

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Caspofungin Accord 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Caspofungin Accord 70 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Caspofungin Accord 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

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

Caspofungin Accord 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
Bílý až bělavý prášek

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 caspofunginem má zahájit lékař se zkušenostmi s léčbou invazivních mykotických infekcí.

Dávkování

Dospělí pacienti

Jednu 70 mg 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 caspofunginu 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 kojenci 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 kojenců (ve věku 3 až 11 měsíců) (viz bod 5.2).

Trvání léčby

Délka empirické léčby má vycházet z klinické odpovědi pacienta. Léčba má 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 má 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 příznaků invazivní kandidózy a poté, co se výsledky kultivace staly negativními, lze uvažovat o převedení pacienta 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.

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 lehké 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 těmiž 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 a 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 lehkou 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 používat 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 známkám zhoršení jaterních funkcí a poměr rizika a přínosů při pokračování v léčbě kaspofunginem musí být znova zhodnocen.

Tento léčivý přípravek obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance fruktózy nebo sacharázo-izomaltázovou nedostatečností nesmí tento lék užívat (viz bod 2).

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).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie *in vitro* ukazují, že kaspofungin není inhibítozem 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 dávky 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 efavirenzu, nevirapinu, rifampicinu, dexamethasonu, fenytoinu nebo karbamazepinu 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 jsou 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, kterým je podáván 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 hypersenzitivní reakce (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 jednorázově 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 fáze I. 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 hlášeným lokálním nežádoucím účinkem v místě vpichu injekce ve všech patientských populacích. Mezi další místní reakce patřily erytém, bolest/citlivost, svědění, výtoky a pocit 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:

Třída orgánového systému	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému	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	
Poruchy metabolismu a výživy	hypokalemie	hyperhydratace, hypomagnesemie, anorexie, elektrolytová nerovnováha, hyperglykemie, hypokalcemie, metabolická acidóza	
Psychiatrické poruchy		úzkost, dezorientace, insomnie	
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	závrať, dysgeuzie, parestezie, somnolence, tremor, hypestezie	
Poruchy oka		oční ikterus, rozmazané vidění, edém očních víček, zvýšená tvorba slz	
Srdeční poruchy		palpitace, tachykardie, arytmie, atriální fibrilace, měšnaté srdeční selhání	
Cévní poruchy	flebitida	tromboflebitida, zrudnutí, návaly horka, hypertenze, hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	dyspnoe	nazální kongesce, faryngolaryngeální bolest, tachypnoe, bronchospasmus, kašel, paroxysmální noční dušnost, hypoxie, chropy, sípot	
Gastrointestinální poruchy	nauzea, průjem, zvracení	bolest břicha, bolest horní poloviny břicha, sucho v ústech, dyspepsie, žaludeční diskomfort, břišní distenze, ascites, zácpa, dysfagie, flatulence	
Poruchy jater a žlučových cest	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	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	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)

Třída orgánového systému	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	artralgie	bolest zad, bolest v končetinách, bolest kostí, svalová slabost, myalgie	
Poruchy ledvin a močových cest		renální selhání, akutní renální selhání	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	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	
Vyšetření	snížený draslík v krvi, snížený albumin v krvi	zvýšený kreatinin v krvi, pozitivní nálezy 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 šlechy, snížený parciální tlak oxidu uhličitého, zvýšená hladina imunosupresiv, zvýšení INR, nálezy močových válců v moči, pozitivní leukocyty v moči a zvýšené pH moči.	

Kasprofungin byl rovněž hodnocen v dávce 150 mg denně (po dobu až 51 dní) u 100 dospělých pacientů (viz bod 5.1). Studie porovnávala kasprofungin 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 kasprofunginu ve vyšší dávce celkově podobná jako u pacientů, kteří dostávali 50mg denní dávky kasprofunginu. Podíl pacientů se závažnými nežádoucími účinky souvisejícími s léčivem nebo s nežádoucími účinky souvisejícími s léčivem, vedoucími k vysazení kasprofunginu, 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 kasprofunginem (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 kasprofunginem, 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 kasprofunginu nedopatřením v dávce až 400 mg v jednom dni. Tato situace nevedla k žádným klinicky významným nežádoucím účinkům. Kasprofungin nelze z organismu odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykotika pro systémovou aplikaci, ATC kód: J02AX04

Mechanismus účinku

Kaspofofungin-acetát je polosyntetická lipopeptidová (echinokandin) sloučenina syntetizovaná z produktu fermentace *Glarea lozoyensis*. Kaspofofungin 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 kaspofofunginu proti kvasinkám *Candida*. Studie *in vitro* a *in vivo* prokázaly, že expozice plísni *Aspergillus* kaspofofunginu vede k lýze a smrti špiček hrotů a bodů větvení hyf, kde dochází k růstu a dělení buněk.

Farmakodynamické účinky

Kaspofofungin má účinek *in vitro* 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]). Kaspofofungin rovněž vykazuje aktivitu *in vitro* 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 citlivosti 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 citlivosti kvasinek. Hraniční koncentrace pro kaspofofungin nebyly EUCAST dosud stanoveny, a to v důsledku významného mezilaboratorního kolísání hodnot MIC pro kaspofofungin. V rámci hraničních koncentrací by izoláty *Candida*, které jsou citlivé na anidulafungin stejně jako na mikafungin, měly být považovány za citlivé i ke kaspofofunginu. Podobně, izoláty *C. parapsilosis*, středně citlivé k anidulafunginu a mikafunginu, lze považovat za středně citlivé i ke kaspofofunginu.

Mechanismus rezistence

U malého počtu pacientů byly během léčby zjištěny izoláty kandidy se sníženou citlivostí na kaspofofungin (za použití standardizovaných testovacích technik schválených CLSI byly hlášeny MIC kaspofofunginu > 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 kaspofofunginu u rodu *Aspergillus*. Při omezených klinických zkušenostech byla pozorována rezistence vůči kaspofofunginu u pacientů s invazivní aspergilózou. Mechanismus rezistence není znám. Incidence rezistence vůči kaspofofunginu u různých klinických izolátů *Aspergillus* je vzácná. U *Candida* byla rezistence vůči kaspofofunginu pozorována, ale výskyt se může lišit podle druhu nebo regionu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Invazivní kandidóza u dospělých pacientů: Dvěšestřicetdevět pacientů bylo zařazeno do zahajovací studie srovnávající kaspofofungin a amfotericin B při léčbě invazivní kandidózy. Dvacetčtyři pacienti měli neutropenii. Nejčastějšími diagnózami byly infekce krevního oběhu (kandidemie) (77 %, n = 186), a peritonitida vyvolaná druhy *Candida* (8 %, n = 19); pacienti s endokarditidou, osteomyelitidou nebo meningitidou vyvolanými druhy *Candida*, byli z této studie vyloučeni. Kaspofofungin 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 a mikrobiologické vyléčení kandidózy. Do primární analýzy účinnosti (analýza MITT), hodnotící odpověď na konci studie s i.v. terapií, byli zařazeni dvěšětdvacetčtyři pacienti; poměr příznivé odpovědi na léčbu invazivní kandidózy byl srovnatelný u kaspofofunginu (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 druhem *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 příznaků). 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 6 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 1111 pacientů s perzistentní horečkou a s neutropenií, kteří byli léčeni buď kaspofunginem v dávce 50 mg jednou denně po 70mg nárazové dávce nebo lipozomálním 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 lipozomálního 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 lipozomální amfotericin B (33,7 %) [% rozdíl 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], lipozomální 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], lipozomální amfotericin B 95,5 % [515/539]), (3) přežití po dobu 7 dní po ukončení terapie v klinické studii (kaspofungin 92,6 % [515/556], lipozomální 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], lipozomální amfotericin B 85,5 % [461/539]) a (5) ústup horečky během trvání neutropenie (kaspofungin 41,2 % [229/556], lipozomální amfotericin B 41,4 % [223/539]). Poměr odpovědí na kaspofungin a lipozomální 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 lipozomálním amfotericinem B (3 mg/kg i.v. denně) v léčebném uspořádání v poměru 2:1 (56 léčených kaspofunginem, 26 lipozomálním 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 rizikovosti, byla následující: 46,6 % (26/56) u kaspofunginu a 32,2 % (8/25) u lipozomálního 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 49 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. Nevázaná 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 distribuováno do tkání. Je pravděpodobné, že pouze malá frakce kaspofunginu vychytná tkáněmi se později vrací do plazmy ve formě mateřské látky. Proto dochází k eliminaci

v nepřítomnosti distribuční rovnováhy a skutečný odhad distribučního objemu kaspofunginu v současnosti není možné stanovit.

Biotransformace

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

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

Eliminace

Eliminace kaspofunginu 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 biotransformace, je dominantním mechanismem, který ovlivňuje plazmatickou clearance.

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

Kaspofungin vykazuje středně nelineární farmakokinetiku se zvýšenou akumulací při zvyšování dávky a závislost na dávce z hlediska doby do dosažení ustáleného stavu při opakovaném podávání.

Zvláštní populace

Zvýšená expozice kaspofunginu byla pozorována u dospělých pacientů s poruchou funkce ledvin a lehkou poruchou funkce jater, u žen a u starších jedinců. Obecně je zvýšení mírné 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).

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

Porucha funkce jater: U dospělých pacientů s lehkou 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 kaspofunginu podobná u dospělých dobrovolníků s lehkou 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 kaspofunginu 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 kaspofunginu v dávce 50 mg, se neprojevil žádný významný účinek lehké až pokročilé poruchy funkce ledvin na koncentraci kaspofunginu. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutno dávku

nijak upravovat. Kaspofungin nelze odstraňovat dialýzou, takže po hemodialýze není nutné doplňující podání.

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

Starší pacienti: 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.

Pediatrická populace

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 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 hod} kaspofunginu v plazmě po opakovaných dávkách srovnatelná s AUC u dospělých, kterým byla podávána dávka kaspofunginu 50 mg/den.

U batolat (věk 12 až 23 měsíců), kterým byl kaspofungin podáván v dávce 50 mg/m² denně (maximálně 70 mg denně), byla AUC_{0-24 hod} kaspofunginu v plazmě po opakovaných dávkách srovnatelná s AUC u dospělých, kterým byla podávána dávka kaspofunginu 50 mg/den, a s AUC 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 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 hod} o něco vyšší.

U novorozenců a kojenců 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 kojenců 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 hod} nebyla v této studii provedena kvůli řídkému odběru vzorků plazmy. Nutno poznamenat, že účinnost a bezpečnost kaspofunginu nebyla u novorozenců a kojenců 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 žebor. Ve zkouškách *in vitro* byl kaspofungin negativní z hlediska

potenciální genotoxicity, jakož i u chromozomálního testu kostní dřeně *in vivo* u myši. Nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie se zvířaty s cílem hodnocení kancerogenního 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
Kyselina jantarová
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Nesmí se mísit s rozpouštědly obsahujícími glukózu, protože přípravek Caspofungin Accord 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 rekonstruuje se vodou na injekci.

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 - 8 °C) a obsah se rozpouští v infuzním roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) nebo 2,25 mg/ml (0,225 %), nebo Ringerově laktátovém roztoku.

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 nemá být doba delší než 24 hodin při 2 °C - 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

Caspofungin Accord 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.

Caspofungin Accord 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.

Dodává se v balení po 1 injekční lahvičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Rekonstituce přípravku Caspofungin Accord

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

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

NÁVOD K POUŽITÍ U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ (Caspofungin Accord 50 mg)

Krok 1 Rekonstituce klasických injekčních lahviček

K rekonstituci prášku je nutno injekční lahvičku přenést do pokojové teploty a za aseptických podmínek přidat vodu na 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 Caspofungin Accord k infuznímu roztoku pacienta

Rozpouštědla pro konečný infuzní roztok jsou: je nutno používat injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml 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 Caspofungin Accord pro transfer do vaku nebo lahve pro intravenózní infuzi	Standardní příprava (rekonstituovaný přípravek Caspofungin Accord přidáný do 250 ml) s konečnou koncentrací	Zmenšený infuzní objem (rekonstituovaný přípravek Caspofungin Accord 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 DOSPĚLÝCH PACIENTŮ (Caspofungin Accord 70 mg)

Krok 1 Rekonstituce klasických injekčních lahviček

K rekonstituci prášku je nutno injekční lahvičku přenést do pokojové teploty a za aseptických podmínek přidat vodu na 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 Caspofungin Accord k infuznímu roztoku pacienta

Rozpouštědla pro konečný infuzní roztok jsou: injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9mg/ml 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 Caspofungin Accord pro transfer do vaku nebo lahve pro intravenózní infuzi	Standardní příprava (rekonstituovaný přípravek Caspofungin Accord přidáný do 250 ml) s konečnou koncentrací	Zmenšený infuzní objem (rekonstituovaný přípravek Caspofungin Accord 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 (Caspofungin Accord 50 mg)

Výpočet plochy povrchu těla (BSA) pro pediatrické dávkování

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

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{výška (cm)} \times \text{těžes hmotnost (kg)}}{3600}}$$

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:
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{nárazová dávka}$
Maximální nárazová dávka první den nesmí přesáhnout 70 mg bez ohledu na to, jaká dávka byla pro pacienta vypočítána.
2. Injekční lahvičku přípravku Caspofungin Accord 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 Caspofungin Accord asepticky přeneste do i.v. vaku (nebo láhve) obsahujícího 250 ml injekčního 0,9%, 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného nebo Ringerova laktátového roztoku na infuzi. Alternativně lze objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku Caspofungin Accord přidat do sníženého objemu 0,9%, 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na infuzi nebo Ringerova laktátového roztoku na infuzi 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 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 (m²) X 50 mg/m² = denní udržovací dávka
Denní udržovací dávka nesmí přesáhnout 70 mg bez ohledu na to, jaká dávka byla pro pacienta vypočítána.
2. Injekční lahvičku přípravku Caspofungin Accord 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 Caspofungin Accord asepticky přeneste do i.v. vaku (nebo láhve) obsahujícího 250 ml 0,9%; 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na infuzi nebo Ringerova laktátového roztoku na infuzi. Alternativně lze objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku Caspofungin Accord přidat do sníženého objemu 0,9%; 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na infuzi nebo Ringerova laktátového roztoku na infuzi 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. Roztok nepoužívejte, pokud je zakalen nebo došlo ke vzniku sraženiny.
- c. Přípravek Caspofungin Accord je formulován tak, aby poskytoval plnou dávku uvedenou na štítku injekční lahvičky (50 mg), pokud se z injekční lahvičky odebere 10 ml.

NÁVOD K POUŽITÍ U PEDIATRICKÝCH PACIENTŮ (Caspofungin Accord 70 mg)

Výpočet plochy povrchu těla (BSA) pro pediatrické dávkování

Před přípravou infuze vypočítejte plochu povrchu těla pacienta za pomoci následujícího vzorce (Mostellerův 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:
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{nárazová dávka}$
Maximální nárazová dávka první den nesmí přesáhnout 70 mg bez ohledu na to, jaká dávka byla pro pacienta vypočítána.
2. Injekční lahvičku přípravku Caspofungin Accord 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 Caspofungin Accord asepticky přeneste do i.v. vaku (nebo láhve) obsahujícího 250 ml 0,9%; 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na infuzi nebo Ringerova laktátového roztoku na infuzi. Alternativně lze objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku Caspofungin Accord přidat do sníženého objemu 0,9%; 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na infuzi nebo Ringerova laktátového roztoku na infuzi 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:
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{denní udržovací dávka}$
Denní udržovací dávka nesmí přesáhnout 70 mg bez ohledu na to, jaká dávka byla pro pacienta vypočítána.
2. Injekční lahvičku přípravku Caspofungin Accord 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 Caspofungin Accord asepticky přeneste do i.v. vaku (nebo láhve) obsahujícího 250 ml 0,9%; 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na infuzi nebo Ringerova laktátového roztoku na infuzi. Alternativně lze objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku Caspofungin Accord přidat do sníženého objemu 0,9%; 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na infuzi nebo Ringerova laktátového roztoku na infuzi 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. Roztok nepoužívejte, pokud je zakalen nebo došlo ke vzniku sraženiny.
- c. Přípravek Caspofungin Accord 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Caspofungin Accord 50 mg: EU/1/15/1081/001
Caspofungin Accord 70 mg: EU/1/15/1081/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11 únor 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. 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. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF
Velká Británie

Xellia Pharmaceuticals ApS
Dalslandsgade 11, København S,
2300, Dánsko

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

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti 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 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).

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

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

Caspofungin Accord 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
caspofunginum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje caspofunginum 50 mg (jako caspofungini diacetat).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, mannitol, kyselina jantarová a hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
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
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1081/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Caspofungin Accord 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
caspofunginum
i.v. podání

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Léčivý přípravek již není registrován

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

Caspofungin Accord 70 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
caspofunginum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje caspofunginum 70 mg (jako caspofungini diacetat).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharóza, mannitol, kyselina jantarová a hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
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
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1081/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Caspofungin Accord 70 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
caspofunginum
i.v.podání

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro pacienta

Caspofungin Accord 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok Caspofungin Accord 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 Caspofungin Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Caspofungin Accord podán
3. Jak se přípravek Caspofungin Accord používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Caspofungin Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Caspofungin Accord a k čemu se používá

Co je přípravek Caspofungin Accord

Přípravek Caspofungin Accord obsahuje lék zvaný kaspořungin. Ten patří do skupiny léků nazývaných antimykotika (léčiva proti plísňovým onemocněním).

K čemu se přípravek Caspofungin Accord používá

Přípravek Caspofungin Accord 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) jednobuněčné organismy nazývané *kandidy*. Tento typ infekce může postihnout osoby, kteří právě podstoupili operaci nebo osoby s oslabeným imunitním systémem. Nejčastějšími projevy tohoto typu infekce jsou horečka a zimnice, které nereagují na antibiotika.
- Plísňové infekce v nose, vedlejších nosních dutinách nebo plicích (nazývané „invazivní aspergilóza“), pokud jiné antimykotické léčby nebyly účinné nebo měly nežádoucí účinky. Tuto infekci způsobuje plíseň nazývaná *Aspergillus*. Tento typ infekce může postihnout osoby podstupující chemoterapii, osoby s transplantovaným orgánem a osoby 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 ohroženy osoby, kteří právě podstoupili operaci, nebo osoby s oslabenou imunitou.

Jak přípravek Caspofungin Accord působí

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

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

Nepoužívejte přípravek Caspofungin Accord,

- jestliže jste alergický(á) na kaspořungin 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 Caspofungin Accord podán, se poraďte 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 Caspofungin Accord podán, se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

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

Další léčivé přípravky a přípravek Caspofungin Accord

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 rostlinných přípravků. To proto, že přípravek Caspofungin Accord může mít vliv na to, jak fungují některé jiné léky. Stejně tak jiné léky mohou mít vliv na působení přípravku Caspofungin Accord.

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 Caspofungin Accord podán, se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná nebo kojíte nebo se domníváte, že můžete být těhotná, nebo pokud plánujete mít dítě, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete používat tento lék. Přípravek Caspofungin Accord nebyl zkoušen u těhotných žen. Během těhotenství se nemá používat, pokud případný léčebný zisk nepřevyší možné riziko pro nenarozené dítě.
- Ženy, jimž se podává přípravek Caspofungin Accord, nemají kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

3. Jak se přípravek Caspofungin Accord používá

Přípravek Caspofungin Accord bude vždy připravovat a podávat zdravotnický pracovník.

Přípravek Caspofungin Accord 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 Caspofungin Accord 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 Caspofungin Accord, než měla

Váš lékař každý den rozhodne, kolik přípravku Caspofungin Accord potřebujete a jak dlouho Vám bude podáván. Pokud se však obáváte, že Vám možná byla podána větší dávka přípravku Caspofungin Accord, 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 zaznamenate 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 (selhání dechových funkcí)
- 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 na zvracení 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 poruchy srážení krve, poklesu počtu 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, nervozita, nespavost
- pocit závratí, snížená vnímavost nebo citlivost (zejména v kůži), třes, ospalost, změna vnímání chutí, mravenčení nebo necitlivost
- rozmazané vidění, zvýšené slzení, otok víček, zežloutnutí očního bělma
- pocit rychlého nebo nepravidelného srdečního tepu, zrychlený tep, nepravidelný tep, abnormální srdeční rytmus, srdeční selhání
- zarudnutí, návaly horka, vysoký krevní tlak, nízký krevní tlak, zarudnutí podél žíly, která je velmi citlivá na dotek
- křeč svalstva průdušek s následným zúžením jejich průsvitu vedoucí k sípání nebo kašli, zrychlený dech, dušnost, která Vás budí ze spánku, nedostatek kyslíku v krvi, abnormální dýchací šelesty, praskavé zvuky v plicích, sípání, pocit ucpaného nosu, 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, vyklenutí břicha v důsledku hromadění tekutin v oblasti břicha
- snížený odtok žluči, zvětšení jater, zežloutnutí kůže a/nebo očního bělma, 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 horních a dolních končetinách a někdy na obličeji a na zbytku těla
- bolest zad, bolest horních a dolních končetin, bolest kostí, bolest svalů, svalová slabost;
- ztráta funkce ledvin, náhlá ztráta funkce ledvin
- bolest v místě katetru, potíže v místě injekce (zarudnutí, zduření, 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 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 Caspofungin Accord uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Jakmile se přípravek Caspofungin Accord připraví, musí se použít 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 nařazení přípravku Caspofungin Accord“).

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 Caspofungin Accord obsahuje

- Léčivou látkou je caspofunginum. Jedna injekční lahvička přípravku Caspofungin Accord obsahuje caspofunginum 50 mg nebo 70 mg (ve formě caspofungini diacetatas). Pomocnými látkami jsou sacharóza, mannitol, kyselina jantarová a hydroxid sodný (viz bod 2, Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Caspofungin Accord podán).

Jak přípravek Caspofungin Accord vypadá a co obsahuje toto balení

Caspofungin Accord prášek pro koncentrát pro infuzní roztok je sterilní, bílý až bělavý prášek. Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku s práškem.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

Výrobce

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow, Middlesex, HA1 4HF
Velká Británie

nebo

Xellia Pharmaceuticals ApS
Dalslandsgade 11, København S,
2300, Dánsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Pokyny pro rekonstituci a nařazení přípravku Caspofungin Accord:

Rekonstituce přípravku Caspofungin Accord

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

NÁVOD K POUŽITÍ U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ (Caspofungin Accord 50 mg)

Krok 1 Rekonstituce klasických injekčních lahviček

K rekonstituci prášku je nutno injekční lahvičku přenést do pokojové teploty a za aseptických podmínek přidat vodu na 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 Caspofungin Accord k infuznímu roztoku pacienta

Rozpouštědla pro konečný infuzní roztok jsou: je nutno používat injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml 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 Caspofungin Accord pro transfer do vaku nebo lahve pro intravenózní infuzi	Standardní příprava (rekonstituovaný přípravek Caspofungin Accord přidáný do 250 ml) s konečnou koncentrací	Zmenšený infuzní objem (rekonstituovaný přípravek Caspofungin Accord 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 DOSPĚLÝCH PACIENTŮ (Caspofungin Accord 70 mg)

Krok 1 Rekonstituce klasických injekčních lahviček

K rekonstituci prášku je nutno injekční lahvičku přenést do pokojové teploty a za aseptických podmínek přidat vodu na 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 Caspofungin Accord k infuznímu roztoku pacienta

Rozpouštědla pro konečný infuzní roztok jsou: injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml 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 Caspofungin Accord pro transfer do vaku nebo lahve pro intravenózní infuzi	Standardní příprava (rekonstituovaný přípravek Caspofungin Accord přidáný do 250 ml) s konečnou koncentrací	Zmenšený infuzní objem (rekonstituovaný přípravek Caspofungin Accord 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 (Caspofungin Accord 50 mg)

Výpočet plochy povrchu těla (BSA) pro pediatrické dávkování

Před přípravou infuze vypočítejte plochu povrchu těla pacienta za pomoci následujícího vzorce (Mostellerův² 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 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:
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{nárazová dávka}$

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

- Maximální nárazová dávka první den nesmí přesáhnout 70 mg bez ohledu na to, jaká dávka byla pro pacienta vypočítána.
2. Injekční lahvičku přípravku Caspofungin Accord vyjmutou z chladničky nechte ohřát na pokojovou teplotu.
 3. Asepticky přidejte 10,5 ml vody na 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 Caspofungin Accord asepticky přeneste do i.v. vaku (nebo láhve) obsahujícího 250 ml infuzního 0,9%, 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného nebo Ringerova laktátového roztoku na infuzi. Alternativně lze objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku Caspofungin Accord přidat do sníženého objemu 0,9%, 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na infuzi nebo Ringerova laktátového roztoku na infuzi 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 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 Caspofungin Accord vyjmutou z chladničky nechte ohřát na pokojovou teplotu.
3. Asepticky přidejte 10,5 ml vody na 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 Caspofungin Accord asepticky přeneste do i.v. vaku (nebo láhve) obsahujícího 250 ml 0,9%, 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na infuzi nebo Ringerova laktátového roztoku na infuzi. Alternativně lze objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku Caspofungin Accord přidat do sníženého objemu 0,9%, 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na infuzi nebo Ringerova laktátového roztoku na infuzi 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. Roztok nepoužívejte, pokud je zakalen nebo došlo ke vzniku sraženiny.
- c. Přípravek Caspofungin Accord je formulován tak, aby poskytoval plnou dávku uvedenou na štítku injekční lahvičky (50 mg), pokud se z injekční lahvičky odebere 10 ml.

NÁVOD K POUŽITÍ U PEDIATRICKÝCH PACIENTŮ (Caspofungin Accord 70 mg)

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:
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{nárazová dávka}$
Maximální nárazová dávka první den nesmí přesáhnout 70 mg bez ohledu na to, jaká dávka byla pro pacienta vypočítána.
2. Injekční lahvičku přípravku Caspofungin Accord vyjmutou z chladničky nechte ohřát na pokojovou teplotu.
3. Asepticky přidejte 10,5 ml vody na 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 Caspofungin Accord asepticky přeneste do i.v. vaku (nebo láhve) obsahujícího 250 ml 0,9%, 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na infuzi nebo Ringerova laktátového roztoku na infuzi. Alternativně lze objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku Caspofungin Accord přidat do sníženého objemu 0,9%; 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na infuzi nebo Ringerova laktátového roztoku na infuzi 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:
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{denní udržovací dávka}$
Denní udržovací dávka nesmí přesáhnout 70 mg bez ohledu na to, jaká dávka byla pro pacienta vypočítána.
2. Injekční lahvičku přípravku Caspofungin Accord vyjmutou z chladničky nechte ohřát na pokojovou teplotu.
3. Asepticky přidejte 10,5 ml vody na 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 Caspofungin Accord asepticky přeneste do i.v. vaku (nebo láhve) obsahujícího 250 ml 0,9%; 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na infuzi nebo Ringerova laktátového roztoku na infuzi. Alternativně lze objem (ml)^c rekonstituovaného přípravku Caspofungin Accord přidat do sníženého objemu 0,9%; 0,45% nebo 0,225% roztoku chloridu sodného na infuzi nebo Ringerova laktátového roztoku na infuzi 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.

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

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 Caspofungin Accord je formulován tak, aby poskytoval plnou dávku uvedenou na štítku injekční lahvičky (70 mg), pokud se z injekční lahvičky odebere 10 ml.

Léčivý přípravek již není registrován