

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CANCIDAS 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
CANCIDAS 70 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

CANCIDAS 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Egy injekciós üveg 50 mg kaszpopungint tartalmaz (acetát formájában).

CANCIDAS 70 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Egy injekciós üveg 70 mg kaszpopungint tartalmaz (acetát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.
Feloldás előtt a por fehér, csaknem fehér, tömörített por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

- Invasiv candidiasis kezelése felnőtt vagy gyermekgyógyászati betegeknél.
- Invasiv aspergillosis kezelése amfotericin B-re, amfotericin B lipidformulációira és/vagy itrakonazolra nem reagáló vagy intoleráns felnőtt, illetve gyermekgyógyászati betegeknél. A „nem reagáló” beteg az, akinél legalább 7 napos, hatékony terápiás dózissal történő korábbi gombaellenes kezelés után a fertőzés súlyosbodott vagy nem következett be javulás.
- Feltételezett gombás fertőzések (pl. Candida vagy Aspergillus) empirikus kezelése lázas, neutropeniás felnőtt vagy gyermekgyógyászati betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kaszpopungin-kezelést az invazív gombás fertőzések kezelésében járatos orvosnak kell megkezdenie.

Adagolás

Felnőtt betegek

Az 1. napon egyetlen 70 mg-os telítő dózist kell adni, majd ezt követően naponta 50 mg-ot. 80 ttkg-nál nagyobb testsúlyú betegek esetében a kezdeti 70 mg-os telítő dózis után naponta 70 mg kaszpopungin adása javasolt (lásd 5.2 pont). Nincs szükség dózismódosításra a nem vagy rossz függvényében (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők (12 hónapos – 17 éves betegek)

Gyermekeknél és serdülőknél (12 hónaptól 17 éves korig) az adagolást a beteg testfelszínének területe alapján kell megállapítani (lásd a gyermekekre vonatkozó használati utasításban található Mosteller¹ képletet). Az összes javallat esetében (a tényleges 70 mg-os adagot nem meghaladó) egyszeri, 70 mg/m² telítő dózist kell alkalmazni az 1. napon, majd ezt követően (a tényleges, napi 70 mg-os adagot nem meghaladó) napi 50 mg/m² adagot. Amennyiben az 50 mg/m² napi adag jól

¹ Mosteller RD: a testfelszín területének egyszerűsített kiszámítása. *N Engl J Med* 1987. okt. 22;317(17):1098 (levél)

tolerált, de nem vált ki megfelelő klinikai választ, a napi adag (a tényleges, napi 70 mg-os adagot nem meghaladó) napi 70 mg/m²-re emelhető.

A kaszpfungin biztonságosságát és hatásosságát újszülöttekkel és 12 hónapos kor alatti csecsemőkkel végzett klinikai vizsgálatok során nem vizsgálták kielégítő mértékben. E korcsoport kezelése során óvatosan kell eljárni. Korlátozott adatok arra utalnak, hogy napi 25 mg/m² kaszpfunginnal lehet számolni újszülöttek és csecsemők (3 hónaposnál fiatalabb kor) esetén, illetve napi 50 mg/m²-rel kisgyermek (3-11 hónapos kor) esetén (lásd 5.2 pont).

A kezelés időtartama

Az empirikus terápia időtartamát a beteg klinikai válasza alapján kell meghatározni. A kezelést a neutropenia megszűnése (ANSZ $\geq$ 500) után legfeljebb 72 órán át folytatni kell. Azon betegek esetében, akiknél gombás fertőzést találtak, a kezelést legalább 14 napon keresztül kell végezni, és a kezelést mind a neutropenia mind pedig a klinikai tünetek megszűnését követően még 7 napig folytatni kell.

Invasív candidiasisban a kezelés időtartamát a beteg klinikai állapota, valamint a mikrobiológiai válasz alapján kell meghatározni. Az invazív candidiasis jeleinek és tüneteinek javulását követően, valamint miután a tenyésztés eredménye negatívvá vált, megfontolandó a per os gombaellenes terápiára történő áttérés. Általánosságban az antifungális kezelést az utolsó pozitív tenyésztési eredményt követően még legalább 14 napon át folytatni kell.

Invasív aspergillosisban a kezelés időtartamát minden esetben külön kell meghatározni a beteg alapbetegségének súlyossága, az immunszuppresszióból való felgyógyulás és a klinikai válasz alapján. Általában a kezelést a tünetek megszűnése után még legalább 7 napon át folytatni kell.

A 4 hetesnél hosszabb időtartamú kezelés biztonságosságát illetően korlátozott információ áll rendelkezésre. A rendelkezésre álló adatok azonban arra utalnak, hogy a kaszpfungin hosszabb időtartamú kezelés (felnőtt betegeknél legfeljebb 162 nap, gyermekeknél legfeljebb 87 nap) során is jól tolerálható marad.

Különleges betegcsoportok

Időskorú betegek

Idős (65 éves vagy idősebb) betegekben a görbe alatti terület (AUC) körülbelül 30%-kal nő. Ennek ellenére nincs szükség az adagolás szisztematikus módosítására. 65 éves és annál idősebb betegek esetében csak korlátozott kezelési tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 5.2 pont).

Veseelégtelenség

Veseelégtelenség alapján nincs szükség az adagolás módosítására (lásd 5.2 pont).

Májelégtelenség

Enyhe májelégtelenségben (Child-Pugh pontszám: 5-6) szenvedő felnőtt betegek esetén nincs szükség az adagolás módosítására. Középsúlyos májelégtelenségben (Child-Pugh pontszám: 7-9) szenvedő felnőtt betegeknek napi 35 mg kaszpfungin adása javasolt a farmakokinetikai adatok alapján. A kezdeti 70 mg-os telítő dózist az 1. napon be kell adni. Súlyos májelégtelenségben (Child-Pugh pontszám: 9 felett) szenvedő felnőtt betegeknek és bármilyen fokú májelégtelenségben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknek a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban nincs klinikai tapasztalat (lásd 4.4 pont).

Együttes alkalmazás metabolikus enzimek induktoraival

Korlátozott számú adat arra utal, hogy a 70 mg-os telítő dózis után a kaszpfungin napi dózisének 70 mg-ra emelését meg kell fontolni, ha a kaszpfungint felnőtt betegeknek metabolikus enzimek bizonyos induktoraival együtt alkalmazzák (lásd 4.5 pont). Kaszpfungin és ugyanezen metabolikus enzimek gyermekgyógyászati betegeknek (12 hónaptól 17 éves korig) történő együttes alkalmazásakor (lásd 4.5 pont) naponta 70 mg/m² (a tényleges 70 mg napi adagot nem meghaladó) kaszpfungin adaggal kell számolni.

Az alkalmazás módja

A por feloldását és hígítását követően az oldatot körülbelül 1 órán át tartó lassú intravénás infúzió formájában kell beadni. A feloldásra vonatkozó útmutatást lásd a 6.6 pontban.

Kereskedelmi forgalomban 70 mg-os, valamint 50 mg-os kiszerelés is hozzáférhető.

A kaszpfungin naponta egyszer, infúzió formájában adandó be.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A kaszpfungin adása során fellépő anaphylaxiát jelentettek. Ha ez bekövetkezik, a kaszpfungin alkalmazását fel kell függeszteni, és el kell kezdeni a megfelelő kezelést. Feltehetőleg hisztamin-mediált tüneteket – köztük bőrkkiütést, arcduzzanatot, angio-oedemát, pruritust, melegségérzést vagy bronchospasmust – is jelentettek, melyek a kaszpfungin-kezelés felfüggesztését és/vagy a megfelelő kezelés elkezdését tehetik szükségessé.

Korlátozott adatok arra utalnak, hogy a kevésbé gyakran előforduló, nem-*Candida* élesztőgombákra, valamint nem-*Aspergillus* penészgombákra nem terjed ki a kaszpfungin védelme. A kaszpfungin hatásossága ezen gomba-patogének ellen még nem megállapított.

A kaszpfungin ciklosporinnal való együttadását egészséges felnőtt önkéntesek, illetve felnőtt betegek bevonásával vizsgálták. Néhány egészséges felnőtt önkéntesnél, akik a kaszpfunginnal együtt két 3 mg/ttkg-os dózisban ciklosporint kaptak, az alanin-transzamináz (ALAT/SGPT) és az aszpartát-transzamináz (ASAT/SGOT) szint átmenetileg a normális érték felső határának háromszorosára vagy kevesebb, mint háromszorosára emelkedett; a kezelés abbahagyását követően az érték a normális szintre csökkent. Egy 40 beteg bevonásával végzett retrospektív vizsgálat során, melyben a kaszpfungin és a ciklosporin forgalomba hozatalát követő alkalmazását vizsgálták 1-290 napon keresztül (közéérték: 17,5 nap), nem észleltek súlyos hepaticus mellékhatást. Ezt azt sugallja, hogy a kaszpfungin adható ciklosporinnal kezelt betegeknek, amennyiben a várható előny meghaladja a potenciális kockázatot. A kaszpfungin és ciklosporin egyidejű alkalmazásakor fontolóra kell venni a májenzimek szoros ellenőrzését.

Enyhe, ill. közép súlyos májkárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél az AUC 20%-kal, illetve 75%-kal megnő. Közép súlyos májkárosodásban szenvedő felnőtteknél a napi dózis 35 mg-ra történő csökkentése javasolt. Súlyos májkárosodásban szenvedő felnőttekre vagy bármilyen fokú májkárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegekre vonatkozóan nincs klinikai tapasztalat. Ilyen esetben az expozíció várhatóan nagyobb, mint közép súlyos májkárosodás esetén, ezért a kaszpfungint ilyen esetekben óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 és 5.2 pontok).

A májfunkciós vizsgálatok laboratóriumi eredményeinek eltéréseit figyelték meg kaszpfunginnal kezelt egészséges önkénteseknél, felnőtt és gyermekkorú betegeknél. Néhány felnőtt és gyermekkorú betegnél, akiknél súlyos alapbetegség is fennállt, és a kaszpfunginnal egyidejűleg több gyógyszert is kaptak, klinikailag jelentős májműködési zavar, hepatitis és májelégtelenség eseteit jelentették. A kaszpfunginnal való okozati összefüggést nem igazoltak. Azoknál a betegeknél, akiknél a kaszpfungin-kezelés alatt eltérés jelentkezik a májfunkciós vizsgálatok eredményeiben, ellenőrizni kell a májfunkció romlására utaló leleteket, és a kaszpfungin-kezelés folytatásának előny/kockázat arányát újra értékelni kell.

Alkalmazás vesepótló terápia (renal replacement therapy, RRT) során

Azoknál a betegeknél, akik folyamatos RRT alatt kaszpfungint kapnak, a poliakril-nitril alapú membránok alkalmazása (pl. hemofiltráció vagy hemodiafiltráció során) a gyógyszer adszorpcióját eredményezheti, ami csökkentheti a kaszpfungin hatásosságát. A dózis növelése nem feltétlenül

akadályozza meg ezt a hatást, ezért alternatív extracorporalis membrán vagy más gombaellenes szer alkalmazása javasolt. A kezelés sikertelenségének kockázata a fertőzés súlyosbodásához vagy akár halálhoz vezethet.

A kaszpfungin forgalomba hozatalát követően Stevens–Johnson szindróma (SJS) és toxicus epidermalis necrolysis (TEN) eseteket jelentettek. Elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akiknek a kórtörténetében allergiás bőrreakció szerepel (lásd 4.8 pont).

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

In vitro vizsgálatok szerint a kaszpfungin a citokróm P450 (CYP) rendszer egyetlen enzimét sem gátolja. Klinikai vizsgálatokban a kaszpfungin nem indukálta más anyagok CYP3A4 metabolizmusát. A kaszpfungin nem szubsztrátja a P-glikoproteinek és gyenge szubsztrátja a citokróm P450 enzimeknek. Farmakológiai és klinikai vizsgálatokban azonban kimutatták, hogy a kaszpfungin kölcsönhatásba lép más gyógyszerekkel (lásd alább).

Egészséges felnőtt önkéntesek bevonásával végzett két klinikai vizsgálatban a ciklosporin A (egy 4 mg/ttkg-os dózis vagy két 3 mg/ttkg-os dózis 12 órás időközzel adva) mintegy 35%-kal növelte a kaszpfungin AUC-jét. Ezek az AUC-növekedések valószínűleg annak tulajdoníthatók, hogy a máj csökkent mértékben veszi fel a kaszpfungint. A kaszpfungin a ciklosporin plazmaszintjeinek emelkedését nem eredményezte. A CANCIDAS és a ciklosporin együttadása esetén átmenetileg emelkedett a máj ALAT/SGPT és ASAT/SGOT a normális értéktartomány felső határának háromszorosánál kisebb vagy azzal egyenlő szintre; ezek a megemelkedett értékek a gyógyszerek elhagyása után visszatértek a normális szintre. Egy 40 beteg bevonásával végzett retrospektív vizsgálat során, melyben a kaszpfungin és a ciklosporin forgalomba hozatalát követő alkalmazását vizsgálták 1-290 napon keresztül (középérték: 17,5 nap), nem észleltek súlyos hepaticus mellékhatást (lásd 4.4 pont). A két gyógyszer együttadásakor fontolóra kell venni a májenzimek szoros monitorozását.

A kaszpfungin egészséges felnőtt önkénteseknél 26%-kal csökkentette a takrolimusz platókoncentrációját. A két gyógyszert együtt kapó betegek esetében kötelező a takrolimusz vérszintjeinek rutin ellenőrzése és adagolásának megfelelő korrekciója.

Egészséges felnőtt önkéntesek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok alapján a kaszpfungin farmakokinetikáját az itraconazol, az amfotericin B, a mikofenolát, a nelfinavir, illetve a takrolimusz nem befolyásolja klinikailag jelentős mértékben. A kaszpfungin nem befolyásolta az amfotericin B, az itraconazol, a rifampicin és a mikofenolát-mofetil farmakokinetikáját. Noha a biztonságossági adatok korlátozottak, úgy tűnik, hogy a kaszpfungin amfotericin B-vel, itraconazzal, nelfinavirrel és mikofenolát-mofetillel való együttadásakor nincs szükség különleges óvintézkedésekre.

A rifampicin az együttadás első napján 60%-kal növelte a kaszpfungin AUC-jét és 170%-kal növelte annak platókoncentrációját a két gyógyszer egészséges felnőtt önkénteseknek történő adásának együttes megkezdése esetén. Ismételt adagolás esetén a kaszpfungin platósintjei fokozatosan csökkentek. Kétheti adagolás után a rifampicin csak korlátozott hatást gyakorolt a kaszpfungin AUC-jére, de a kaszpfungin platókoncentrációi az ilyen felnőtt betegekben 30%-kal alacsonyabbak voltak, mint azokban, akik a kaszpfungint önmagában kapták. A kölcsönhatás lehetséges mechanizmusa a transzportfehérjék kezdeti gátlása, majd azt követő indukciója. Hasonló hatás várható a metabolikus enzimeket indukáló egyéb gyógyszerek esetében is. A populációs farmakokinetikai vizsgálatokból származó korlátozott mennyiségű adat azt jelzi, hogy a kaszpfunginnak az efavirenz, nevirapin, rifampicin, dexametazon, fenitoin vagy karbamazepin induktorokkal való együttadása a kaszpfungin AUC-jének csökkenését eredményezheti. Metabolikus enzimek induktoraival való együttadás esetén felnőtt betegeknél fontolóra kell venni a kaszpfungin napi adagjának 70 mg-ra való emelését a 70 mg-os telítő dózist követően (lásd 4.2 pont).

A fent ismertetett, felnőtteken végzett gyógyszer-interakciós vizsgálatok mindegyikét napi 50 vagy 70 mg-os kaszpfungin dózissal végezték. A kaszpfungin más gyógyszerekkel való kölcsönhatását magasabb dózisok esetén formálisan nem vizsgálták.

Gyermekgyógyászati betegeknél a farmakokinetikai adatok regressziós analízisének eredményei azt sugallják, hogy dexametazon és kaszpfungin együttes alkalmazása a kaszpfungin platókoncentrációinak klinikailag jelentős csökkenését eredményezheti. Ez az eredmény azt jelezheti, hogy gyermekgyógyászati betegeknél induktorok alkalmazása mellett a felnőtteknél megfigyelthez hasonló csökkenés lép fel. Kaszpfungin együttes alkalmazásakor gyógyszer-clearance induktorokkal, például rifampicinnel, efavirenzzel, nevirapinnal, fenitoinnal, dexametazonnal vagy karbamazepinnel gyermekgyógyászati betegeknél (12 hónaptól 17 éves korig), napi 70 mg/m² (a tényleges napi 70 mg-os adagot nem meghaladó) kaszpfungin-adaggal kell számolni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A kaszpfungin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. A kaszpfungin alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha az kifejezetten szükséges. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Állatokban végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy a kaszpfungin áthatol a placentán.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a kaszpfungin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás/toxikológiai adatok a kaszpfungin kiválasztódását igazolták az anyatejbe. A kaszpfungin-kezelésben részesülő nők nem szoptathatnak.

Termékenység

A kaszpfungin vonatkozásában hím és nőstény patkányokon végzett vizsgálatokban nem mutatkozott a termékenységre gyakorolt hatás (lásd 5.3 pont). A kaszpfungin termékenységre gyakorolt hatásának felmérésével kapcsolatban nem áll rendelkezésre klinikai adat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Túlérzékenységi reakciókat (anaphylaxiát és feltehetőleg hisztamin-mediált mellékhatásokat) jelentettek (lásd 4.4 pont).

Invasív aspergillosisban szenvedő betegeknél ezen kívül pulmonalis oedemát, felnőttkori respirációs distressz szindrómát (ARDS), valamint radiográfiás beszűrődéseket is jelentettek.

Felnőtt betegek

Klinikai vizsgálatok során 1865 felnőtt betegnek adtak egyszeri vagy ismételt dózisú kaszpfungint: 564 lázas neutropeniában (empirikus terápiás vizsgálat), 382 invazív candidiasisban, 228 invazív aspergillosisban, 297 helyi *Candida*-fertőzésben szenvedő betegnek, valamint 394, I. fázisú vizsgálatokba bevont személynek. Az empirikus terápiás vizsgálatban a betegek malignus megbetegedés miatt kemoterápiában részesültek, vagy vérképző őssejt-transzplantáción (köztük 39 allogén transzplantáció) estek át. Ezekben, a dokumentált *Candida*-fertőzésben szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatokban az invazív *Candida*-fertőzésben szenvedő betegek többségénél egyéb súlyos betegségek (pl. hematológiai vagy egyéb malignus megbetegedés, a közelmúltban végzett nagyobb műtét, HIV) is fennálltak, melyek több gyógyszer egyidejű adását tették szükségessé. A nem-összehasonlítható *Aspergillosis*-vizsgálatba bevont betegeknél gyakori volt a több gyógyszer egyidejű alkalmazását igénylő, súlyos, prediszponáló állapotok (pl. csontvelő- vagy perifériás őssejt-transzplantáció, hematológiai malignus megbetegedés, szolid daganat vagy szervtranszplantáció) megléte.

Az összes betegpopuláció esetében gyakran jelentett, a beadást követő helyi reakció volt a phlebitis. Egyéb helyi reakciók voltak: erythema, fájdalom/nyomásérzékenység, viszketés, váladékkozás és égő érzés.

A kaszpfunginnal kezelt felnőtteknél jelentett klinikai és laboratóriumi rendellenességek (összesen 1780) általában enyhék voltak, és csak ritkán tették szükségessé a kezelés megszakítását.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi mellékhatásokat jelentették a klinikai vizsgálatokban és/vagy a forgalomba hozatalt követően:

<i>Szervrendszer</i>	<i>Gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)</i>	<i>Nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)</i>	<i>Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)</i>
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	csökkent hemoglobinszint, csökkent hematokrit, csökkent fehérvérsejtszám	anaemia, thrombocytopenia, coagulopathia, leukopenia, emelkedett eosinophilszám, csökkent thrombocytaszám, emelkedett thrombocytaszám, csökkent lymphocytaszám, emelkedett fehérvérsejtszám, csökkent neutrophilszám	
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	hypokalaemia	foliadék-túlterhelés, hypomagnesaemia, anorexia, az elektrolit-háztartás zavara, hyperglykaemia, hypocalcaemia, metabolikus acidosis	
<i>Pszichiátriai kórképek</i>		szorongás, dezorientáció, insomnia	
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	fejfájás	szédülés, dysgeusia, paraesthesia, álmoság, tremor, hypaesthesia	
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>		ocularis icterus, homályos látás, szemhéj-oedema, fokozott könnyképződés	

<i>Szervrendszer</i>	<i>Gyakori (≥1/100 - <1/10)</i>	<i>Nem gyakori (≥1/1000 - <1/100)</i>	<i>Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)</i>
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>		palpitatio, tachycardia, arrhythmia, pitvarfibrilláció, pangásos szívelégtelenség	
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	phlebitis	thrombophlebitis, kipurulás, hőhullámok, hypertensio, hypotensio	
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	dyspnoe	orrdugulás, pharyngolaryngealis fájdalom, tachypnoe, bronchospasmus, köhögés, paroxysmalis nocturnalis dyspnoe, hypoxia, crepitatio, sípoló légzés	
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	hányinger, hasmenés, hányás	hasi fájdalom, a has felső részén jelentkező fájdalom, szájszárazság, dyspepsia, hasi diszkomfort, a has felpuffadása, ascites, constipatio, dysphagia, flatulentia	
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	megemelkedett májenzimértékek (alanin-amino- transzferáz, aszpartát-amino- transzferáz, alkalikus-foszfátáz, direkt bilirubin és összbilirubin vérszint)	cholestasis, hepatomegalia, hyperbilirubinaemia, sárgaság, májműködési zavar, hepatotoxicitás, májbetegség, emelkedett gamma-glutamiltranszferáz-szint	
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	kiütés, pruritus, erythema, hyperhidrosis	erythema multiforme, macularis kiütés, maculo-papularis kiütés, viszkető kiütés, urticaria, allergiás dermatitis, generalizált pruritus, erythematosus kiütés, generalizált kiütés, morbilliform kiütés, bőrlesio	toxicus epidermalis necrosis és Stevens– Johnson szindróma (lásd 4.4 pont)
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	arthralgia	hátfájás, végtagfájdalom, csontfájdalom, izomgyengeség, myalgia	
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>		veseelégtelenség, akut veseelégtelenség	

<i>Szervrendszer</i>	<i>Gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)</i>	<i>Nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)</i>	<i>Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)</i>
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	láz, hidegrázás, viszketés az infúzió beadásának helyén	fájdalom, fájdalom a kanül helyén, fáradtság, hidegérzés, forróság érzése, erythema az infúzió beadásának helyén, induratio az infúzió beadásának helyén, fájdalom az infúzió beadásának helyén, duzzanat az infúzió beadásának helyén, phlebitis az injekció beadásának helyén, peripherias oedema, érzékenység, mellkasi dyscomfort, mellkasi fájdalom, facialis oedema, testhőmérséklet-változás érzése, induratio, extravasatio az infúzió beadásának helyén, irritáció az infúzió beadásának helyén, phlebitis az infúzió beadásának helyén, kiütés az infúzió beadásának helyén, urticaria az infúzió beadásának helyén, erythema az injekció helyén, oedema az injekció helyén, fájdalom az injekció helyén, duzzanat az injekció helyén, rossz közérzet, oedema	
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	csökkent káliumszint a vérben, csökkent albuminszint a vérben	kreatininszint-emelkedés a vérben, vörösvértestek megjelenése a vizeletben, csökkent összfehérjeszint, fehérje jelenléte a vizeletben, a protrombinidő megnyúlása, a protrombinidő csökkenése, csökkent nátriumszint a vérben, emelkedett nátriumszint a vérben, csökkent kalciumszint a vérben, emelkedett kalciumszint a vérben, csökkent kloridszint a vérben, emelkedett vércukorszint, csökkent magnéziumszint a vérben, csökkent foszforszint a vérben, emelkedett foszforszint a vérben, emelkedett karbamidszint a vérben, az aktivált parciális tromboplasztinidő megnyúlása, csökkent bikarbonátszint a vérben, emelkedett kloridszint a vérben, emelkedett káliumszint a vérben, emelkedett vérnyomás, csökkent húgysavszint a vérben, vér jelenléte a vizeletben, kóros légzési hangok, csökkent szén-dioxid szint, emelkedett immunszuppresszáns gyógyszorszint, emelkedett INR, a vizelet elszíneződése, emelkedett fehérvérsejtszám a vizeletben és emelkedett vizelet pH	

A kaszpfungin napi 150 mg-os adagját (legfeljebb 51 napig) szintén vizsgálták 100 felnőtt betegnél (lásd 5.1 pont). A vizsgálat során a napi 50 mg kaszpfungin (az 1. napon alkalmazott 70 mg telítő dózist követő) alkalmazását vetették össze a napi 150 mg kaszpfungin alkalmazásával, invazív candidiasis kezelésében. Ebben a betegcsoportban, a magasabb adag kaszpfungin biztonságossága általánosságban hasonlónak tűnt a napi 50 mg kaszpfungin-adagot kapó betegeknek megfigyelthez. Azon betegek aránya, akiknél súlyos, gyógyszerrel összefüggő mellékhatás jelentkezett, vagy akiknél a gyógyszerrel összefüggő mellékhatás miatt fel kellett függeszteni a kaszpfungin-terápiát, hasonló volt a két csoportban.

Gyermekek és serdülők

171 gyermekgyógyászati betegen végzett 5 klinikai vizsgálatból származó adatok arra utalnak, hogy a klinikai mellékhatások összesített előfordulási aránya (26,3%; 95% CI -19,9, 33,6) nem rosszabb, mint a kaszpfunginnal kezelt felnőttek körében jelentetteké (43,1%; 95% CI -40,0, 46,2). A gyermekpopuláció betegeinél azonban a felnőtt betegekkel összehasonlítva valószínűleg más a mellékhatás-profil. A kaszpfunginnal kezelt gyermekpopulációban a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatosan leggyakrabban jelentett klinikai mellékhatások a láz (11,7%), kiütések (4,7%) és a fejfájás (2,9%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi mellékhatásokat jelentették:

<i>Szervrendszer</i>	<i>Nagyon gyakori (≥1/10)</i>	<i>Gyakori (≥1/100 - <1/10)</i>
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>		az eosinophil sejtek számának növekedése
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>		fejfájás
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>		tachycardia
<i>Érbetegségek és tünetek</i>		kipirulás, hypotonia
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>		emelkedett májenzim-szintek (ASAT/SGOT, ALAT/SGPT)
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		kiütés, pruritus
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	láz	hidegrázás, fájdalom a katéter helyén
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>		csökkent káliumszint, hypomagnesiaemia, emelkedett glükózszt, csökkent foszforszt és emelkedett foszforszt

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Legfeljebb 400 mg kaszpfungin 1 nap alatt történő, nem szándékos beadását jelentették; ezekben az esetekben nem figyeltek meg klinikailag jelentős mellékhatásokat. A kaszpfungin nem dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás gombaellenes szerek, ATC kód: J02AX04

Hatásmechanizmus

A kaszpfungin-acetát egy félszintetikus lipopeptid (echinocandin) vegyület, melyet a *Glarea lozoyensis* egy fermentációs termékéből szintetizálnak. A kaszpfungin-acetát gátolja a béta (1,3)-D-glikán szintézisét, ami számos fonalas gomba és élesztőgomba sejtfalának nélkülözhetetlen alkotója. A béta (1,3)-D-glikán emlősök sejtjeiben nem fordul elő.

A kaszpfungin fungicid aktivitását *Candida* élesztőgombák esetében kimutatták. *In vitro* és *in vivo* vizsgálatok eredményei szerint az *Aspergillus* kaszpfungin hatásának való kitételekor feloldódnak és elpusztulnak a gombafonalak csúcsi végei és elágazódási pontjai, ahol a sejtnövekedés és sejtosztódás zajlik.

Farmakodinámiás hatások

A kaszpfungin *in vitro* aktivitással rendelkezik az *Aspergillus* fajok (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52]) és *Aspergillus candidus* [N = 3] ellen. Emellett a kaszpfungin *in vitro* hatása a *Candida* fajok (*Candida albicans* [N = 1032], *Candida dubliniensis* [N = 100], *Candida glabrata* [N = 151], *Candida guilliermondii* [N = 67], *Candida kefyr* [N = 62], *Candida krusei* [N = 147], *Candida lipolytica* [N = 20], *Candida lusitanae* [N = 80], *Candida parapsilosis* [N = 215], *Candida rugosa* [N = 1] és *Candida tropicalis* [N = 258]) ellen is, beleértve azokat az izolátumokat is, melyek több rezisztencia-transzport mutációval rendelkeznek, valamint azokat, amelyek szerzett vagy eredendő rezisztenciával rendelkeznek a flukonazollal, az amfotericin B-vel és az 5-flucitozinnal szemben. Az érzékenységi vizsgálatokat az előzőleg Klinikai Laboratóriumi Szabványok Nemzeti Bizottságaként (National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS) ismert Klinikai és Laboratóriumi Szabványok Intézete (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) M38-A2 módszerének (*Aspergillus* fajok esetében) és M27-A3 módszerének (*Candida* fajok esetében) módosított változata szerint végezték el.

Érzékenységi vizsgálat határértékei

A European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) a kaszpfungin vonatkozásában megállapította az érzékenységi vizsgálatához a MIC (minimális gátló koncentráció) értelmezési kritériumait, amelyek felsorolása itt található:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

A rezisztencia mechanizmusa

A kezelés során kis számú betegben azonosítottak a kaszpfunginra kevésbé érzékeny *Candida* izolátumokat (>2 mg/l kaszpfungin MIC értékeket (4-30-szoros növekedés a MIC értékekben) jelentettek a szabványos, CLSI által jóváhagyott MIC-vizsgálati technikákat alkalmazva). Az azonosított rezisztencia mechanizmusa a FKS1 és/vagy a FKS2 (a *C. glabrata*-ra) génmutációk. Ezeket az eseteket kedvezőtlen klinikai kimenetellel hozták összefüggésbe.

Az *Aspergillus* fajok kaszpfunginnal szembeni *in vitro* rezisztenciájának kialakulását észlelték. A rendelkezésre álló korlátozott klinikai tapasztalatok szerint az invazív aspergillosisban szenvedő betegekben kaszpfungin-rezisztenciát figyeltek meg. A rezisztencia mechanizmusát nem állapították meg. Az *Aspergillus* különféle klinikai izolátumai esetében a kaszpfungin-rezisztencia incidenciája ritka. A *Candida* esetében kaszpfungin-rezisztenciát figyeltek meg, azonban ennek incidenciája fajoként vagy régióként különbözhet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Invasív candidiasis felnőtt betegeknél: A kaszpfungin és az amfotericin B invazív candidiasis kezelésében történő összehasonlítását célzó, kezdeti vizsgálatba 239 beteget vontak be. 24 beteg

neutropeniában szenvedett. A leggyakoribb diagnózis a vérúti fertőzés (candidaemia) (77%, n = 186) és a *Candida* peritonitis (8%, n = 19) volt; *Candida* endocarditisben, osteomyelitisben, vagy meningitisben szenvedő betegek nem vettek részt a vizsgálatban. A kaszpfungint a 70 mg-os telítő dózist követően napi egyszeri 50 mg-os adagban adták, míg az amfotericin B-t a nem-neutropeniás betegek napi 0,6-0,7 mg/kg, illetve a neutropeniás betegek napi 0,7-1,0 mg/kg adagban kapták. Az intravénás kezelés átlagos időtartama 11,9 nap volt (szélsőértékek: 1-28 nap). A hatást akkor ítélték kedvezőnek, ha a *Candida*-fertőzés tünetei megszűntek, és a mikrobiológiai eredmények is negatívvá váltak. Az iv. vizsgálati kezelés végén mért hatás primer hatékonysági analízisébe (MITT analízis) 224 beteget vontak be. Az invazív candidiasis kezelésében megfigyelt válaszarány hasonló volt a kaszpfungin (73% [80/109]) és az amfotericin B (62% [71/115]) esetében [12,7% különbség (95,6% CI -0,7, 26,0)]. Candidaemiában szenvedő betegeknél az iv. vizsgálati kezelés befejezését követően vizsgált hatásossági ráta a primer hatásossági analízis alapján (MITT analízis) hasonló volt a kaszpfungin (72% [66/92]) és az amfotericin B (63% [59/94]) esetében [10,0% különbség (95,0% CI -4,5, 24,5)]. Korlátozottabb mértékben állnak rendelkezésre adatok olyan betegekre vonatkozóan, akiknél a fertőzés helye nem a vér volt. Neutropeniás betegeknél a kedvező válaszok aránya a kaszpfunginnal kezelt csoportban 7/14 (50%) és az amfotericin B-vel kezelt csoportban 4/10 (40%) volt. A fenti adatokat az empirikus kezelést tanulmányozó vizsgálat eredményei támasztják alá.

Egy második vizsgálat során invazív candidiasisban szenvedő betegek vagy (az 1. napon adagolt 70 mg telítő dózist követő) napi 50 mg kaszpfungint, vagy napi 150 mg kaszpfungint kaptak (lásd 4.8 pont). Ebben a vizsgálatban (a szokásos egy óra alatt történő adagolás helyett) a kaszpfungin adagot 2 óra alatt kapták meg a betegek. A vizsgálatban nem vehettek részt olyan betegek, akiknél valószínűsíthető volt a *Candida* okozta endocarditis, meningitis vagy osteomyelitis. Mivel ez egy első vonalbeli terápiás vizsgálat volt, kizárták belőle azokat a betegeket is, akik korábban antifungális szerekkel nehezen kezelhetők voltak. A vizsgálatba bevont neutropeniás betegek száma szintén korlátozott volt (8,0%). A hatásosság másodlagos végpont volt ebben a vizsgálatban. Azok a betegek vettek részt a hatásossági analízisben, akik megfeleltek a vizsgálat beválogatási kritériumainak, és egy vagy több kaszpfungin terápiás adagban részesültek a vizsgálat során. Összességében nézve, azon résztvevők aránya, akik a kaszpfungin terápia végén kedvezően reagáltak, mindkét csoportban hasonló volt: 72% (73/102) az 50 mg, és 78% (74/95) a 150 mg kaszpfungint kapó terápiás csoportnál (különbség 6,3% [95% CI -5,9, 18,4]).

Invasív aspergillosis felnőtt betegeknél: Egy, a kaszpfungin biztonságosságának, tolerálhatóságának és hatásosságának értékelését célzó nyílt, nem összehasonlító vizsgálatba 69 felnőtt (18-80 éves) beteget vontak be. A betegek más szabványos gombaellenes kezelésre nem reagáltak (a legalább 7 napon át alkalmazott egyéb gombaellenes kezelés hatására a betegség súlyosbodott vagy a betegek állapota nem javult) (a vizsgálatba bevont betegek 84%-a) vagy azt nem tolerálták (a bevont betegek 16%-a). A legtöbb betegnél egyéb alapbetegségek álltak fenn (rosszindulatú hematológiai betegség [N = 24], allogén csontvelő-átültetés vagy őssejt-átültetés [N = 18], szervátültetés [N = 8], szolid tumor [N = 3], vagy más betegség [N = 10]). Az invazív aspergillosis diagnózisának felállítására és a kezelésre adott válasz értékelésére a Mycosisok Munkacsoport Kritériumai (Mycoses Study Group Criteria) alapján kidolgozott szigorú definíciókat használtak (a „kedvező válasz” minősítéshez a röntgenleletek, a panaszok és a tünetek klinikailag szignifikáns mértékű javulására volt szükség). A terápia átlagos időtartama 33,7 nap volt (szélsőértékek: 1-162 nap). Egy független szakértőkből álló testület megállapítása szerint a legalább egy kaszpfungin-dózist kapó betegek 41%-a (26/63) reagált kedvezően a kezelésre. A több mint 7 napos kaszpfungin-terápiában részesülő betegek 50%-ánál (26/52) mutatkozott kedvező válasz. A korábban alkalmazott kezelésekre nem reagáló, ill. azokkal szemben intoleráns betegek esetében a kedvező válasz aránya 36% (19/53), illetve 70% (7/10) volt. Noha a kezelésre nem reagálóknak minősített 5 beteg esetében a korábban alkalmazott gombaellenes gyógyszer dózisa kisebb volt az invazív aspergillosis esetében gyakran használatos adagnál, a kaszpfungin-terápia során e betegekben a kezelésre adott kedvező válasz aránya hasonlóan alakult, mint a kezelésre nem reagáló többi beteg esetében (2/5, illetve 17/48). A tüdőre lokalizálódó és a tüdőn kívüli betegségben szenvedő betegek esetében a válaszarány 47% (21/45), illetve 28% (5/18) volt. Nem tüdőbetegségben szenvedő betegek esetében a központi idegrendszer bizonyos, valószínű vagy lehetséges érintettségét mutató 8 beteg közül 2 reagált kedvezően a kezelésre.

Empirikus kezelés lázas, neutropeniás felnőtt betegekben: Egy klinikai vizsgálat során összesen 1111, perzisztáló lázban és neutropeniában szenvedő beteget vontak be és kezelték vagy egy 70 mg-os telítő dózist követően napi egyszeri 50 mg kaszpfunginnal, vagy napi 3,0 mg/kg liposzmális amfotericin B-vel. Bevonási kritérium volt a malignus megbetegedés miatt elvégzett kemoterápia vagy vérképző őssejt-transzplantáció, valamint a neutropenia jelenléte (<500 sejt/mm³ 96 órán keresztül) és a 96 órán át vagy annál tovább adott parenterális antibakteriális kezelésre nem reagáló láz ($>38,0^{\circ}\text{C}$). A betegek a neutropenia megszűnte után legfeljebb 72 órán át kapták a kezelést, maximum 28 napig. A dokumentáltan gombás fertőzésben szenvedő betegek azonban tovább is kaphatták a terápiát. Amennyiben a beteg a készítményt jól tolerálta, viszont 5 napos kezelést követően a láz perzisztált és romlott a klinikai állapot, a vizsgálati készítmény dózisát napi 70 mg kaszpfunginra (a kezelt betegek 13,3%-ánál), vagy napi 5,0 mg/kg liposzmális amfotericin B-re (a kezelt betegek 14,3%-ánál) emelhették. Az összességében kedvező hatás primer hatékonysági analizisébe (MITT-analízis) 1095 beteget vontak be; ennek során a kaszpfungin (33,9%) ugyanolyan hatékony volt, mint a liposzmális amfotericin B (33,7%) [%-os különbség: 0,2 (95,2% CI -5,6, 6,0)]. Egy összességében kedvező válasz esetén a következő 5 kritérium mindegyikének meg kellett felelni: (1) a kiinduláskor fennálló bármilyen gombás fertőzés kezelése sikeres volt (kaszpfungin: 51,9% [14/27], liposzmális amfotericin B: 25,9% [7/27]), (2) a vizsgálati készítmény adása alatt, valamint a kezelés befejezését követő 7 napon belül nem lépett fel gombás fertőzés (kaszpfungin: 94,8% [527/556], liposzmális amfotericin B: 95,5% [515/539]), (3) a beteg túlélte a vizsgálati kezelés befejezését követő 7 napot (kaszpfungin: 92,6% [515/556], liposzmális amfotericin B: 89,2% [481/539]), (4) a beteget nem kellett kivonni a vizsgálatból a gyógyszerrel összefüggő toxicitás vagy a hatás hiánya miatt (kaszpfungin: 89,7% [499/556], liposzmális amfotericin B: 85,5% [461/539]), valamint (5) a neutropenia időtartama alatt a láz megszűnt (kaszpfungin: 41,2% [229/556], liposzmális amfotericin B: 41,4% [223/539]). Az *Aspergillus*-fajok által okozott, a kiinduláskor fennálló gombás fertőzéseknél megfigyelt válszarány a kaszpfungin esetében 41,7% (5/12), a liposzmális amfotericin B esetében 8,3% (1/12) volt; ugyanez a *Candida*-fajok által okozott gombás fertőzéseknél a kaszpfungin esetében 66,7% (8/12), míg a liposzmális amfotericin B esetében 41,7% (5/12) volt. A kaszpfunginnal kezelt csoportba tartozó betegeknél felléptek az alábbi ritka élesztő- és penészgombák által okozott fertőzések: *Trichosporon*-fajok (1), *Fusarium*-fajok (1), *Mucor*-fajok (1), és *Rhizopus*-fajok (1).

Gyermekek és serdülők

A kaszpfungin biztonságosságát és hatásosságát 3 hónapos és 17 éves kor közötti gyermekgyógyászati betegekben két prospektív, multicentrikus klinikai vizsgálatban értékelték. A vizsgálatok felépítésüket, valamint a diagnosztikai kritériumokat és a hatásosság értékelésének kritériumait tekintve hasonlóak voltak a felnőtt betegeken végzett vonatkozó vizsgálatokhoz (lásd 5.1 pont).

Az első vizsgálat, melybe 82, 2 és 17 éves kor közötti beteget vontak be, egy randomizált, kettős-vak vizsgálat volt, melynek során a kaszpfungint (az 1. napon adott [és a napi 70 mg-ot nem meghaladó] 70 mg/m² telítő dózist követően naponta egyszer 50 mg/m² iv.) liposzmális amfotericin B-vel (naponta 3 mg/kg iv.) hasonlították össze 2:1 kezelési rend szerint (56 beteg kapott kaszpfungint, 26 liposzmális amfotericin B-t) perzisztáló lázban és neutropeniában szenvedő gyermekgyógyászati betegek empirikus kezelése során. A kockázati csoportok szerint kiigazított összesített siker arány a MITT-analízis eredményei alapján a következő volt: 46,6% (26/56) a kaszpfungin és 32,2% (8/25) a liposzmális amfotericin B esetében.

A második vizsgálat prospektív, nyílt címkés, nem összehasonlító vizsgálat volt, mely gyermekgyógyászati betegeknél (6 hónapos és 17 éves kor között) értékelte a kaszpfungin biztonságosságát és hatásosságát invazív candidiasisban, esophagealis candidiasisban és (mentő terápiaként) invazív aspergillosisban. Negyvenkilenc beteg vett részt és kapott (az 1. napon adott [és a napi 70 mg-ot nem meghaladó] 70 mg/m² telítő dózist követően naponta egyszer 50 mg/m² iv.) kaszpfungint, akik közül 48-at vontak be a MITT-analízisbe. Ezen betegek közül 37 szenvedett invazív candidiasisban, 10 invazív aspergillosisban és 1 betegnek volt esophagealis candidiasisa. A kaszpfunginnal végzett terápia végén az indikáció szerinti kedvező válaszok aránya az MITT-analízis alapján a következő volt: 81% (30/37) invazív candidiasisban, 50% (5/10) invazív aspergillosisban és 100% (1/1) esophagealis candidiasisban.

Egy kettős vak, randomizált (2:1), komparátor-kontrollos vizsgálatban (tenyésztéssel igazolt) invazív candidiasisban szenvedő újszülötteknél és 3 hónapnál fiatalabb csecsemőknél értékelték a kaszpfungin (2 mg/ttkg/nap intravénásan, 2 óra alatt beadva) biztonságosságát, tolerálhatóságát és hatásosságát az amfotericin B deoxikoláttal (1 mg/ttkg/nap) összehasonlítva. A vizsgálatban részt vevők alacsony száma miatt a vizsgálat idő előtt befejeződött, és csak 51 beteget randomizáltak. A gombabetegségektől mentes túlélő betegek aránya a terápiát követő 2. héten hasonló volt a kaszpfungin kezelési csoportban (71,0%) és az amfotericin B deoxikolát csoportban (68,8%). Ezen vizsgálat alapján nem adható az adagolásra vonatkozó ajánlás újszülöttek és csecsemők esetében.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Eloszlás

A kaszpfungin nagymértékben kötődik az albuminhoz. A kaszpfungin plazmában levő, nem kötött frakciója 3,5% (egészséges önkéntesekben) és 7,6% (invazív candidiasisban szenvedőknél) között változik. A kaszpfungin plazmabeli farmakokinetikájában a megoszlás játssza a legfontosabb szerepet, és e lépés határozza meg a folyamat sebességét mind az alfa-, mind a béta-diszpozíció fázisában. A szöveti szint a beadás után 1,5-2 nappal érte el a csúcst, amikor a beadott dózis 92%-a eloszlott a szövetekben. A szövetek által felvett kaszpfunginnak valószínűleg csak egy kis frakciója kerül vissza később a plazmába az anyavegyület formájában. Ezért az elimináció megoszlási egyensúly hiányában is megtörténik, és jelenleg lehetetlen pontosan megbecsülni a kaszpfungin tényleges eloszlási térfogatát.

Biotranszformáció

A kaszpfungin spontán lebomlik egy nyílt gyűrűs vegyületté. További metabolizmusa peptid-hidrolízis és N-acetileződés révén zajlik. A kaszpfungin nyílt gyűrűs vegyületté történő lebomlása során képződő két köztes termék kovalens kötésű addíciós vegyületeket hoz létre a plazmafehérjékkel, minek eredményeképpen a plazmafehérjékhez való alacsony szintű irreverzibilis kötődés jön létre.

In vitro vizsgálatok eredményei szerint a kaszpfungin nem gátolja az 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 vagy 3A4 citokróm P450 enzimeket. Klinikai vizsgálatokban a kaszpfungin nem indukálta és nem gátolta más gyógyszerek CYP3A4 metabolizmusát. A kaszpfungin nem szubsztrátja a P-glikoproteinnak, és gyenge szubsztrátja a citokróm P450 enzimeknek.

Elimináció

A kaszpfungin lassan eliminálódik a plazmából, clearance-értéke 10-12 ml/perc. A kaszpfungin plazmabeli koncentrációja egyetlen 1 órás intravénás infúziót követően polifázisos módon csökken. Közvetlenül az infúzió után egy rövid alfa-fázisra kerül sor, melyet egy béta-fázis követ 9-11 órás felezési idővel. Egy további gamma-fázis is lejátszódik, 45 órás felezési idővel. A gyógyszer plazmából való eltávolítását befolyásoló legfontosabb mechanizmus az eloszlás, nem pedig a kiürülés vagy a biotranszformáció.

A radioaktív izotóppal jelölt dózis mintegy 75%-a volt visszanyerhető 27 nap alatt: 41% a vizeletből, 34% pedig a székletből. A beadás utáni első 30 órában a kaszpfungin kiürülése vagy biotranszformációja csekély mértékű. A kiürülés lassú, és a radioaktivitás terminális felezési ideje 12-15 nap volt. A kaszpfungin kis mennyisége (a beadott dózis mintegy 1,4%-a) ürül ki változatlan formában a vizelettel.

A kaszpfungin mérsékelt nem-lineáris farmakokinetikát mutat: akkumulációja a dózis emelésével párhuzamosan fokozódik, és több dózisban történő adást követően az egyensúlyi állapot eléréséhez szükséges idő dózisfüggést mutat.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodásban és enyhe májkárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél, nőknél és idős személyeknél fokozott kaszpfungin-expozíciót állapítottak meg. A növekedés általában szerény mértékű volt, és annak mértéke nem indokolta a dózis korrekcióját. Középsúlyos májkárosodásban szenvedő vagy nagyobb testsúlyú felnőtt betegeknél a dózis korrekciójára lehet szükség (lásd lent).

Testsúly: Candidiasisban szenvedő felnőtt betegek populációs farmakokinetikai elemzése során azt találták, hogy a testsúly befolyásolja a kaszpfungin farmakokinetikáját. A plazmakoncentrációk a testsúly növekedésével párhuzamosan csökkennek. Egy 80 ttkg-os felnőtt betegben az átlagos expozíció a becslések szerint 23%-kal kisebb, mint egy 60 ttkg-os felnőtt beteg esetében (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás: Enyhe, ill közép súlyos májkárosodásban szenvedő felnőtt betegekben az AUC mintegy 20%-kal, illetve 75%-kal nő. Súlyos májkárosodásban szenvedő felnőttekre vagy bármilyen fokú májkárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegekre vonatkozóan nincs klinikai tapasztalat. Egy többadagos vizsgálatban közép súlyos májkárosodásban szenvedő felnőttek esetén a napi adag 35 mg-ra való csökkentése eredményezett hasonló AUC-t, mint amelyet a szokásos adagolásban részesülő, normális májműködésű felnőttekben kaptak (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás: Egy egyszeri 70 mg-os dózissal végzett klinikai vizsgálatban a kaszpfungin farmakokinetikája hasonló volt az enyhe vesekárosodásban szenvedő felnőtt önkéntesekben (kreatinin-clearance 50-80 ml/perc) és a kontroll személyekben. A közép súlyos (kreatinin-clearance 31-49 ml/perc), az előrehaladott (kreatinin-clearance 5-30 ml/perc) és a végstádiumú (kreatinin-clearance < 10 ml/perc és dialízisre szoruló) vesekárosodás az egy dózisban történő adást követően mérsékelten növelte a kaszpfungin plazmakoncentrációit (szélsőértékek: 30-49% az AUC-ben kifejezve). Az 50 mg kaszpfungint naponta több adagban kapó, invazív candidiasisban, oesophagus candidiasisban, vagy invazív aspergillosisban szenvedő felnőtt betegekben azonban az enyhétől az előrehaladott vesekárosodás nem gyakorolt szignifikáns hatást a kaszpfungin koncentrációjára. Vesekárosodásban nincs szükség a kaszpfungin dózisének módosítására. A kaszpfungin nem dializálható, így hemodialízist követően nincs szükség kiegészítő dózisok adására.

Nem: A kaszpfungin plazmabeli koncentrációi nőkben átlagosan 17-38%-kal voltak magasabbak, mint férfiakban.

Idősek: Idős férfiakban az AUC (28%-os) és a C_{24h} (32%-os) mérsékelt emelkedése volt megfigyelhető a fiatal férfiakhoz viszonyítva. Empirikusan kezelt, illetve invazív candidiasisban szenvedő betegek esetén az életkornak hasonlóan mérsékelt hatása volt megfigyelhető az idős betegekben a fiatalabbakhoz képest.

Rassz: A betegekre vonatkozó farmakokinetikai adatok nem jeleztek klinikailag szignifikáns mértékű különbségeket a kaszpfungin farmakokinetikájában kaukázusi, feketebőrű, hispán és mesztic emberek között.

Gyermekek és serdülők:

Azon serdülőknél (12-17 éves korig), akik napi 50 mg/m² (maximum napi 70 mg) kaszpfungint kaptak, a kaszpfungin plazma AUC_{0-24h} értéke általában összehasonlítható volt a napi 50 mg kaszpfungint kapó felnőtteknél megfigyelttel. Minden serdülő naponta 50 mg-ot meghaladó adagokat kapott, valójában pedig a 8-ból 6-an a napi 70 mg maximális adagot kapták. A kaszpfungin plazmakoncentrációi ezekben a serdülőkben csökkentek voltak a serdülőknek leggyakrabban adott, napi 70 mg-os adagot kapó felnőttekhez viszonyítva.

Azon gyermekeknél (2-11 éves korig), akik napi 50 mg/m² (maximum napi 70 mg) kaszpfungint kaptak, a kaszpfungin plazma AUC_{0-24h} értéke a többszörös adagokat követően összehasonlítható volt a napi 50 mg kaszpfungint kapó felnőtteknél megfigyelttel.

Azon kisgyermekeknél és csecsemőknél (12-23 hónapos korig), akik napi 50 mg/m² (maximum napi 70 mg) kaszpfungint kaptak, a kaszpfungin plazma AUC_{0-24h} értéke a többszörös adagokat követően összehasonlítható volt a napi 50 mg kaszpfungint kapó felnőtteknél és az 50 mg/m² napi adagot kapó idősebb gyermekeknél (2-11 éves korig) megfigyelttel.

Összességében véve, 3-10 hónapos korú betegek esetében a rendelkezésre álló farmakokinetikai, hatásossági és biztonságossági adatok korlátozottak. Egy 50 mg/m² napi adagot kapó, 10 hónapos

gyermek farmakokinetikai adatai által jelzett AUC_{0-24h} érték az 50 mg/m²-t kapó idősebb gyermekeknél és az 50 mg-ot kapó felnőtteknél megfigyelttel azonos tartományban helyezkedett el, míg egy 50 mg/m²-t kapó, 6 hónapos gyermeknél az AUC_{0-24h} érték kissé magasabb volt.

Napi 25 mg/m² (a 2,1 mg/kg átlagos napi dózisnak megfelelő) kaszpozungint kapó újszülötteknél és csecsemőknél (3 hónaposnál fiatalabb kor) a többszörös adagokat követő kaszpozungin csúcskoncentráció (C_{1h}) és kaszpozungin platókoncentráció (C_{24h}) összehasonlítható volt a napi 50 mg kaszpozungint kapó felnőtteknél megfigyelttel. Az 1. napon ezeknél az újszülötteknél és csecsemőknél a C_{1h} értéke a felnőttekével összehasonlítható volt és a C_{24h} kissé megemelkedett (36%). Mindazonáltal variabilitás mutatkozott mind a C_{1h} (a 4. napon a geometriai átlag 11,73 µg/ml volt a 2,63-22,05 µg/ml-es tartományban), mind a C_{24h} (a 4. napon a geometriai átlag 3,55 µg/ml volt a 0,13-7,17 µg/ml-es tartományban) értékekben. AUC_{0-24h} méréseket e vizsgálatban a szórványos plazma-mintavétel miatt nem végeztek. Megemlítendő, hogy a kaszpozungin hatásosságát és biztonságosságát újszülöttekkel és 3 hónapos kor alatti csecsemőkkel foglalkozó prospektív klinikai vizsgálatok során nem tanulmányozták kielégítő mértékben.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és majmokon végzett ismételt dóziszú, 7-8 mg/ttkg-os intravénásán beadott dózisokkal végzett toxicitási vizsgálatok során patkányokban és majmokban az injekció helyén kialakult reakciókat, patkányokban hisztamin-felszabadulásra utaló jeleket, majmokban pedig a májra irányuló mellékhatásokra utaló bizonyítékokat állapítottak meg. Patkányokban végzett embrio-toxikológiai vizsgálatok kimutatták, hogy az 5 mg/ttkg-os dózisban adott kaszpozungin vemhes patkányokban a magzatok súlyának csökkenését, valamint a csigolyák, a szegycsont és a koponyacsont tökéletlen csontosodásának incidenciáját növelte, az anyára gyakorolt mellékhatások, például hisztamin-felszabadulásra utaló tünetek mellett. A nyaki bordák incidenciájának növekedése is megfigyelhető volt. *In vitro* vizsgálatokban, valamint az *in vivo* egércsontvelő kromoszomális tesztben a kaszpozungin nem mutatott genotoxikus hatást. A rákkeltő hatás értékelésére állatokon nem végeztek hosszú távú vizsgálatokat. A kaszpozungin vonatkozásában hím és nőstény patkányokban napi legfeljebb 5 mg/kg dózis mellett nem mutatkozott a termékenységre gyakorolt hatás.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szacharóz
Mannit (E421)
Tömény ecetsav
Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

A gyógyszert ne keverjük glükóztartalmú oldószerekkel, mivel a CANCIDAS glükóztartalmú oldószerekben nem stabil. Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

Az elkészített koncentrátumot azonnal fel kell használni. A stabilitási adatok szerint az oldatos infúzióhoz való koncentrátum maximum 24 órán át tárolható, ha az injekciós üveget 25°C-os vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten tartják, és injekcióhoz való vízben oldják fel.

A hígított infúziós oldatot azonnal fel kell használni. A stabilitási adatok szerint a készítményt 24 órán belül fel lehet használni, ha azt 25°C-os vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten tárolják, vagy 48 órán

belül, ha az intravénás infúziós zsákok (palackot) hűtve (2-8°C hőmérsékleten) tárolják és 9 mg/ml (0,9%-os), 4,5 mg/ml (0,45%-os) vagy 2,25 mg/ml (0,225%-os) koncentrációjú, infúziókészítésre szolgáló nátrium-klorid oldattal vagy Ringer-laktát oldattal hígítják.

A CANCIDAS tartósítószeret nem tartalmaz. Mikrobiológiai megfontolások alapján a készítményt azonnal fel kell használni. Ha azt nem használják fel azonnal, a felhasználást megelőző tárolási időért és körülményekért a felhasználó a felelős, és az általában nem haladhatja meg a 24 órát 2-8°C hőmérsékleten, hacsak a feloldás és a hígítás nem ellenőrzött, validált aseptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Felbontatlan injekciós üvegek: hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

CANCIDAS 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

10 ml-es, I-es típusú injekciós üveg, szürke butil-dugóval és műanyag zárókupakkal lezárva, valamint vörös alumíniumszalaggal ellátva.

CANCIDAS 70 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

10 ml-es, I-es típusú injekciós üveg, szürke butil-dugóval és műanyag zárókupakkal lezárva, valamint narancssárga alumíniumszalaggal ellátva.

1 injekciós üveget tartalmazó csomagokban kerül forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A CANCIDAS feloldása

NE HASZNÁLJON GLÜKÓZT TARTALMAZÓ OLDÓSZERT, mivel a CANCIDAS glükózt tartalmazó oldószerben nem stabil. A CANCIDAS-T MÁS GYÓGYSZEREKKEL NE KEVERJE, ÉS INFÚZIÓBAN NE ADJA EGYÜTT, mivel nem állnak rendelkezésre adatok a CANCIDAS más intravénás anyagokkal, adalékanyagokkal vagy gyógyszerekkel való összeférhetőségéről. Az infúziós oldatot vizuálisan ellenőrizzük, hogy nem tartalmaz-e lebegő részecskéket vagy elszíneződést.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

CANCIDAS 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

HASZNÁLATI UTASÍTÁS FELNŐTT BETEGEK RÉSZÉRE

1. lépés: A hagyományos injekciós üvegek tartalmának feloldása

A por feloldásához egy ideig tartsuk az injekciós üveget szobahőmérsékleten, és aseptikus körülmények között adjunk hozzá 10,5 ml injekcióhoz való vizet. Az injekciós üvegekben elkészített oldat koncentrációja 5,2 mg/ml lesz.

A fehér-csaknem fehér színű, tömör liofilizált por teljes mértékben feloldódik. Keverjük kíméletesen mindaddig, amíg tiszta oldatot nem kapunk. A feloldást követően nyert oldatot vizuálisan ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e részecskéket vagy elszíneződést. A feloldást követően nyert oldat maximum 25°C-on, legfeljebb 24 órán át tárolható.

2. lépés: Az elkészített CANCIDAS hozzáadása a betegeknek adandó infúziós oldathoz

A kész infúziós oldat készítéséhez használható oldószerek: nátrium-klorid oldatos injekció vagy Ringer-laktát oldat. Az infúziós oldatot úgy készítik, hogy egy 250 ml-es infúziós zsák vagy üveg tartalmához aseptikus körülmények között hozzáadják a feloldott koncentrátum megfelelő mennyiségét (ahogyan azt az alábbi táblázat mutatja). Ha ez orvosilag indokolt, a napi 50 mg-os vagy 35 mg-os adagok esetében csökkentett térfogatú (100 ml-es) infúziók is használhatók. Ne használjuk fel az oldatot, ha az zavaros vagy csapadékos.

AZ INFÚZIÓS OLDAT ELKÉSZÍTÉSE FELNŐTTEK RÉSZÉRE

ADAG*	Az intravénás zsákba vagy üvegbe átvitelre kerülő elkészített CANCIDAS térfogata	Standard készítmény (250 ml-hez hozzáadott, elkészített CANCIDAS) végső koncentrációja	Csökkentett térfogatú infúzió (100 ml-hez hozzáadott, elkészített CANCIDAS) végső koncentrációja
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg csökkent térfogatnál	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg közepesen súlyos májkárosodás esetén (egy 50 mg-os injekciós üvegből)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg közepesen súlyos májkárosodás esetén (egy 50 mg-os injekciós üvegből) csökkentett térfogatnál	7 ml	-	0,34 mg/ml

* Minden injekciós üveg tartalmának feloldásához 10,5 ml-t kell használni

HASZNÁLATI UTASÍTÁS GYERMEKGYÓGYÁSZATI BETEGEK RÉSZÉRE

A testfelszín területének (Body Surface Area, BSA) kiszámítása gyermekgyógyászati adagoláshoz

Az infúzió elkészítése előtt a következő képlet segítségével (Mosteller-képlet) számoljuk ki a beteg testfelszínének (BSA) területét:

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

A 70 mg/m² infúzió elkészítése 3 hónaposnál idősebb gyermekgyógyászati betegek részére (50 mg-os injekciós üveget használva)

1. Határozzuk meg a gyermekgyógyászati betegnél alkalmazandó tényleges telítő dózist a beteg (fentiek szerint kiszámolt) BSA-értéke és a következő egyenlet segítségével:
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Telítő dózis}$
Függetlenül a beteg kiszámolt adagjától, az 1. napon a maximális telítő dózis nem haladhatja meg a 70 mg-ot.
2. Helyezzük a lehűtött CANCIDAS injekciós üveget szobahőmérsékletre.
3. Aseptikus körülmények között adjunk hozzá 10,5 ml injekcióhoz való vizet.^a Ez az elkészített oldat legfeljebb 24 órán át tárolható 25°C-on vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten.^b Az injekciós üvegben így elkészített kaszpfungin végső koncentrációja 5,2 mg/ml lesz.
4. Szívjunk fel az (1. pont szerint) kiszámolt telítő dózist megfelelő mennyiségű gyógyszert az injekciós üvegből. Aseptikus körülmények között adjuk hozzá a feloldott CANCIDAS ezen mennyiségét (ml)^c egy 250 ml 0,9%-os, 0,45%-os, vagy 0,225%-os nátrium-klorid oldatot vagy Ringer-laktát oldatot tartalmazó IV-zsákhoz (vagy üveghez). Ha szükséges, a feloldott CANCIDAS mennyisége (ml)^c 0,9%-os, 0,45%-os vagy 0,225%-os, csökkentett térfogatú nátrium-klorid oldathoz vagy Ringer-laktát oldathoz is hozzáadható úgy, hogy a 0,5 mg/ml végső koncentrációt ne lépjük túl. Ezt az infúziós oldatot 24 órán belül fel kell használni, ha azt

25°C-on vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten tárolják, vagy 48 órán belül fel kell használni, ha azt hűtve tárolják 2-8°C közötti hőmérsékleten.

Az 50 mg/m² infúzió elkészítése 3 hónaposnál idősebb gyermekgyógyászati betegek részére (50 mg-os injekciós üveget használva)

1. Határozzuk meg a gyermekgyógyászati betegnél alkalmazandó tényleges napi fenntartó dózist a beteg (fentiek szerint kiszámolt) BSA-értéke és a következő egyenlet segítségével:
$$BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Napi fenntartó dózis}$$

Függetlenül a beteg kiszámolt adagjától, a napi fenntartó dózis nem haladhatja meg a 70 mg-ot.
2. Helyezzük a lehűtött CANCIDAS injekciós üveget szobahőmérsékletre.
3. Aszeptikus körülmények között adjunk hozzá 10,5 ml injekcióhoz való vizet.^a Ez az elkészített oldat legfeljebb 24 órán át tárolható 25°C-on vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten.^b Az injekciós üvegben így elkészített kaszopofungin végső koncentrációja 5,2 mg/ml lesz.
4. Szívjunk fel az (1. pont szerint) kiszámolt napi fenntartó dózishoz megfelelő mennyiségű gyógyszert az injekciós üvegből. Aszeptikus körülmények között adjunk hozzá a feloldott CANCIDAS ezen mennyiségét (ml)^c egy 250 ml 0,9%-os, 0,45%-os, vagy 0,225%-os nátrium-klorid oldatot vagy Ringer-laktát oldatot tartalmazó IV-zsákhoz (vagy üveghez). Ha szükséges, a feloldott CANCIDAS mennyisége (ml)^c 0,9%-os, 0,45%-os vagy 0,225%-os, csökkentett térfogatú nátrium-klorid oldathoz vagy Ringer-laktát oldathoz is hozzáadható úgy, hogy a 0,5 mg/ml végső koncentrációt ne lépjük túl. Ezt az infúziós oldatot 24 órán belül fel kell használni, ha azt 25°C-on vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten tárolják, vagy 48 órán belül fel kell használni, ha azt hűtve tárolják 2-8°C közötti hőmérsékleten.

Az elkészítésre vonatkozó megjegyzések:

- a. A fehér-vagy csaknem fehér színű, tömör liofilizált por teljes mértékben feloldódik. Kíméletesen kell keverni mindaddig, amíg tiszta oldatot nem kapunk.
- b. A feloldott oldatot vizuálisan ellenőrizni kell a feloldás során és az infúzió alkalmazását megelőzően, hogy nem tartalmaz-e részecskéket vagy elszíneződést. Ne használjuk fel az oldatot, ha az zavaros vagy csapadékos.
- c. A CANCIDAS kiszerelése biztosítja, hogy 10 ml felszívásakor az oldat a címkén feltüntetett teljes adagot (50 mg) tartalmazza.

CANCIDAS 70 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

HASZNÁLATI UTASÍTÁS FELNŐTT BETEGEK RÉSZÉRE

1. lépés: A hagyományos injekciós üvegek tartalmának feloldása

A por feloldásához egy ideig tartsuk az injekciós üveget szobahőmérsékleten, és aszeptikus körülmények között adjunk hozzá 10,5 ml injekcióhoz való vizet. Az injekciós üvegekben elkészített oldat koncentrációja 7,2 mg/ml lesz.

A fehér-csaknem fehér színű, tömör liofilizált por teljes mértékben feloldódik. Keverjük kíméletesen mindaddig, amíg tiszta oldatot nem kapunk. A feloldást követően nyert oldatot vizuálisan ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e részecskéket vagy elszíneződést. A feloldást követően nyert oldat maximum 25°C-on, legfeljebb 24 órán át tárolható.

2. lépés: Az elkészített CANCIDAS hozzáadása a betegeknek adandó infúziós oldathoz

A kész infúziós oldat készítéséhez használható oldószerek: nátrium-klorid oldatos injekció vagy Ringer-laktát oldat. Az infúziós oldatot úgy készítik, hogy egy 250 ml-es infúziós zsák vagy üveg tartalmához aszeptikus körülmények között hozzáadják a feloldott koncentrátum megfelelő mennyiségét (ahogyan azt az alábbi táblázat mutatja). Ha ez orvosilag indokolt, a napi 50 mg-os vagy 35 mg-os adagok esetében csökkentett térfogatú (100 ml-es) infúziók is használhatók. Ne használjuk fel az oldatot, ha az zavaros vagy csapadékos.

AZ INFÚZIÓS OLDAT ELKÉSZÍTÉSE FELNŐTTEK RÉSZÉRE

ADAG*	Az intravénás zsákba vagy üvegbe átvitelre kerülő elkészített CANCIDAS térfogata	Standard készítmény (250 ml-hez hozzáadott, elkészített CANCIDAS) végső koncentrációja	Csökkentett térfogatú infúzió (100 ml-hez hozzáadott, elkészített CANCIDAS) végső koncentrációja
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Nem javasolt
70 mg (két 50 mg-os injekciós üvegből)**	14 ml	0,28 mg/ml	Nem javasolt
35 mg közepesen súlyos májkárosodás esetén (egy 70 mg-os injekciós üvegből)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

* Minden injekciós üveg tartalmának feloldásához 10,5 ml-t kell használni.

** Amennyiben nem áll rendelkezésre 70 mg-os injekciós üveg, a 70 mg-os adag két 50 mg-os injekciós üveg felhasználásával is elkészíthető.

HASZNÁLATI UTASÍTÁS GYERMEKGYÓGYÁSZATI BETEGEK RÉSZÉRE

A testfelszín területének (Body Surface Area, BSA) kiszámítása gyermekgyógyászati adagoláshoz

Az infúzió elkészítése előtt a következő képlet segítségével (Mosteller-képlet) számoljuk ki a beteg testfelszínének (BSA) területét:

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

A 70 mg/m² infúzió elkészítése 3 hónaposnál idősebb gyermekgyógyászati betegek részére (70 mg-os injekciós üveget használva)

1. Határozzuk meg a gyermekgyógyászati betegnél alkalmazandó tényleges telítő dózist a beteg (fentiek szerint kiszámolt) BSA-értéke és a következő egyenlet segítségével:
BSA (m²) x 70 mg/m² = Telítő dózis
Függetlenül a beteg kiszámolt adagjától, az 1. napon a maximális telítő dózis nem haladhatja meg a 70 mg-ot.
2. Helyezzük a lehűtött CANCIDAS injekciós üveget szobahőmérsékletre.
3. Aszeptikus körülmények között adjunk hozzá 10,5 ml injekcióhoz való vizet.^a Ez az elkészített oldat legfeljebb 24 órán át tárolható 25°C-on vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten.^b Az injekciós üvegben így elkészített kaszpopungin végső koncentrációja 7,2 mg/ml lesz.
4. Szívjunk fel az (1. pont szerint) kiszámolt telítő dózisnak megfelelő mennyiségű gyógyszert az injekciós üvegből. Aszeptikus körülmények között adjuk hozzá a feloldott CANCIDAS ezen mennyiségét (ml)^c egy 250 ml 0,9%-os, 0,45%-os, vagy 0,225%-os nátrium-klorid oldatot vagy Ringer-laktát oldatot tartalmazó IV-zsákhoz (vagy üveghez). Ha szükséges, a feloldott CANCIDAS mennyisége (ml)^c 0,9%-os, 0,45%-os vagy 0,225%-os, csökkentett térfogatú nátrium-klorid oldathoz vagy Ringer-laktát oldathoz is hozzáadható úgy, hogy a 0,5 mg/ml végső koncentrációt ne lépjük túl. Ezt az infúziós oldatot 24 órán belül fel kell használni, ha azt 25°C-on vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten tárolják, vagy 48 órán belül fel kell használni, ha azt hűtve tárolják 2-8°C közötti hőmérsékleten.

Az 50 mg/m² infúzió elkészítése 3 hónaposnál idősebb gyermekgyógyászati betegek részére (70 mg-os injekciós üveget használva)

1. Határozzuk meg a gyermekgyógyászati betegnél alkalmazandó tényleges napi fenntartó dózist a beteg (fentiek szerint kiszámolt) BSA-értéke és a következő egyenlet segítségével:
BSA (m²) x 50 mg/m² = Napi fenntartó dózis
Függetlenül a beteg kiszámolt adagjától, a napi fenntartó dózis nem haladhatja meg a 70 mg-ot.
2. Helyezzük a lehűtött CANCIDAS injekciós üveget szobahőmérsékletre.

3. Aszeptikus körülmények között adjuk hozzá 10,5 ml injekcióhoz való vizet.^a Ez az elkészített oldat legfeljebb 24 órán át tárolható 25°C-on vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten.^b Az injekciós üvegben így elkészített kaszopungin végső koncentrációja 7,2 mg/ml lesz.
4. Szívjuk fel az (1. pont szerint) kiszámolt napi fenntartó dózisnak megfelelő mennyiségű gyógyszert az injekciós üvegből. Aszeptikus körülmények között adjuk hozzá a feloldott CANCIDAS ezen mennyiségét (ml)^c egy 250 ml 0,9%-os, 0,45%-os, vagy 0,225%-os nátrium-klorid oldatot vagy Ringer-laktát oldatot tartalmazó IV-zsákhoz (vagy üveghez). Ha szükséges, a feloldott CANCIDAS mennyisége (ml)^c 0,9%-os, 0,45%-os vagy 0,225%-os, csökkentett térfogatú nátrium-klorid oldathoz vagy Ringer-laktát oldathoz is hozzáadható úgy, hogy a 0,5 mg/ml végső koncentrációt ne lépjük túl. Ezt az infúziós oldatot 24 órán belül fel kell használni, ha azt 25°C-on vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten tárolják, vagy 48 órán belül fel kell használni, ha azt hűtve tárolják 2-8°C közötti hőmérsékleten.

Az elkészítésre vonatkozó megjegyzések:

- a. A fehér-vagy csaknem fehér színű, tömör liofilizált por teljes mértékben feloldódik. Kíméletesen kell keverni mindaddig, amíg tiszta oldatot nem kapunk.
- b. A feloldott oldatot vizuálisan ellenőrizni kell a feloldás során és az infúzió alkalmazását megelőzően, hogy nem tartalmaz-e részecskéket vagy elszíneződést. Ne használjuk fel az oldatot, ha az zavaros vagy csapadékos.
- c. A CANCIDAS kiserelése biztosítja, hogy 10 ml felszívásakor az oldat a címkén feltüntetett teljes adagot (70 mg) tartalmazza.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/196/001
 EU/1/01/196/003

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
 MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. október 24.
 A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2011. szeptember 7.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Hollandia
vagy

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

CANCIDAS 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
kaspofungin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 50 mg kaspofungint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt, mannitot (E421), tömény ecetsavat és nátrium-hidroxidot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/196/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

CANCIDAS 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
kaspofungin
Intravénás alkalmazásra **iv.**

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

CANCIDAS 70 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
kaspofungin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy injekciós üveg 70 mg kaspofungint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharózt, mannitot (E421), tömény ecetsavat és nátrium-hidroxidot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/01/196/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

CANCIDAS 70 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
kaspofungin
Intravénás alkalmazásra **iv.**

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Cancidas 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Cancidas 70 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

kaspofungin

Mielőtt Önnek vagy gyermekének beadják ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészéhez.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Cancidas és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók, mielőtt beadják Önnek a Cancidas-t
3. Hogyan kell alkalmazni a Cancidas-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Cancidas-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Cancidas és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Cancidas

A Cancidas a kaspofungin nevű gyógyszert tartalmazza. Ez a gombaellenes gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Cancidas

A Cancidas az alábbi fertőzések kezelésére alkalmazható gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél:

- a beteg szöveteinek vagy szerveinek súlyos gombás fertőzése (melyet „invazív kandidiázis”-nak neveznek). Ezt a fertőzést a Candida nevű (élesztő)gomba sejtjei okozzák. Azok között, akik megkaphatják ezt a fajta fertőzést, lehetnek olyan emberek, akik nemrégiben műtéten estek át vagy gyenge az immunrendszerük. Az ilyen típusú fertőzés leggyakoribb jelei az antibiotikumokra nem reagáló láz és hidegrázás.
- a beteg orrában, arcüregeiben vagy tüdejében fellépő gombás fertőzések (melyeket „invazív aszpergillózis”-nak neveznek), ha egyéb gombaellenes kezelések hatástalanok voltak vagy mellékhatásokat okoztak. Ezt a fertőzést az Aspergillus-nak nevezett penészgomba okozza. Azok között, akik megkaphatják ezt a fajta fertőzést, lehetnek olyan emberek, akik kemoterápiás kezelésben részesülnek, szervtranszplantáción estek át és akiknek gyenge az immunrendszerük.
- gyaníthatóan gombás fertőzések, amennyiben a beteg lázas és alacsony a fehérvérsejtszáma, melyek antibiotikum-kezelés hatására nem javulnak. A gombás fertőzés kockázatának kitett emberek azok, akik nemrégiben műtéten estek át vagy gyenge az immunrendszerük.

Hogyan fejti ki hatását a Cancidas

A Cancidas meggyengíti a gombasejteket és megakadályozza, hogy a gomba megfelelően növekedjen. Ez megakadályozza a fertőzés terjedését és elősegíti, hogy a szervezet természetes védekezőképessége által teljesen leküzdje a fertőzést.

2. Tudnivalók, mielőtt beadják Önnek a Cancidas-t

Ne alkalmazza a Cancidas-t

- ha allergiás a kaszpopunginra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy gyógyszerészével, mielőtt megkapja ezt a gyógyszert.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Cancidas alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy gyógyszerészével, ha:

- allergiás bármilyen egyéb gyógyszerre.
- ha májbetegségben szenved vagy korábban szenvedett – a gyógyszer módosított adagjára lehet szüksége.
- ha már ciklosporint szed (az átültetett szerv kilökődésének megakadályozására vagy az immunrendszer gyengítésére alkalmazzák) – mivel lehetséges, hogy kezelőorvosának kiegészítő vérvizsgálatokat kell kérnie az Ön kezelésének ideje alatt.
- ha bármilyen egyéb egészségügyi problémája van vagy volt korábban.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy Ön nem biztos benne), a Cancidas alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy gyógyszerészével.

A Cancidas súlyos, bőrrel kapcsolatos mellékhatásokat is okozhat, mint pl. a Stevens–Johnson szindróma (SJS) és a toxikus epidermális nekrolízis (TEN).

Egyéb gyógyszerek és a Cancidas

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez vonatkozik a vény nélkül kapható készítményekre, ideértve a gyógynövény-készítményeket is. Erre azért van szükség, mert a Cancidas befolyásolhatja néhány egyéb gyógyszer hatását és néhány egyéb gyógyszer befolyásolhatja a Cancidas hatását.

Tájékoztassa kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét, ha Ön az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- ciklosporin vagy takrolimus (az átültetett szerv kilökődésének megakadályozására vagy az immunrendszer gyengítésére alkalmazzák), mivel lehetséges, hogy kezelőorvosának kiegészítő vérvizsgálatokat kell kérnie az Ön kezelésének ideje alatt
- egyes HIV-gyógyszerek, például efavirenz vagy nevirapin
- fenitoin vagy karbamazepin (epilepszia kezelésére használatosak)
- dexametazon (egy szteroid)
- rifampicin (egy antibiotikum).

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy Ön nem biztos benne), a Cancidas alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy gyógyszerészével.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- A Cancidas terhes nőknél történő alkalmazását nem vizsgálták. Terhesség esetén csak akkor alkalmazható, ha a várható előny nagyobb, mint a magzatot érintő lehetséges kockázat.
- Cancidas-kezelésben részesülő nők nem szoptathatnak.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Nem áll rendelkezésre olyan információ, mely alapján feltételezhető lenne, hogy a Cancidas befolyásolná a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Cancidas nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Cancidas-t?

A Cancidas-t mindig egy egészségügyi szakember készíti el, és adja be Önnek.

A Cancidas-t Ön:

- naponta egyszer fogja megkapni
- lassan befecskendezve a vénájába (intravénás infúzió formájában)
- körülbelül 1 óra alatt beadva.

Kezelőorvosa határozza meg a kezelés időtartamát, illetve a napi Cancidas adagot. Kezelőorvosa figyelemmel fogja kísérni, hogyan fejti ki a gyógyszer hatását az Ön szervezetében. 80 kg testsúly felett szükséges lehet az adag módosítása.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A gyermekeknél és serdülőknél alkalmazott adagok eltérhetnek a felnőtt adagoktól.

Ha az előírtnál több Cancidas-t kapott

Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy Önnek naponta milyen mennyiségben és milyen hosszú ideig kell a Cancidas-t megkapnia. Amennyiben Önt nyugtalanítja, hogy esetleg túl nagy Cancidas adagot kapott, forduljon haladéktalanul kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal jelezze kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét tapasztalja – Önnek sürgős orvosi beavatkozásra lehet szüksége:

- kiütések, viszketés, melegség érzete, az arc, ajkak vagy torok duzzanata, illetve nehézlégzés – Önnek a gyógyszerrel szemben úgynevezett hisztamin-reakciója alakulhatott ki.
- zihálással vagy kiütésekkel együtt fellépő nehézlégzés, mely rosszabbodik – Önnek allergiás reakciója lehet a gyógyszerre.
- köhögés, súlyos légzési nehézségek – ha Ön felnőtt és invazív aspergillózisban szenved, súlyos légzési probléma léphetett fel Önnél, mely a légzés összeomlását eredményezheti.
- kiütés, bőrhámlás, nyálkahártyafekélyek, csalánkiütés, nagy területen hámló bőr.

Mint minden más vénaköteles gyógyszer esetében, néhány mellékhatás súlyos lehet. További információért forduljon kezelőorvosához.

A felnőtteknél tapasztalt további mellékhatások közé tartoznak:

Gyakori: 10 közül legfeljebb 1 embert érinthet:

- Csökkent hemoglobinszint (az oxigénszállító anyag csökkenése a vérben), csökkent fehérvérsejt-szám
- Csökkent albuminszint (egy fehérjefajta) a vérben, csökkent vagy alacsony káliumszint a vérben
- Fejfájás
- Vénagyulladás
- Légzési nehézség
- Hasmenés, hányinger vagy hányás
- Néhány laboratóriumi vérvizsgálat eredményének megváltozása (többek között egyes májfunkciós értékek megemelkedése)
- Viszketés, kiütések, bőrpír vagy a szokásosnál fokozottabb verejtékezés
- Ízületi fájdalom
- Hidegrázás, láz
- Viszketés az injekció beadásának a helyén.

Nem gyakori: 100 közül legfeljebb 1 embert érinthet:

- Néhány laboratóriumi vérvizsgálat eredményének megváltozása (többek között véralvadással, vérlemezkékkel, vörösvértestekkel és fehérvérsejtekkel kapcsolatos megbetegedések)
- Étvágycsökkenés, a testfolyadék mennyiségének növekedése, a szervezet sóháztartásának egyensúlyzavara, magas vércukorszint, alacsony kalciumszint a vérben, emelkedett kalciumszint a vérben, alacsony magnéziumszint a vérben, a vér savmennyiségének növekedése
- Zavartság, idegesség érzése, alvászavar
- Szédülés érzése, érzés- vagy érzékelés-csökkenés vagy érzékenység (különösen a bőrön), remegés, álomosság érzése, az ízérzékelés megváltozása, bizsergés vagy zsibbadás
- Homályos látás, fokozott könnyezés, szemhéjduzzanat, a szemfehérje besárgulása
- Gyors vagy szabálytalan szívverés érzése, felgyorsult szívverés, szabálytalan szívverés, szívritmuszavar, szívelégtelenség
- Kipirulás, hőhullám, magas vérnyomás, alacsony vérnyomás, vörösség a véna mentén, mely érintésre rendkívül érzékeny
- Az izomkötegek megfeszülése a légutak környékén, mely sípoló légzést vagy köhögést vált ki, felgyorsult légzés, légszomj, ami felébreszti Önt álmából, oxigénhiány a vérben, rendellenes légzési hangok, hóropogásszerű hangok a tüdőben, sípoló légzés, orrdugulás, köhögés, torokfájás
- Hasfájás, a has felső részén jelentkező fájdalom, felfúvódás, székrekedés, nyelési nehézség, szájszárazság, gyomorrontás, bélgázürítés, kellemetlen érzés a gyomorban, duzzanat a belek körül felszaporodott folyadék miatt
- Csökkent epetermelés, májmegnagyobbodás, a bőr és/vagy a szemfehérje besárgulása, gyógyszer vagy kémiai szer okozta májkárosodás, májbetegség
- Kóros bőrszövet, testszerte fellépő viszketés, csalánkiütés, különböző formájú kiütések, bőrrendellenesség, vörös, gyakran viszkető foltok a karokon és lábakon, valamint néha az arcon és a testfelület többi részén
- Hátfájás, kar- vagy lábfájdalom, csontfájdalom, izomfájdalom, izomgyengeség
- A vesefunkció beszűkülése, a veseműködés hirtelen leállása
- Fájdalom a kanül helyén, az injekció helyén fellépő panaszok (vörösség, kemény csomó, fájdalom, duzzanat, irritáció, kiütés, csalánkiütés, folyadékszivárgás a katéterből a szövetekbe), vénagyulladás az injekció beadásának a helyén
- Emelkedett vérnyomás és néhány laboratóriumi vérvizsgálat (többek között az elektrolitszint a vesében és véralvadás-vizsgálat) eredményének megváltozása, az Ön által szedett, immunrendszert gyengítő gyógyszerek szintjének emelkedése
- Kellemetlen érzés a mellkasban, mellkasi fájdalom, a testhőmérséklet változásának érzése, általános rossz közérzet, általános fájdalom, az arc duzzanata, a bokák, a kezek vagy a lábak duzzanata, duzzanat, érzékenység, fáradtság érzése.

Mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

Nagyon gyakori: 10 közül több mint 1 embert érinthet

- Láz
- Gyakori:** 10 közül legfeljebb 1 embert érinthet
- Fejfájás
 - Felgyorsult szívverés
 - Kipirulás, alacsony vérnyomás
 - Néhány laboratóriumi vérvizsgálat eredményének megváltozása (egyes májfunkciós értékek megemelkedése)
 - Viszketés, kiütés
 - Fájdalom a katéter helyén
 - Hidegrázás
 - Néhány laboratóriumi vérvizsgálat eredményének megváltozása.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Cancidas-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert (az első két számjegy a hónapot, a következő négy számjegy az évet jelöli). A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.

A Cancidas-t a feloldást követően azonnal fel kell használni. Erre azért van szükség, mert a készítmény nem tartalmaz olyan összetevőt, amely megakadályozná a baktériumok elszaporodását. Kizárólag képzett egészségügyi szakember készítheti el a gyógyszert, a teljes használati utasítás elolvasása után (lásd alább „Előírás a Cancidas feloldására és hígítására”).

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Cancidas?

- A készítmény hatóanyaga a kaszpopungin.

Cancidas 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Minden Cancidas injekciós üveg 50 mg kaszpopungint tartalmaz.

Cancidas 70 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Minden Cancidas injekciós üveg 70 mg kaszpopungint tartalmaz.

- Egyéb összetevők: szacharóz, mannit (E421), tömény ecetsav és nátrium-hidroxid (lásd 2. pont Tudnivalók a Cancidas alkalmazása előtt).

Milyen a Cancidas külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Cancidas steril, fehér, csaknem fehér színű, tömörített por.

Minden doboz tartalma egy port tartalmazó injekciós üveg.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

Gyártó

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

vagy

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@msd.com

France

MSD France

Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: +385 1 6611 333

dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)

dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 549 51 00

msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel.: +351 21 4465700

inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel.: +40 21 529 29 00

msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 520 4201

msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804 650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@msd.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy egészségügyi szakembereknek szólnak:

Előírás a CANCIDAS feloldására és hígítására:

A CANCIDAS feloldása

NE HASZNÁLJON GLÜKÓZT TARTALMAZÓ OLDÓSZERT, mivel a CANCIDAS glükózt tartalmazó oldószerben nem stabil. A CANCIDAS-T MÁS GYÓGYSZEREKKEL NE KEVERJE, ÉS INFÚZIÓBAN NE ADJA EGYÜTT, mivel nem állnak rendelkezésre adatok a CANCIDAS más intravénás anyagokkal, adalékanyagokkal vagy gyógyszerekkel való összeférhetőségéről. Az infúziós oldatot vizuálisan ellenőrizzük, hogy nem tartalmaz-e lebegő részecskéket vagy elszíneződést.

CANCIDAS 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

HASZNÁLATI UTASÍTÁS FELNŐTT BETEGEK RÉSZÉRE (50 mg-os injekciós üveg)

1. lépés: A hagyományos injekciós üvegek tartalmának feloldása

A por feloldásához tartsuk az injekciós üveget egy ideig szobahőmérsékleten, és aszeptikus körülmények között adjunk hozzá 10,5 ml injekcióhoz való vizet. Az injekciós üvegekben elkészített oldat koncentrációja 5,2 mg/ml lesz.

A fehér-csaknem fehér színű, tömörített, liofilizált por teljes mértékben feloldódik. Keverjük kíméletesen mindaddig, amíg tiszta oldatot nem kapunk. A feloldást követően nyert oldatot vizuálisan ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e részecskéket vagy elszíneződést. A feloldást követően nyert oldat maximum 25°C-on, legfeljebb 24 órán át tárolható.

2. lépés: Az elkészített CANCIDAS hozzáadása a betegnek adandó infúziós oldathoz

A kész infúziós oldat készítéséhez használható oldószerek: nátrium-klorid oldatos injekció vagy Ringer-laktát oldat. Az infúziós oldatot úgy készítik, hogy egy 250 ml-es infúziós zsák vagy üveg tartalmához aszeptikus körülmények között hozzáadják a feloldott koncentrátum megfelelő mennyiségét (ahogyan azt az alábbi táblázat mutatja). Ha ez orvosilag indokolt, a napi 50 mg-os vagy 35 mg-os adagok esetében csökkentett térfogatú (100 ml-es) infúziók is használhatók. Ne használjuk fel az oldatot, ha az zavaros vagy csapadékos.

50 mg-os INJEKCIÓS ÜVEG: AZ INFÚZIÓS OLDAT ELKÉSZÍTÉSE FELNÖTTEK RÉSZÉRE

ADAG*	Az intravénás zsákba vagy üvegbe átvitelre kerülő elkészített CANCIDAS térfogata	Standard készítmény (250 ml-hez hozzáadott, elkészített CANCIDAS) végső koncentrációja	Csökkentett térfogatú infúzió (100 ml-hez hozzáadott, elkészített CANCIDAS) végső koncentrációja
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg csökkentett térfogatnál	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg közepesen súlyos májkárosodás esetén (egy 50 mg-os injekciós üvegből)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg közepesen súlyos májkárosodás esetén (egy 50 mg-os injekciós üvegből) csökkentett térfogatnál	7 ml	-	0,34 mg/ml

* Minden injekciós üveg tartalmának feloldásához 10,5 ml-t kell használni.

HASZNÁLATI UTASÍTÁS GYERMEKGYÓGYÁSZATI BETEGEK RÉSZÉRE (50 mg-os injekciós üveg)

A testfelszín területének (Body Surface Area, BSA) kiszámítása gyermekgyógyászati adagoláshoz

Az infúzió elkészítése előtt a következő képlet segítségével (Mosteller² képlet) számoljuk ki a beteg testfelszínének (BSA) területét:

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

A 70 mg/m² infúzió elkészítése 3 hónaposnál idősebb gyermekgyógyászati betegek részére (50 mg-os injekciós üveget használva)

1. Határozzuk meg a gyermekgyógyászati betegnél alkalmazandó tényleges telítő dózist a beteg (fentiek szerint kiszámolt) BSA-értéke és a következő egyenlet segítségével:
 $BSA \text{ (m}^2\text{)} \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Telítő dózis}$
Függetlenül a beteg kiszámolt adagjától, az 1. napon a maximális telítő dózis nem haladhatja meg a 70 mg-ot.
2. Helyezzük a lehűtött CANCIDAS injekciós üveget szobahőmérsékletre.
3. Aszeptikus körülmények között adjunk hozzá 10,5 ml injekcióhoz való vizet.^a Ez az elkészített oldat legfeljebb 24 órán át tárolható 25°C-on vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten.^b Az injekciós üvegben így elkészített kaszpopungin végső koncentrációja 5,2 mg/ml lesz.
4. Szívjunk fel az (1. pont szerint) kiszámolt telítő dózishoz megfelelő mennyiségű gyógyszert az injekciós üvegből. Aszeptikus körülmények között adjuk hozzá a feloldott CANCIDAS ezen mennyiségét (ml)^c egy 250 ml 0,9%-os, 0,45%-os, vagy 0,225%-os nátrium-klorid oldatot vagy Ringer-laktát oldatot tartalmazó IV-zsákhoz (vagy üveghez). Ha szükséges, a feloldott CANCIDAS mennyisége (ml)^c 0,9%-os, 0,45%-os vagy 0,225%-os, csökkentett térfogatú nátrium-klorid oldathoz vagy Ringer-laktát oldathoz is hozzáadható úgy, hogy a 0,5 mg/ml végső koncentrációt ne lépjük túl. Ezt az infúziós oldatot 24 órán belül fel kell használni, ha azt 25°C-on vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten tárolják, vagy 48 órán belül fel kell használni, ha azt hűtve tárolják 2-8°C közötti hőmérsékleten.

Az 50 mg/m² infúzió elkészítése 3 hónaposnál idősebb gyermekgyógyászati betegek részére (50 mg-os injekciós üveget használva)

1. Határozzuk meg a gyermekgyógyászati betegnél alkalmazandó tényleges napi fenntartó dózist a beteg (fentiek szerint kiszámolt) BSA-értéke és a következő egyenlet segítségével:
 $BSA \text{ (m}^2\text{)} \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Napi fenntartó dózis}$
Függetlenül a beteg kiszámolt adagjától, a napi fenntartó dózis nem haladhatja meg a 70 mg-ot.
2. Helyezzük a lehűtött CANCIDAS injekciós üveget szobahőmérsékletre.
3. Aszeptikus körülmények között adjunk hozzá 10,5 ml injekcióhoz való vizet.^a Ez az elkészített oldat legfeljebb 24 órán át tárolható 25°C-on vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten.^b Az injekciós üvegben így elkészített kaszpopungin végső koncentrációja 5,2 mg/ml lesz.
4. Szívjunk fel az (1. pont szerint) kiszámolt napi fenntartó dózishoz megfelelő mennyiségű gyógyszert az injekciós üvegből. Aszeptikus körülmények között adjuk hozzá a feloldott CANCIDAS ezen mennyiségét (ml)^c egy 250 ml 0,9%-os, 0,45%-os, vagy 0,225%-os nátrium-klorid oldatot vagy Ringer-laktát oldatot tartalmazó IV-zsákhoz (vagy üveghez). Ha szükséges, a feloldott CANCIDAS mennyisége (ml)^c 0,9%-os, 0,45%-os vagy 0,225%-os, csökkentett térfogatú nátrium-klorid oldathoz vagy Ringer-laktát oldathoz is hozzáadható úgy, hogy a 0,5 mg/ml végső koncentrációt ne lépjük túl. Ezt az infúziós oldatot 24 órán belül fel kell használni, ha azt 25°C-on vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten tárolják, vagy 48 órán belül fel kell használni, ha azt hűtve tárolják 2-8°C közötti hőmérsékleten.

² Mosteller RD: a testfelszín területének egyszerűsített kiszámítása. *N Engl J Med* 1987. okt. 22;317(17):1098 (levél)

Az elkészítésre vonatkozó megjegyzések:

- a.** A fehér-vagy csaknem fehér színű, tömör liofilizált por teljes mértékben feloldódik. Kíméletesen kell keverni mindaddig, amíg tiszta oldatot nem kapunk.
- b.** A feloldott oldatot vizuálisan ellenőrizni kell a feloldás során és az infúzió alkalmazását megelőzően, hogy nem tartalmaz-e részecskéket vagy elszíneződést. Ne használjuk fel az oldatot, ha az zavaros vagy csapadékos.
- c.** A CANCIDAS kiszerelése biztosítja, hogy 10 ml felszívásakor az oldat a címkén feltüntetett teljes adagot (50 mg) tartalmazza.

CANCIDAS 70 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

HASZNÁLATI UTASÍTÁS FELNŐTT BETEGEK RÉSZÉRE (70 mg-os injekciós üveg)

1. lépés: A hagyományos injekciós üvegek tartalmának feloldása

A por feloldásához tartsuk az injekciós üveget egy ideig szobahőmérsékleten, és aszeptikus körülmények között adjunk hozzá 10,5 ml injekcióhoz való vizet. Az injekciós üvegekben elkészített oldat koncentrációja 7,2 mg/ml lesz.

A fehér-csaknem fehér színű, tömörített, liofilizált por teljes mértékben feloldódik. Keverjük kíméletesen mindaddig, amíg tiszta oldatot nem kapunk. A feloldást követően nyert oldatot vizuálisan ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e részecskéket vagy elszíneződést. A feloldást követően nyert oldat maximum 25°C-on, legfeljebb 24 órán át tárolható.

2. lépés: Az elkészített CANCIDAS hozzáadása a betegnek adandó infúziós oldathoz

A végső infúziós oldat készítéséhez használható oldószerek: nátrium-klorid oldatos injekció vagy Ringer-laktát oldat. Az infúziós oldatot úgy készítik, hogy egy 250 ml-es infúziós zsák vagy üveg tartalmához aszeptikus körülmények között hozzáadják a feloldott koncentrátum megfelelő mennyiségét (ahogyan azt az alábbi táblázat mutatja). Ha ez orvosilag indokolt, a napi 50 mg-os vagy a 35 mg-os adagok esetében csökkentett térfogatú (100 ml-es) infúziók is használhatók. Ne használjuk fel az oldatot, ha az zavaros vagy csapadékos.

70 mg-os INJEKCIÓS ÜVEG: AZ INFÚZIÓS OLDAT ELKÉSZÍTÉSE FELNŐTTEK RÉSZÉRE

ADAG*	Az intravénás zsákba vagy üvegbe átvitelre kerülő elkészített CANCIDAS térfogata	Standard készítmény (250 ml-hez hozzáadott, elkészített CANCIDAS) végső koncentrációja	Csökkentett térfogatú infúzió (100 ml-hez hozzáadott, elkészített CANCIDAS) végső koncentrációja
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Nem javasolt
70 mg (két 50 mg-os injekciós üvegből)**	14 ml	0,28 mg/ml	Nem javasolt
35 mg közepesen súlyos májkárosodás esetén (egy 70 mg-os injekciós üvegből)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

* Minden injekciós üveg tartalmának feloldásához 10,5 ml-t kell használni.

** Amennyiben nem áll rendelkezésre 70 mg-os injekciós üveg, a 70 mg-os adag két 50 mg-os injekciós üveg felhasználásával is elkészíthető

HASZNÁLATI UTASÍTÁS GYERMEKGYÓGYÁSZATI BETEGEK RÉSZÉRE (70 mg-os injekciós üveg)

A testfelszín területének (Body Surface Area, BSA) kiszámítása gyermekgyógyászati adagoláshoz

Az infúzió elkészítése előtt a következő képlet segítségével (Mosteller³ képlet) számoljuk ki a beteg testfelszínének (BSA) területét:

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

A 70 mg/m² infúzió elkészítése 3 hónaposnál idősebb gyermekgyógyászati betegek részére (70 mg-os injekciós üveget használva)

1. Határozzuk meg a gyermekgyógyászati betegnél alkalmazandó tényleges telítő dózist a beteg (fentiek szerint kiszámolt) BSA-értéke és a következő egyenlet segítségével:
 $BSA \text{ (m}^2\text{)} \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Telítő dózis}$
Függetlenül a beteg kiszámolt adagjától, az 1. napon a maximális telítő dózis nem haladhatja meg a 70 mg-ot.
2. Helyezzük a lehűtött CANCIDAS injekciós üveget szobahőmérsékletre.
3. Aszeptikus körülmények között adjunk hozzá 10,5 ml injekcióhoz való vizet.^a Ez az elkészített oldat legfeljebb 24 órán át tárolható 25°C-on vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten.^b Az injekciós üvegben így elkészített kaszpopungin végső koncentrációja 7,2 mg/ml lesz.
4. Szívjunk fel az (1. pont szerint) kiszámolt telítő dózishoz megfelelő mennyiségű gyógyszert az injekciós üvegből. Aszeptikus körülmények között adjuk hozzá a feloldott CANCIDAS ezen mennyiségét (ml)^c egy 250 ml 0,9%-os, 0,45%-os, vagy 0,225%-os nátrium-klorid oldatot vagy Ringer-laktát oldatot tartalmazó IV-zsákhoz (vagy üveghez). Ha szükséges, a feloldott CANCIDAS mennyisége (ml)^c 0,9%-os, 0,45%-os vagy 0,225%-os, csökkentett térfogatú nátrium-klorid oldathoz vagy Ringer-laktát oldathoz is hozzáadható úgy, hogy a 0,5 mg/ml végső koncentrációt ne lépjük túl. Ezt az infúziós oldatot 24 órán belül fel kell használni, ha azt 25°C-on vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten tárolják, vagy 48 órán belül fel kell használni, ha azt hűtve tárolják 2-8°C közötti hőmérsékleten.

Az 50 mg/m² infúzió elkészítése 3 hónaposnál idősebb gyermekgyógyászati betegek részére (70 mg-os injekciós üveget használva)

1. Határozzuk meg a gyermekgyógyászati betegnél alkalmazandó tényleges napi fenntartó dózist a beteg (fentiek szerint kiszámolt) BSA-értéke és a következő egyenlet segítségével:
 $BSA \text{ (m}^2\text{)} \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Napi fenntartó dózis}$
Függetlenül a beteg kiszámolt adagjától, a napi fenntartó dózis nem haladhatja meg a 70 mg-ot.
2. Helyezzük a lehűtött CANCIDAS injekciós üveget szobahőmérsékletre.
3. Aszeptikus körülmények között adjunk hozzá 10,5 ml injekcióhoz való vizet.^a Ez az elkészített oldat legfeljebb 24 órán át tárolható 25°C-on vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten.^b Az injekciós üvegben így elkészített kaszpopungin végső koncentrációja 7,2 mg/ml lesz.
4. Szívjunk fel az (1. pont szerint) kiszámolt napi fenntartó dózishoz megfelelő mennyiségű gyógyszert az injekciós üvegből. Aszeptikus körülmények között adjuk hozzá a feloldott CANCIDAS ezen mennyiségét (ml)^c egy 250 ml 0,9%-os, 0,45%-os, vagy 0,225%-os nátrium-klorid oldatot vagy Ringer-laktát oldatot tartalmazó IV-zsákhoz (vagy üveghez). Ha szükséges, a feloldott CANCIDAS mennyisége (ml)^c 0,9%-os, 0,45%-os vagy 0,225%-os, csökkentett térfogatú nátrium-klorid oldathoz vagy Ringer-laktát oldathoz is hozzáadható úgy, hogy a 0,5 mg/ml végső koncentrációt ne lépjük túl. Ezt az infúziós oldatot 24 órán belül fel kell használni, ha azt 25°C-on vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten tárolják, vagy 48 órán belül fel kell használni, ha azt hűtve tárolják 2-8°C közötti hőmérsékleten.

³ Mosteller RD: a testfelszín területének egyszerűsített kiszámítása. *N Engl J Med* 1987. okt. 22;317(17):1098 (levél)

Az elkészítésre vonatkozó megjegyzések:

- a.** A fehér-vagy csaknem fehér színű, tömör liofilizált por teljes mértékben feloldódik. Kíméletesen kell keverni mindaddig, amíg tiszta oldatot nem kapunk.
- b.** A feloldott oldatot vizuálisan ellenőrizni kell a feloldás során és az infúzió alkalmazását megelőzően, hogy nem tartalmaz-e részecskéket vagy elszíneződést. Ne használjuk fel az oldatot, ha az zavaros vagy csapadékos.
- c.** A CANCIDAS kiszemelése biztosítja, hogy 10 ml felszívásakor az oldat a címkén feltüntetett teljes adagot (70 mg) tartalmazza.