesmí přesáhnout 70 mg bez ohledu na to, jaká dávka byla pro pacienta vypočítána.
2. Injekční lahvičku přípravku CANCIDAS vyjmutou z chladničky nechte ohřát na pokojovou teplotu.
3. Asepticky přidejte 10,5 ml vody pro injekci.^a Tento rekonstituovaný roztok lze uchovávat po dobu až 24 hodin při teplotě 25 °C nebo nižší.^b Tím se získá konečná koncentrace kaspofunginu v injekční lahvičce 5,2 mg/ml.
4. Z injekční lahvičky odeberte objem léčivého přípravku rovný vypočtené nárazové dávce (krok 1). Tento objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku CANCIDAS asepticky přeneste do i.v. vaku (nebo láhve) obsahujícího 250 ml 0,9%, 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na injekci nebo Ringerova laktátového roztoku na injekci. Alternativně lze objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku CANCIDAS přidat do sníženého objemu 0,9%, 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na injekci nebo Ringerova laktátového roztoku na injekci tak, aby nebyla překročena konečná koncentrace 0,5 mg/ml. Tento infuzní roztok se musí použít do 24 hodin, pokud se uchovává při teplotě 25 °C nebo nižší, nebo do 48 hodin, pokud se uchovává v chladničce při teplotě 2 až 8 °C.

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

1. Stanovte skutečnou udržovací dávku, která se má použít u pediatrického pacienta, za pomoci plochy povrchu těla pacienta (vypočteno dle výše uvedeného postupu) a následující rovnice:
 $BSA \text{ (m}^2\text{)} \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{denní udržovací dávka}$
Denní udržovací dávka nesmí přesáhnout 70 mg bez ohledu na to, jaká dávka byla pro pacienta vypočítána.
2. Injekční lahvičku přípravku CANCIDAS vyjmutou z chladničky nechte ohřát na pokojovou teplotu.
3. Asepticky přidejte 10,5 ml vody pro injekci.^a Tento rekonstituovaný roztok lze uchovávat po dobu až 24 hodin při teplotě 25 °C nebo nižší.^b Tím se získá konečná koncentrace kaspofunginu v injekční lahvičce 5,2 mg/ml.
4. Z injekční lahvičky odeberte objem léčivého přípravku rovný vypočtené denní udržovací dávce (krok 1). Tento objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku CANCIDAS asepticky přeneste do i.v. vaku (nebo láhve) obsahujícího 250 ml 0,9%, 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na injekci nebo Ringerova laktátového roztoku na injekci. Alternativně lze objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku CANCIDAS přidat do sníženého objemu 0,9%, 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na injekci nebo Ringerova laktátového roztoku na injekci tak, aby nebyla překročena konečná koncentrace 0,5 mg/ml. Tento infuzní roztok se musí použít do 24 hodin, pokud se uchovává při teplotě 25 °C nebo nižší, nebo do 48 hodin, pokud se uchovává v chladničce při teplotě 2 až 8 °C.

Poznámky k přípravě:

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

CANCIDAS 70 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok**NÁVOD K POUŽITÍ U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ****Krok 1 Rekonstituce klasických injekčních lahviček**

K rekonstituci prášku je nutno injekční lahvičku přenést do pokojové teploty a za aseptických podmínek přidat vodu pro injekci v objemu 10,5 ml. Koncentrace rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce bude 7,2 mg/ml.

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

Krok 2 Přidání rekonstituovaného přípravku CANCIDAS k infuznímu roztoku pacienta

Rozpouštědla pro konečný infuzní roztok jsou: roztok chloridu sodného pro injekci nebo Ringerův laktátový roztok. Infuzní roztok se připravuje přidáním příslušného množství rekonstituovaného koncentrátu (jak ukazuje tabulka dále) do 250ml infuzního vaku nebo lahve za aseptických podmínek. Je-li to z lékařského hlediska nutné, lze použít zmenšený infuzní objem 100 ml pro denní dávky 50 mg nebo 35 mg. Roztok nepoužívejte, je-li zakalený nebo se vysrážel.

PŘÍPRAVA ROZTOKU PRO INFUZI PRO DOSPĚLÉ

DÁVKA*	Objem rekonstituovaného přípravku CANCIDAS pro převod do vaku nebo lahve pro intravenózní infuzi	Standardní příprava (rekonstituovaný přípravek CANCIDAS přidáný do 250 ml) s konečnou koncentrací	Zmenšený infuzní objem (rekonstituovaný přípravek CANCIDAS přidáný do 100 ml) s konečnou koncentrací
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Nedoporučuje se
70 mg (ze dvou 50mg injekčních lahviček)**	14 ml	0,28 mg/ml	Nedoporučuje se
35 mg při středně těžké poruše funkce jater (z jedné 70 mg injekční lahvičky)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

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

** Jestliže není k dispozici 70mg injekční lahvička, může být 70mg dávka připravena ze dvou 50mg injekčních lahviček.

NÁVOD K POUŽITÍ U PEDIATRICKÝCH PACIENTŮ

Výpočet plochy povrchu těla (BSA) pro pediatrické dávkování

Před přípravou infuze vypočítejte plochu povrchu těla pacienta za pomoci následujícího vzorce (Mostellerův vzorec):

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

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

1. Stanovte skutečnou nárazovou dávku, která se má použít u pediatrického pacienta, za pomoci plochy povrchu těla pacienta (vypočteno dle výše uvedeného postupu) a následující rovnice:
 $BSA \text{ (m}^2\text{)} \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{nárazová dávka}$
Maximální nárazová dávka první den nesmí přesáhnout 70 mg bez ohledu na to, jaká dávka byla pro pacienta vypočítána.
2. Injekční lahvičku přípravku CANCIDAS vyjmutou z chladničky nechte ohřát na pokojovou teplotu.
3. Asepticky přidejte 10,5 ml vody pro injekci.^a Tento rekonstituovaný roztok lze uchovávat po dobu až 24 hodin při teplotě 25 °C nebo nižší.^b Tím se získá konečná koncentrace kaspofunginu v injekční lahvičce 7,2 mg/ml.
4. Z injekční lahvičky odeberte objem léčivého přípravku rovný vypočtené nárazové dávce (krok 1). Tento objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku CANCIDAS asepticky přeneste do i.v. vaku (nebo láhve) obsahujícího 250 ml 0,9%; 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na injekci nebo Ringerova laktátového roztoku na injekci. Alternativně lze objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku CANCIDAS přidat do sníženého objemu 0,9%; 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na injekci nebo Ringerova laktátového roztoku na injekci tak, aby nebyla překročena konečná koncentrace 0,5 mg/ml. Tento infuzní roztok se musí použít do 24 hodin, pokud se uchovává při teplotě 25 °C nebo nižší, nebo do 48 hodin, pokud se uchovává v chladničce při teplotě 2 °C - 8 °C.

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

1. Stanovte skutečnou udržovací dávku, která se má použít u pediatrického pacienta, za pomoci plochy povrchu těla pacienta (vypočteno dle výše uvedeného postupu) a následující rovnice:
 $BSA \text{ (m}^2\text{)} \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{denní udržovací dávka}$
Denní udržovací dávka nesmí přesáhnout 70 mg bez ohledu na to, jaká dávka byla pro pacienta vypočítána.
2. Injekční lahvičku přípravku CANCIDAS vyjmutou z chladničky nechte ohřát na pokojovou teplotu.
3. Asepticky přidejte 10,5 ml vody pro injekci.^a Tento rekonstituovaný roztok lze uchovávat po dobu až 24 hodin při teplotě 25 °C nebo nižší.^b Tím se získá konečná koncentrace kaspofunginu v injekční lahvičce 7,2 mg/ml.
4. Z injekční lahvičky odeberte objem léčivého přípravku rovný vypočtené denní udržovací dávce (krok 1). Tento objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku CANCIDAS asepticky přeneste do i.v. vaku (nebo láhve) obsahujícího 250 ml 0,9%; 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na injekci nebo Ringerova laktátového roztoku na injekci. Alternativně lze objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku CANCIDAS přidat do sníženého objemu 0,9%; 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na injekci nebo Ringerova laktátového roztoku na injekci tak, aby nebyla překročena konečná koncentrace 0,5 mg/ml. Tento infuzní roztok se musí použít do 24 hodin, pokud se uchovává při teplotě 25 °C nebo nižší, nebo do 48 hodin, pokud se uchovává v chladničce při teplotě 2 °C - 8 °C.

Poznámky k přípravě:

- a.** Bílý až bělavý koláč se zcela rozpustí. Mírně promíchávejte, dokud nezískáte čirý roztok.
- b.** Rekonstituovaný roztok během rekonstituce a před podáním infuze vizuálně zkontrolujte na přítomnost pevných částic nebo změnu barvy. Rostok nepoužívejte, pokud je zakalen nebo došlo ke vzniku sraženiny.
- c.** Přípravek CANCIDAS je formulován tak, aby poskytoval plnou dávku uvedenou na štítku injekční lahvičky (70 mg), pokud se z injekční lahvičky odebere 10 ml.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/01/196/001

EU/1/01/196/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. října 2001

Datum posledního prodloužení: 7. září 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko
nebo

FAREVA Mirabel, Route de Marsat-Riom, 63963 Clermont-Ferrand Cedex 9, Francie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY REGISTRACE NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CANCIDAS 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
caspofunginum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje: caspofunginum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu, mannitol (E421), ledovou kyselinu octovou a hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/01/196/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

CANCIDAS 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
caspofunginum
Intravenózní podání i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CANCIDAS 70 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
caspofunginum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje: caspofunginum 70 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu, mannitol (E421), ledovou kyselinu octovou a hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO /ČÍSLO

EU/1/01/196/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA /CESTY PODÁNÍ**

CANCIDAS 70 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
caspofunginum
Intravenózní podání i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienty

Cancidas 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok Cancidas 70 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok caspofunginum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám nebo Vašemu dítěti bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Cancidas a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Cancidas podán
3. Jak se přípravek Cancidas užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Cancidas uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Cancidas a k čemu se používá

Co je přípravek Cancidas

Přípravek Cancidas obsahuje lék zvaný caspofungin. Ten patří do skupiny léků nazývaných antimykotika.

K čemu se přípravek Cancidas používá

Přípravek Cancidas se používá k léčbě následujících infekcí u dětí, dospívajících a dospělých:

- Závažné plísňové infekce postihující tkáň nebo orgány (nazývané „invazivní kandidóza“). Tuto infekci způsobují houbové (kvasinkové) buňky nazývané *Candida*. Tento typ infekce může postihnout lidi, kteří právě podstoupili operaci nebo lidi s oslabeným imunitním systémem. Nejčastějšími projevy tohoto typu infekce jsou horečka a zimnice, které nereagují na antibiotika.
- Plísňové infekce v nose, nosních dutinách nebo plicích (nazývané „invazivní aspergilóza“), pokud jiné antimykotické léčby nefungovaly nebo měly nežádoucí účinky. Tuto infekci způsobuje plíseň nazývaná *Aspergillus*. Tento typ infekce může postihnout lidi podstupující chemoterapii, lidi s transplantovaným orgánem a lidi s oslabenou imunitou.
- S podezřením na plísňové infekce, pokud máte horečku a nízké počty bílých krvinek, které se nezlepšily po léčbě antibiotikem. Plísňovou infekcí jsou ohroženi lidé, kteří právě podstoupili operaci, nebo lidé s oslabenou imunitou.

Jak přípravek Cancidas funguje

Přípravek Cancidas oslabuje buňky hub a zastavuje správný růst houby. To zastavuje rozšiřování infekce a dává příležitost přirozené obranyschopnosti těla zcela se zbavit infekce.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Cancidas podán

Neužívejte přípravek Cancidas

- jestliže jste alergický(á) na caspofungin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se předtím, než Vám bude tento lék podán, se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Předtím, než Vám bude přípravek Cancidas podán, poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem, jestliže:

- jste alergický(á) na jakékoli jiné léky;
- jste kdykoli v minulosti měl(a) problémy s játry – můžete potřebovat jinou dávku tohoto léku;
- již užíváte cyklosporin (používá se k zabránění odmítnutí transplantovaného orgánu nebo k utlumení imunitního systému) – protože Váš lékař může během léčby potřebovat provést další vyšetření krve;
- jste kdykoli v minulosti měl(a) jakýkoli jiný zdravotní problém.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si tím nejste jistý(á)), poraďte se předtím, než Vám bude přípravek Cancidas podán, se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

Přípravek Cancidas může také způsobit závažné kožní nežádoucí účinky, jako jsou Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN).

Další léčivé přípravky a přípravek Cancidas

Prosím, informujte svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste užíval(a) v nedávné době nebo které možná budete užívat. To platí i pro léky, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, včetně bylinných přípravků. To proto, že přípravek Cancidas může mít vliv na to, jak fungují některé jiné léky. Stejně tak jiné léky mohou mít vliv na fungování přípravku Cancidas.

Svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka informujte, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků:

- cyklosporin nebo takrolimus (používají se k zabránění odmítnutí transplantovaného orgánu nebo k potlačení imunity), protože Váš lékař může během léčby potřebovat provést další vyšetření krve
- některé léky proti HIV, jako je efavirenz nebo nevirapin
- fenytoin nebo karbamazepin (používají se k léčbě záchvatů křečí)
- dexamethason (steroid)
- rifampicin (antibiotikum).

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si tím nejste jistý(á)), poraďte se předtím, než Vám bude přípravek Cancidas podán se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte nebo se domníváte, že můžete být těhotná, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

- Přípravek Cancidas se nezkoušel u těhotných žen. Během těhotenství se nemá používat, pokud případný léčebný zisk nepřevýší možné riziko pro nenarozené dítě.
- Ženy, jimž se podává přípravek Cancidas, nemají kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nejsou k dispozici žádné informace, které by naznačovaly, že přípravek Cancidas ovlivňuje schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Cancidas obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Cancidas užívá

Přípravek Cancidas bude vždy připravovat a podávat zdravotnický pracovník.

Přípravek Cancidas bude podáván:

- jednou denně
- pomalou injekcí do žíly (nitrožilní infuzí)
- po dobu přibližně 1 hodiny.

Váš lékař rozhodne o délce léčby i o tom, jaká dávka přípravku Cancidas Vám bude denně podána. Váš lékař bude sledovat, jak u Vás lék působí. Pokud vážíte více než 80 kg, můžete potřebovat jinou dávku.

Děti a dospívající

Dávka u dětí a dospívajících se může od dávky používané u dospělých pacientů lišit.

Jestliže Vám byla podána větší dávka přípravku Cancidas, než měla

Váš lékař každý den rozhodne, kolik přípravku Cancidas potřebujete a jak dlouho Vám bude podáván. Pokud se však obáváte, že Vám možná byla podána větší dávka přípravku Cancidas, okamžitě to sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Svého lékaře nebo zdravotní sestru ihned informujte, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků – můžete naléhavě potřebovat lékařské ošetření:

- vyrážka, svědění, pocit tepla, otok obličeje, rtů nebo hrdla nebo potíže s dýcháním – může jít o histaminovou reakci na lék
- dýchací potíže se sípáním nebo vyrážka, která se zhoršuje – může jít o alergickou reakci na lék
- kašel, závažné dýchací potíže – pokud jste dospělý a máte invazivní aspergilózu, může jít o závažný dýchací problém, který by mohl vést k respiračnímu selhání
- vyrážka, olupování kůže, slizniční vředy, kopřivka, olupování velké plochy pokožky.

Jako u všech léků na předpis mohou některé nežádoucí účinky být závažné. O více informací požádejte svého lékaře.

Další nežádoucí účinky u dospělých zahrnují:

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob:

- pokles hemoglobinu (snížení obsahu látky přenášející kyslík v krvi), snížení počtu bílých krvinek
- pokles krevního albuminu (typ bílkoviny) v krvi, pokles draslíku nebo nízké hladiny draslíku v krvi
- bolest hlavy
- zánět žil
- dušnost

- průjem, pocit nevolnosti nebo zvracení
- změny některých laboratorních krevních testů (včetně zvýšení hodnot některých jaterních testů)
- svědění, vyrážka, zarudnutí kůže nebo silnější pocení, než je obvyklé
- bolest kloubů
- zimnice, horečka
- svědění v místě injekce

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob:

- změny některých laboratorních krevních testů (včetně narušení srážení krve, krevních destiček, červených krvinek a bílých krvinek)
- ztráta chuti k jídlu, zvýšení množství tělesných tekutin, nerovnováha soli v těle, vysoké hladiny cukru v krvi, nízké hladiny vápníku v krvi, zvýšené hladiny vápníku v krvi, nízké hladiny hořčíku v krvi, zvýšené hladiny kyselin v krvi
- dezorientace, pocit nervozity, nespavost
- pocit závratí, snížená vnímavost nebo citlivost (zejména v kůži), třes, ospalost, změna vnímání chutí, mravenčení nebo necitlivost
- rozostřené vidění, zvýšené slzení, otok víček, zežloutnutí bělma očí
- pocit rychlého nebo nepravidelného srdečního tepu, zrychlený tep, nepravidelný tep, abnormální tep, srdeční selhání
- zarudnutí, návaly horka, vysoký krevní tlak, nízký krevní tlak, zarudnutí podél žíly, která je velmi citlivá na dotek
- ztuhnutí svalových svazků kolem dýchacích cest vedoucích k sípání nebo kašli, zrychlený dech, dušnost, která Vás budí ze spánku, nedostatek kyslíku v krvi, abnormální zvuky při dýchání, praskavé zvuky v plicích, sípání, ucpaný nos, kašel, bolest v hrdle
- bolest břicha, bolest v horní části břicha, nadýmání, zácpa, potíže s polykáním, sucho v ústech, poruchy trávení, plynatost, nepříjemné pocity v břiše, otok v důsledku hromadění tekutin v oblasti břicha
- snížený odtok žluči, zvětšení jater, zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí, poškození jater způsobené léčivem nebo chemikálií, porucha funkce jater
- abnormální kožní tkáň, generalizované svědění, kopřivka, vyrážka proměnlivého vzhledu, abnormální kůže, červené, často svědivé skvrny na pažích a nohách a někdy na obličeji a na zbytku těla
- bolest zad, bolest paže nebo nohy, bolest kostí, bolest svalů, svalová slabost
- ztráta funkce ledvin, náhlá ztráta funkce ledvin
- bolest v místě katetru, potíže v místě injekce (zarudnutí, tvrdá boule, bolest, otok, podráždění, vyrážka, kopřivka, únik tekutiny z katetru do tkáně), zánět žíly v místě injekce
- zvýšený krevní tlak a změny některých laboratorních krevních testů (včetně testů ledvin, elektrolytů a testů srážlivosti krve), zvýšené hladiny léčiv, která užíváte a která oslabují imunitní systém
- nepříjemný pocit na hrudi, bolest na hrudi, pocit změny tělesné teploty, celkový pocit nepohody, celková bolest, otok obličeje, otok kotníků, rukou nebo nohou, otok, citlivost, pocit únavy

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob:

- horečka

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob:

- bolest hlavy
- zrychlený tep
- zarudnutí, nízký krevní tlak
- změny některých laboratorních krevních testů (zvýšené hodnoty některých jaterních testů)
- svědění, vyrážka
- bolest v místě katetru
- zimnice

- změny některých laboratorních krevních testů

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Cancidas uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce (první dvě číslice udávají měsíc, následující čtyři číslice udávají rok). Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Jakmile je přípravek Cancidas připraven, musí být použit okamžitě. To proto, že neobsahuje žádné látky, které by bránily růstu bakterií. Tento lék smí připravovat pouze vyškolený zdravotnický pracovník, který si přečetl celé pokyny (viz dále „Pokyny pro rekonstituci a naředění přípravku Cancidas“).

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Cancidas obsahuje

- Léčivou látkou je caspofunginum.

Cancidas 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička přípravku Cancidas obsahuje caspofunginum 50 mg.

Cancidas 70 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička přípravku Cancidas obsahuje caspofunginum 70 mg.

- Pomocnými látkami jsou sacharóza, mannitol (E421), ledová kyselina octová a hydroxid sodný (viz prosím bod 2 Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Cancidas podán).

Jak přípravek Cancidas vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Cancidas je sterilní, bílý až bělavý, kompaktní prášek.

Každé balení obsahuje jednu injekční lahvičku s práškem.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

Výrobce

Merck Sharp & Dohme B. V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

nebo

FAREVA Mirabel
Route de Marsat–Riom
63963 Clermont–Ferrand Cedex 9
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0) 27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0) 27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48.22.549.51.00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Pokyny pro rekonstituci a naředění přípravku CANCIDAS:

Rekonstituce přípravku CANCIDAS

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

Cancidas 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

NÁVOD K POUŽITÍ U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ (50mg injekční lahvička)

Krok 1 Rekonstituce klasických injekčních lahviček

K rekonstituci prášku je nutno injekční lahvičku přenést do pokojové teploty a za aseptických podmínek přidat vodu pro injekci v objemu 10,5 ml. Koncentrace rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce bude: 5,2 mg/ml.

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

Krok 2 Přidání rekonstituovaného přípravku CANCIDAS k infuznímu roztoku pacienta

Rozpouštědla pro konečný infuzní roztok jsou: roztok chloridu sodného pro injekci nebo Ringerův laktátový roztok. Infuzní roztok se připravuje přidáním příslušného množství rekonstituovaného koncentrátu (jak ukazuje tabulka dále) do 250ml infuzního vaku nebo lahve za aseptických podmínek. Je-li to z lékařského hlediska nutné, lze použít zmenšený infuzní objem 100 ml pro denní dávky 50 mg nebo 35 mg. Roztok nepoužívejte, je-li zakalený nebo se vysrážel.

50mg INJEKČNÍ LAHVIČKA: PŘÍPRAVA ROZTOKU PRO INFUZI PRO DOSPĚLÉ

DÁVKA*	Objem rekonstituovaného přípravku CANCIDAS pro převod do vaku nebo lahve pro intravenózní infuzi	Standardní příprava (rekonstituovaný přípravek CANCIDAS přidáný do 250 ml) s konečnou koncentrací	Zmenšený infuzní objem (rekonstituovaný přípravek CANCIDAS přidáný do 100 ml) s konečnou koncentrací
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg při zmenšeném objemu	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg při středně těžké poruše funkce jater (z jedné 50mg injekční lahvičky)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg při středně těžké poruše funkce jater (z jedné 50mg injekční lahvičky) při zmenšeném objemu	7 ml	-	0,34 mg/ml

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

NÁVOD K POUŽITÍ U PEDIATRICKÝCH PACIENTŮ (50mg injekční lahvička)

Výpočet plochy povrchu těla (BSA) pro pediatrické dávkování

Před přípravou infuze vypočítejte plochu povrchu těla pacienta za pomoci následujícího vzorce (Mostellerův² vzorec):

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

² Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med* 1987 Oct 22;317(17):1098 (letter)

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

1. Stanovte skutečnou nárazovou dávku, která se má použít u pediatrického pacienta, za pomoci plochy povrchu těla pacienta (vypočteno dle výše uvedeného postupu) a následující rovnice:
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{nárazová dávka}$
Maximální nárazová dávka první den nesmí přesáhnout 70 mg bez ohledu na to, jaká dávka byla pro pacienta vypočítána.
2. Injekční lahvičku přípravku CANCIDAS vyjmutou z chladničky nechte ohřát na pokojovou teplotu.
3. Asepticky přidejte 10,5 ml vody pro injekci.^a Tento rekonstituovaný roztok lze uchovávat po dobu až 24 hodin při teplotě 25 °C nebo nižší.^b Tím se získá konečná koncentrace kaspofunginu v injekční lahvičce 5,2 mg/ml.
4. Z injekční lahvičky odeberte objem léčivého přípravku rovný vypočtené nárazové dávce (krok 1). Tento objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku CANCIDAS asepticky přeneste do i.v. vaku (nebo láhve) obsahujícího 250 ml 0,9%, 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na injekci nebo Ringerova laktátového roztoku na injekci. Alternativně lze objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku CANCIDAS přidat do sníženého objemu 0,9%, 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na injekci nebo Ringerova laktátového roztoku na injekci tak, aby nebyla překročena konečná koncentrace 0,5 mg/ml. Tento infuzní roztok se musí použít do 24 hodin, pokud se uchovává při teplotě 25 °C nebo nižší, nebo do 48 hodin, pokud se uchovává v chladničce při teplotě 2 až 8 °C.

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

1. Stanovte skutečnou udržovací dávku, která se má použít u pediatrického pacienta, za pomoci plochy povrchu těla pacienta (vypočteno dle výše uvedeného postupu) a následující rovnice:
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{denní udržovací dávka}$
Denní udržovací dávka nesmí přesáhnout 70 mg bez ohledu na to, jaká dávka byla pro pacienta vypočítána.
2. Injekční lahvičku přípravku CANCIDAS vyjmutou z chladničky nechte ohřát na pokojovou teplotu.
3. Asepticky přidejte 10,5 ml vody pro injekci.^a Tento rekonstituovaný roztok lze uchovávat po dobu až 24 hodin při teplotě 25 °C nebo nižší.^b Tím se získá konečná koncentrace kaspofunginu v injekční lahvičce 5,2 mg/ml.
4. Z injekční lahvičky odeberte objem léčivého přípravku rovný vypočtené denní udržovací dávce (krok 1). Tento objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku CANCIDAS asepticky přeneste do i.v. vaku (nebo láhve) obsahujícího 250 ml 0,9%, 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na injekci nebo Ringerova laktátového roztoku na injekci. Alternativně lze objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku CANCIDAS přidat do sníženého objemu 0,9%, 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na injekci nebo Ringerova laktátového roztoku na injekci tak, aby nebyla překročena konečná koncentrace 0,5 mg/ml. Tento infuzní roztok se musí použít do 24 hodin, pokud se uchovává při teplotě 25 °C nebo nižší, nebo do 48 hodin, pokud se uchovává v chladničce při teplotě 2 až 8 °C.

Poznámky k přípravě:

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

Cancidas 70 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

NÁVOD K POUŽITÍ U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ (70mg injekční lahvička)

Krok 1 Rekonstituce klasických injekčních lahviček

K rekonstituci prášku je nutno injekční lahvičku přenést do pokojové teploty a za aseptických podmínek přidat vodu pro injekci v objemu 10,5 ml. Koncentrace rekonstituovaného roztoku v injekčních lahvičkách bude: 7,2 mg/ml.

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

Krok 2 Přidání rekonstituovaného přípravku CANCIDAS k infuznímu roztoku pacienta

Rozpouštědla pro konečný infuzní roztok jsou: roztok chloridu sodného pro injekci nebo Ringerův laktátový roztok. Infuzní roztok se připravuje přidáním příslušného množství rekonstituovaného koncentrátu (jak ukazuje tabulka dále) do 250ml infuzního vaku nebo lahve za aseptických podmínek. Je-li to z lékařského hlediska nutné, lze použít zmenšený infuzní objem 100 ml pro denní dávky 50 mg nebo 35 mg. Roztok nepoužívejte, je-li zakalený nebo se vysrážel.

70mg INJEKČNÍ LAHVIČKA: PŘÍPRAVA ROZTOKU PRO INFUZI PRO DOSPĚLÉ

DÁVKA*	Objem rekonstituovaného přípravku CANCIDAS pro převod do vaku nebo lahve pro intravenózní infuzi	Standardní příprava (rekonstituovaný přípravek CANCIDAS přidáný do 250 ml) s konečnou koncentrací	Zmenšený infuzní objem (rekonstituovaný přípravek CANCIDAS přidáný do 100 ml) s konečnou koncentrací
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Nedoporučuje se
70 mg (ze dvou 50mg injekčních lahviček)**	14 ml	0,28 mg/ml	Nedoporučuje se
35 mg při středně těžké poruše funkce jater (z jedné 70 mg injekční lahvičky)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

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

** Jestliže není k dispozici 70mg injekční lahvička, může být 70mg dávka připravena ze dvou 50mg injekčních lahviček.

NÁVOD K POUŽITÍ U PEDIATRICKÝCH PACIENTŮ (70mg injekční lahvička)

Výpočet plochy povrchu těla (BSA) pro pediatrické dávkování

Před přípravou infuze vypočítejte plochu povrchu těla pacienta za pomoci následujícího vzorce (Mostellerův³ vzorec):

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

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

1. Stanovte skutečnou nárazovou dávku, která se má použít u pediatrického pacienta, za pomoci plochy povrchu těla pacienta (vypočteno dle výše uvedeného postupu) a následující rovnice:

³ Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med* 1987 Oct 22;317(17):1098 (letter)

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

Maximální nárazová dávka první den nesmí přesáhnout 70 mg bez ohledu na to, jaká dávka byla pro pacienta vypočítána.

2. Injekční lahvičku přípravku CANCIDAS vyjmutou z chladničky nechte ohřát na pokojovou teplotu.
3. Asepticky přidejte 10,5 ml vody pro injekci.^a Tento rekonstituovaný roztok lze uchovávat po dobu až 24 hodin při teplotě 25 °C nebo nižší.^b Tím se získá konečná koncentrace kaspofunginu v injekční lahvičce 7,2 mg/ml.
4. Z injekční lahvičky odeberte objem léčivého přípravku rovný vypočtené nárazové dávce (krok 1). Tento objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku CANCIDAS asepticky přeneste do i.v. vaku (nebo láhve) obsahujícího 250 ml 0,9%, 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na injekci nebo Ringerova laktátového roztoku na injekci. Alternativně lze objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku CANCIDAS přidat do sníženého objemu 0,9%, 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na injekci nebo Ringerova laktátového roztoku na injekci tak, aby nebyla překročena konečná koncentrace 0,5 mg/ml. Tento infuzní roztok se musí použít do 24 hodin, pokud se uchovává při teplotě 25 °C nebo nižší, nebo do 48 hodin, pokud se uchovává v chladničce při teplotě 2 až 8 °C.

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

1. Stanovte skutečnou udržovací dávku, která se má použít u pediatrického pacienta, za pomoci plochy povrchu těla pacienta (vypočteno dle výše uvedeného postupu) a následující rovnice:
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{denní udržovací dávka}$
Denní udržovací dávka nesmí přesáhnout 70 mg bez ohledu na to, jaká dávka byla pro pacienta vypočítána.
2. Injekční lahvičku přípravku CANCIDAS vyjmutou z chladničky nechte ohřát na pokojovou teplotu.
3. Asepticky přidejte 10,5 ml vody pro injekci.^a Tento rekonstituovaný roztok lze uchovávat po dobu až 24 hodin při teplotě 25 °C nebo nižší.^b Tím se získá konečná koncentrace kaspofunginu v injekční lahvičce 7,2 mg/ml.
4. Z injekční lahvičky odeberte objem léčivého přípravku rovný vypočtené denní udržovací dávce (krok 1). Tento objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku CANCIDAS asepticky přeneste do i.v. vaku (nebo láhve) obsahujícího 250 ml 0,9%, 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na injekci nebo Ringerova laktátového roztoku na injekci. Alternativně lze objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku CANCIDAS přidat do sníženého objemu 0,9%, 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na injekci nebo Ringerova laktátového roztoku na injekci tak, aby nebyla překročena konečná koncentrace 0,5 mg/ml. Tento infuzní roztok se musí použít do 24 hodin, pokud se uchovává při teplotě 25 °C, nebo nižší nebo do 48 hodin, pokud se uchovává v chladničce při teplotě 2 až 8 °C.

Poznámky k přípravě:

- a. Bílý až bělavý koláč se zcela rozpustí. Mírně promíchávejte, dokud nezískáte čirý roztok.
- b. Rekonstituovaný roztok během rekonstituce a před podáním infuze vizuálně zkontrolujte na přítomnost pevných částic nebo změnu barvy. Roztok nepoužívejte, pokud je zakalen nebo došlo ke vzniku sraženiny.
- c. Přípravek CANCIDAS je formulován tak, aby poskytoval plnou dávku uvedenou na štítku injekční lahvičky (70 mg), pokud se z injekční lahvičky odebere 10 ml.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY
V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) kaspofunginu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o selhání léčby kaspofunginem během kontinuální renální substituční terapie (CRRT) s polyakrylonitrilovými (PAN) membránami z literatury, spontánních hlášení (včetně pěti případů s blízkou časovou souvislostí a fatálním závěrem) a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku (adsorpce volné frakce léčiva PAN membránami vedoucí k subterapeutické expozici) výbor PRAC považuje kauzální souvislost mezi kaspofunginem a selháním léčby během CRRT s PAN membránami za přinejmenším možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících kaspofungin mají být odpovídajícím způsobem doplněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se kaspofunginu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících kaspofungin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.