

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CANCIDAS 50 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

CANCIDAS 70 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

CANCIDAS 50 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename flakone yra 50 mg kaspofungino (acetato pavidalu).

CANCIDAS 70 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename flakone yra 70 mg kaspofungino (acetato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Prieš ištirpinimą milteliai yra kompaktiški, balti ar balkšvi milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

- Suaugusiųjų ir vaikų invazinei kandidozei gydyti.
- Suaugusiųjų ir vaikų invazinei aspergiliozei gydyti, kai infekcija atspari amfotericinui B, amfotericino B lipidų formoms ir (arba) itraconazolui arba pacientas šių vaistų netoleruoja. Atsparumu vadinama būklė, kai infekcija progresuoja arba sveikata negerėja po ne mažiau kaip 7 dienų gydymo efektyvių priešgrybelinių vaistų gydymosiomis dozėmis.
- Empiriniam suaugusiųjų ir vaikų, kuriems yra karščiavimas ir neutropenija, įtariamoms grybelinėms infekcijoms (pavyzdžiui, *Candida* ar *Aspergillus*) gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Kaspofunginą turi paskirti gydytojas, patyręs gydyti invazines grybelines ligas.

Dozavimas

Suaugusieji

1-ąją dieną skirti 70 mg įsotinamąją dozę, paskui po 50 mg vieną kartą per parą. Pacientams, sveriantiems daugiau kaip 80 kg, gavusiems 70 mg pradinę įsotinamąją dozę, toliau rekomenduojama skirti po 70 mg kaspofungino vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių). Dėl lyties arba rasės dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija (nuo 12 mėnesių iki 17 metų)

Vaikams (nuo 12 mėnesių iki 17 metų) dozavimas paremtas paciento kūno paviršiaus plotu (žr. Vartojimo instrukcija vaikams, *Mosteller*¹ formulę). Visų indikacijų atvejais 1-ąją parą reikia skirti vienkartinę 70 mg/m² įsotinamąją dozę (neviršyti faktinės 70 mg dozės), vėliau skirti po 50 mg/m² per parą (neviršyti faktinės 70 mg dozės). Jeigu 50 mg/m² per parą dozė toleruojama gerai, tačiau klinikinis atsakas nėra pakankamas, paros dozę galima padidinti iki 70 mg/m² per parą (neviršyti faktinės 70 mg dozės).

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

Klinikinių tyrimų su naujagimiais ir kūdikiais iki 12 mėnesių metu kaspofungino saugumas ir veiksmingumas nebuvo pakankamai ištirtas. Rekomenduojama laikytis atargumo priemonių gydant šios amžiaus grupės pacientus. Negausūs duomenys nurodo, kad turbūt tikslinga kaspofungino vartoti po 25 mg/m² per parą naujagimiams ir kūdikiams (iki 3 mėnesių) ir 50 mg/m² per parą mažiems vaikams (nuo 3 iki 11 mėnesių) (žr. 5.2 skyrių).

Gydymo trukmė

Empirinio gydymo kurso trukmė turi priklausyti nuo klinikinio paciento atsako. Gydyti dar iki 72 val. pasibaigus neutropenijai (ANC $\geq$ 500). Pacientus, kuriems nustatyta grybelinė infekcija, reikia gydyti mažiausiai 14 dienų, ir dar mažiausiai 7 dienas pasibaigus neutropenijai ir klinikiniam simptomams.

Invazinės kandidozės gydymo kurso trukmė turi priklausyti nuo klinikinio ir mikrobiologinio paciento atsako. Pagerėjus invazinės kandidozės simptomams bei esant neigiamiems pasėlių rezultatams, reikia svarstyti, ar nereikėtų pereiti prie priešgrybelinio gydymo geriamuoju vaistiniu preparatu. Paprastai, priešgrybelinis gydymas turi trukti mažiausiai 14 dienų nuo paskutiniojo teigiamo pasėlio rezultato.

Invazinės aspergiliozės gydymo kurso trukmė nustatoma individualiai atsižvelgiant į paciento ligos sunkumą, atsigavimą po imunosupresijos ir klinikinį atsaką. Paprastai, kai išnyksta ligos simptomai, reikia gydyti mažiausiai dar 7 dienas.

Informacijos apie ilgesnį kaip 4 savaitių trukmės gydymą yra nedaug. Vis dėlto turimi duomenys rodo, kad ilgesnių (iki 162 dienų suaugusiems pacientams ir iki 87 dienų vaikams) gydymo kursų metu kaspofunginas išlieka gerai toleruojamas.

Ypatingos pacientų grupės

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems) plotas po kreive (AUC) padidėja apie 30 %, bet dozės jiems koreguoti nereikia. Patirtis, kaip gydyti 65 metų ir vyresnius pacientus, ribota (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Dozė nepriklauso nuo inkstų funkcijos sutrikimo (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Suaugusiems pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh* rodmuo nuo 5 iki 6), dozės koreguoti nereikia. Remiantis farmakokinetikos tyrimų duomenimis, suaugusiems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh* rodmuo nuo 7 iki 9), rekomenduojama skirti 35 mg kaspofungino dozę vieną kartą per parą. 1-ąją dieną reikia skirti 70 mg pradinę įsotinamąją dozę. Nėra patirties, kaip elgtis, kai suaugusiems pacientams yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh* rodmuo didesnis kaip 9) arba vaikams yra bet kokio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimas kartu su metabolinių fermentų induktoriais

Negausūs duomenys rodo, kad turbūt tikslinga kaspofungino dozę padidinti iki 70 mg vieną kartą per parą po 70 mg įsotinanamosios dozės, kai suaugusieji šio vaisto vartoja kartu su tam tikrais metabolinių fermentų induktoriais (žr. 4.5 skyrių). Kai vaikai (nuo 12 mėnesių iki 17 metų) kaspofungino vartoja kartu su tais pačiais metabolinių fermentų induktoriais (žr. 4.5 skyrių), turbūt tikslinga skirti 70 mg/m² per parą kaspofungino dozę (neviršyti faktinės 70 mg per parą dozės).

Vartojimo metodas

Paruoštą ir atskiestą tirpalą reikia lėtai, maždaug per 1 valandą, sulašinti į veną. Kaip tirpinti, žiūrėkite 6.6 skyriuje.

Tiekiami flakonai po 70 mg ir po 50 mg.

Kaspofunginą reikia vartoti infuzijos būdu vieną kartą per parą.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kaspo fungino vartojimo metu buvo pastebėta anafilaksija. Jeigu tai pasireiškia, kaspo fungino vartojimą reikia nutraukti ir paskirti atitinkamą gydymą. Yra pastebėtos galimai su histamino išsiskyrimu susijusios nepageidaujamos reakcijos, tarp jų išbėrimas, veido patinimas, angioedema, niežulys, šilumos pojūtis ar bronchų spazmas, dėl kurių vartojimą gali prireikti nutraukti ir (arba) paskirti atitinkamą gydymą.

Kaip rodo riboti duomenys, rečiau pasitaikančių ne *Candida* mielių ir ne *Aspergillus* pelėsių, kaspo funginas neveikia. Kaspo fungino efektyvumas gydant šių kitų grybelių sukeltas infekcines ligas nenustatytas.

Kaspo fungino vartojimas kartu su ciklosporinu buvo įvertintas sveikiems suaugusiems savanoriams ir suaugusiems pacientams. Kai kuriems sveikiems suaugusiems savanoriams, kurie kartu su kaspo funginu gavo dvi ciklosporino dozes po 3 mg/kg, alanininės (ALT) ir asparagininės (AST) transaminazių aktyvumas iki 3 kartų viršijo normalų, tačiau nutraukus gydymą tai išnyko. Retrospektyviniame tyrime, kuriame 40 pacientų buvo gydomi kaspo funginu ir ciklosporinu nuo 1 iki 290 dienų (vidutiniškai 17,5 dienos), atliktame, kai kaspo funginas buvo rinkoje, nepasireiškė sunkios nepageidaujamos kepenų reakcijos. Šie duomenys rodo, kad kaspo funginą gali vartoti pacientai, kartu vartojantys ciklosporiną, kai laukiama nauda viršija galimą riziką. Pacientams, kartu vartojantiems kaspo funginą ir ciklosporiną, reikia atidžiai sekti kepenų fermentų aktyvumą.

Suaugusiesiems, kuriems buvo lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, AUC atitinkamai padidėjo maždaug 20 % ir 75 %. Suaugusiesiems esant vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimui, rekomenduojama mažinti paros dozę iki 35 mg. Nėra klinikinės patirties, kaip vartoti vaistą, kai yra sunkus kepenų funkcijos pablogėjimas suaugusiesiems arba bet kokio sunkumo kepenų funkcijos pablogėjimas vaikams. Tikėtina, kad tokiems pacientams kaspo fungino veikimo trukmė bus didesnė, negu esant vidutinio sunkumo kepenų funkcijos pablogėjimui, todėl jiems šį vaistą reikia skirti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Kaspo funginu gydytiems sveikiems savanoriams bei suaugusiems ir vaikams pacientams yra nustatyta kepenų funkcijos laboratorinių tyrimų nuokrypių. Kai kuriems sunkiomis gretutinėmis ligomis sirgusiems suaugusiesiems ir vaikams, kurie kartu su kaspo funginu vartojo daug papildomų vaistinių preparatų, buvo pastebėta kliniškai reikšmingo kepenų funkcijos sutrikimo, hepatito ir kepenų funkcijos nepakankamumo atvejų; jų priežastinis ryšys su kaspo funginu nenustatytas. Pacientus, kuriems gydymo kaspo funginu metu pakinta kepenų funkcijos tyrimų rodmenys, reikia stebėti, ar nepablogės kepenų funkcija, o tęstinio gydymo kaspo funginu rizikos ir naudos santykį reikia iš naujo įvertinti.

Kaspo funginui jau esant rinkoje yra pastebėta *Stevens-Johnson* sindromo (SJS) ir toksinės epidermio nekrolizės (TEN) atvejų. Pacientams, kuriems yra buvusi alerginė odos reakcija, kaspo funginą skirti reikia atsargiai (žr. 4.8 skyrių).

Vartojimas inkstų pakeičiamosios terapijos (IPT) metu

Kai pacientai kaspo fungino vartoja ilgalaikės IPT metu, naudojamos poliakrilnitrilo membranos (pvz., hemofiltracijos ar hemodiafiltracijos metu) gali adsorbuoti vaistinį preparatą, ir dėl to gali sumažėti kaspo fungino veiksmingumas. Dozės didinimas gali nekompensuoti šio poveikio. Rekomenduojama naudoti alternatyvią ekstrakorporinę membraną arba kitą priešgrybelinį vaistinį preparatą. Neveiksmingo gydymo rizika gali lemti infekcijos pasunkėjimą ir mirtį.

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

In vitro tyrimai rodo, kad kaspofunginas neslopina citochromo P450 (CYP) sistemos fermentų. Klinikiniai tyrimai rodo, kad kaspofunginas neskatina kitų medžiagų CYP3A4 metabolizmo. Kaspofunginas nėra P glikoproteino substratas, taip pat jį mažai veikia citochromo P450 fermentai. Tačiau farmakologiniais ir klinikiniais tyrimais (žr. žemiau) nustatyta, kad kaspofunginas sąveikauja su kitais vaistais.

Dviejuose klinikiniuose tyrimuose su sveikais suaugusiais savanoriais ciklosporinas A (viena 4 mg/kg dozė arba dvi 3 mg/kg dozės kas 12 val.) padidino kaspofungino AUC maždaug 35 %. AUC, matyt, padidėjo dėl to, kad kepenys absorbavo mažiau kaspofungino. Kaspofunginas nepadidino ciklosporino koncentracijos plazmoje. Kai kaspofungino ir ciklosporino vartota kartu, alanininės (ALT) ir asparagininės (AST) transaminazių aktyvumas iki 3 kartų viršijo normalų, tačiau, nutraukus gydymą tai išnyko. Retrospektyviniame tyrime, kuriame 40 pacientų buvo gydomi kaspofunginu ir ciklosporinu nuo 1 iki 290 dienų (vidutiniškai 17,5 dienos), atliktame kai kaspofunginas jau buvo rinkoje, nepasireiškė sunkios nepageidaujamos kepenų reakcijos (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kartu vartojantiems šiuos du vaistus reikia atidžiai sekti kepenų fermentų aktyvumą.

Sveikiems suaugusiems savanoriams kaspofunginas 26 % sumažino minimalią takrolimuzo koncentraciją plazmoje. Pacientams, kurie vartoja abu šiuos vaistus, būtina tirti takrolimuzo koncentraciją kraujyje bei atitinkamai koreguoti dozę.

Klinikiniai tyrimai su sveikais suaugusiais savanoriais rodo, kad itraconazolas, amfotericinas B, mikofenolatas, nelfinaviras ar takrolimuzas kliniškai reikšmingai nekeičia kaspofungino farmakokinetikos. Kaspofunginas neveikia amfotericino B, itraconazolo, rifampicino arba mikofenolato mofetilio farmakokinetikos. Duomenų apie tai, ar saugu amfotericiną B, itraconazolą, nelfinavirą ar mikofenolato mofetilį vartoti kartu su kaspofunginu, mažai, tačiau, atrodo, kad specialiu atsargumo priemonių imtis nereikia.

Kai kaspofungino ir rifampicino buvo skiriama kartu sveikiems suaugusiems savanoriams, pirmąją dieną kaspofungino AUC padidėjo 60 %, o minimali plazmos koncentracija dozės veikimo pabaigoje – 170 %. Vaistus kartu vartojant kartotinai, kaspofungino minimali koncentracija laipsniškai mažėjo. Po dviejų savaitžių suaugusiesiems rifampicinas mažai veikė AUC, bet minimali koncentracija dozės veikimo pabaigoje buvo 30 % mažesnė negu vartojant vien kaspofunginą. Galbūt sąveika pasireiškia dėl transportinių baltymų slopinimo pradžioje ir jų sužadinimo vėliau. Galima tikėtis panašios sąveikos su kitais vaistais, kurie sužadina metabolizuojančius fermentus. Negausūs farmakokinetinių tyrimų duomenys rodo, kad kaspofungino AUC gali sumažėti, kai jo skiriama kartu su efavirenzu, nevirapinu, rifampicinu, deksametazonu, fenitoinu ar karbamazepinu. Kai kartu vartojama metabolizuojančių fermentų induktorių, reikia pagalvoti apie kaspofungino dozės suaugusiesiems padidinimą iki 70 mg po 70 mg įsotinimo dozės (žr. 4.2 skyrių).

Visų anksčiau aprašytų vaistų tarpusavio sąveikos tyrimų su suaugusiaisiais metu buvo vartojamos 50 mg arba 70 mg per parą kaspofungino dozės. Kaspofungino didesnių dozių sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimai oficialiai nebuvo atlikti.

Farmakokinetikos duomenų regresinės analizės rezultatai rodo, kad vaikams deksametazono vartojimas kartu su kaspofunginu gali kliniškai reikšmingai sumažinti kaspofungino minimalią koncentraciją dozės veikimo pabaigoje. Šis atradimas nurodo, kad vaikams sumažėjimas bus panašus į nustatytą suaugusiesiems, vartojant induktorius. Vaikams (nuo 12 mėnesių iki 17 metų) kaspofungino vartojant kartu su vaistinių preparatų klirenso induktoriais, pavyzdžiui, rifampicinu, efavirenzu, nevirapinu, fenitoinu, deksametazonu arba karbamazepinu, reikia pagalvoti apie 70 mg/m² kaspofungino dozės skyrimą (neviršyti faktinės 70 mg per parą dozės).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie kaspofungino vartojimą nėštumo metu nėra arba jų yra nedaug. Nėštumo metu šis vaistas neturi būti skiriamas, nebent tai neišvengiama. Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Tiriant gyvūnus, nustatyta, kad kaspofunginas praeina pro placentą.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar kaspofungino išsiskiria su motinos pienu. Turimi farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad kaspofunginas patenka į pieną. Kaspofunginą vartojančios moterys neturi žindyti kūdikio.

Vaisingumas

Su abiejų lyčių žiurkėmis atliktais tyrimais kaspofungino poveikį vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių). Norint įvertinti kaspofungino poveikį vaisingumui, klinikinių duomenų nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Yra pastebėtos padidėjusio jautrumo reakcijos (anafilaksija ir galimai su histamino išsiskyrimu susijusios nepageidaujamos reakcijos) (žr. 4.4 skyrių).

Be to, invazine aspergilioze sergantiems pacientams buvo pastebėta plaučių edema, suaugusiųjų kvėpavimo distreso sindromas (angl. ARDS) ir radiologiškai matomi infiltratai.

Suaugusieji

Klinikinių tyrimų metu 1 865 suaugusių pacientų buvo gydyti vienkartinėmis arba kartotinėmis kaspofungino dozėmis: 564 karščiujantys pacientai, kuriems buvo neutropenija (empirinio gydymo tyrimas), 382 pacientai, sergantys invazine kandidoze, 228 pacientai – invazine aspergilioze, 297 pacientai – lokalizuota *Candida* infekcine liga ir 394 pacientai, įtraukti į I fazės tyrimus. Empirinio gydymo tyrimo metu pacientams dėl piktybinio naviko buvo skiriama chemoterapija arba atliekama hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacija (įskaitant 39 alogenines transplantacijas). Daugumai *Candida* infekcine liga sergančiųjų, įtrauktų į tyrimus su invazine *Candida* infekcija, buvo sunki pagrindinė liga (pvz.: hematologinė ar kita piktybinė liga, neseniai atlikta sunki chirurginė operacija, ŽIV liga), kurią vienu metu reikėjo gydyti daugeliu vaistų. Daugeliui pacientų, dalyvavusių nelyginamajame *Aspergillus* tyrime, buvo sunki predisponuojanti būklė (pvz.: kaulų čiulpų ar periferinių kamieninių ląstelių persodinimas, piktybinė kraujos liga, solidiniai navikai ar organų transplantatas), kurią vienu metu reikėjo gydyti daugeliu vaistų.

Visoms pacientų populiacijoms dažniausia nepageidaujama vietinė injekcijos vietos reakcija buvo flebitas. Pasitaikė ir kitų vietinių reakcijų, pavyzdžiui, eritema, skausmas ir padidėjęs jautrumas, niežėjimas, išskyros ir deginimas.

Klinikiniai nepageidaujami reiškiniai bei laboratorinių tyrimų pokyčiai, pastebėti kaspofunginu gydytiems suaugusiesiems (iš viso 1 780), paprastai buvo lengvi ir dėl jų dažniausiai nereikėjo nutraukti gydymo.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu ir (arba) vaistui jau esant rinkoje buvo pastebėtos šios nepageidaujamos reakcijos.

<i>Organų sistemų klasė</i>	<i>Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)</i>	<i>Nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$)</i>	<i>Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)</i>
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	sumažėjusi hemoglobino koncentracija, sumažėjęs hematokrito rodiklis, sumažėjęs leukocitų kiekis	anemija, trombocitopenija, krešėjimo sutrikimas, leukopenija, padidėjęs eozinofilų kiekis, sumažėjęs trombocitų kiekis, padidėjęs trombocitų kiekis, sumažėjęs limfocitų kiekis, padidėjęs leukocitų kiekis, sumažėjęs neutrofilų kiekis	
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	hipokalemija	per didelis skysčių susikaupimas, hipomagnezėmija, anoreksija, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas, hiperglikėmija, hipokalcėmija, metabolinė acidozė	
<i>Psichikos sutrikimai</i>		nerimas, dezorientacija, nemiga	
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	galvos skausmas	svaigulys, skonio sutrikimas, parestezija, mieguistumas, drebulys, hiposteziija	
<i>Akių sutrikimai</i>		akių gelta, miglotas matymas, vokų edema, padidėjęs ašarojimas	
<i>Širdies sutrikimai</i>		širdies plakimas, tachikardija, aritmija, prieširdžių virpėjimas, stazinis širdies nepakankamumas	
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	flebitas	tromboflebitas, paraudimas, kraujo samplūdis į veidą, hipertenzija, hipotenzija	
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	dusulys	nosies užgulimas, ryklės ir gerklų skausmas, dažnas kvėpavimas, bronchų spazmas, kosulys, priepuolinis dusulys naktį, hipoksija, karkalai, švokštimas	
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	pykinimas, viduriavimas, vėmimas	pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, burnos sausmė, dispepsija, skrandžio diskomfortas, pilvo pūtimas, ascitas, vidurių užkietėjimas, disfagija, meteorizmas	
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai</i>	padidėję kepenų funkcijos rodikliai (alanino aminotransferazės, aspartato aminotransferazės, šarminės fosfatazės, konjuguoto bilirubino, bendrojo bilirubino)	cholestazė, hepatomegalija, hiperbilirubinėmija, gelta, nenormali kepenų funkcija, toksinis poveikis kepenims, kepenų sutrikimas, padidėjusi gama gliutamilttransferazės koncentracija	

Organų sistemų klasė	Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$)	Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	bėrimas, niežėjimas, eritema, per didelis prakaitavimas	daugybinė eritema, makulinis bėrimas, makulinis-papulinis bėrimas, niežintis bėrimas, dilgėlinė, alerginis dermatitas, generalizuotas niežulys, eritematozinis bėrimas, generalizuotas bėrimas, į tymus panašus bėrimas, odos pažaida	Toksinė epidermio nekrolizė ir <i>Stevens-Johnson</i> sindromas (žr. 4.4 skyrių)
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	sąnarių skausmas	nugaros skausmas, galūnių skausmas, kaulų skausmas, raumenų silpnumas, mialgija	
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>		inkstų nepakankamumas, ūminis inkstų nepakankamumas	
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	karščiavimas, drebulys, vietos, į kurią lašinta, niežulys	skausmas, skausmas kateterio įvedimo vietoje, nuovargis, šalčio pojūtis, karščio pojūtis, eritema infuzijos vietoje, sukietėjimas infuzijos vietoje, skausmas infuzijos vietoje, patinimas infuzijos vietoje, flebitas injekcijos vietoje, periferinė edema, skausmingumas, krūtinės diskomfortas, krūtinės skausmas, veido edema, kūno temperatūros pasikeitimo pojūtis, sukietėjimas, infuzijos vietos ekstravazacija, infuzijos vietos sudirginimas, infuzijos vietos flebitas, bėrimas infuzijos vietoje, dilgėlinė infuzijos vietoje, eritema injekcijos vietoje, edema injekcijos vietoje, skausmas injekcijos vietoje, patinimas injekcijos vietoje, negalavimas, edema	
<i>Tyrimai</i>	sumažėjęs kalio kiekis kraujyje, sumažėjęs albumino kiekis kraujyje	padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, teigiama eritrocitų šlapime reakcija, sumažėjęs bendrojo baltymo kiekis, baltymo atsiradimas šlapime, pailgėjęs protrombino laikas, sutrumpėjęs protrombino laikas, sumažėjęs natrio kiekis kraujyje, padidėjęs natrio kiekis kraujyje, sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje, padidėjęs kalcio kiekis kraujyje, sumažėjęs chloridų kiekis kraujyje, padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, sumažėjęs magnio kiekis kraujyje, sumažėjęs fosforo kiekis kraujyje, padidėjęs fosforo kiekis kraujyje, padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje, pailgėjęs aktyvuotas dalinis tromboplastino laikas, sumažėjęs bikarbonatų kiekis kraujyje, padidėjęs chloridų kiekis kraujyje, padidėjęs kalio kiekis kraujyje, padidėjęs kraujospūdis, sumažėjęs šlapimo rūgštis kiekis kraujyje, kraujas šlapime,	

<i>Organų sistemų klasė</i>	<i>Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)</i>	<i>Nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$)</i>	<i>Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)</i>
		nenormalūs kvėpavimo garsai, sumažėjusi anglies dioksido koncentracija, padidėjusi imunosupresinių preparatų koncentracija, padidėjęs tarptautinis normalizuotas santykis, cilindrai šlapime, teigiama leukocitų reakcija šlapime ir padidėjęs šlapimo pH.	

Be to, 100 suaugusiųjų buvo įvertintas kaspofungino 150 mg per parą dozės vartojimas (iki 51 dienos) (žr. 5.1 skyrių). Tyrimo metu palygintas kaspofungino 50 mg per parą dozės (po įsotinimo 70 mg dozės 1-ąją parą) ir 150 mg per parą vartojimas, gydant invazinę kandidozę. Šioje pacientų grupėje, kaspofungino saugumas vartojant didesnę dozę bendrai buvo panašus kaip ir pacientams, vartojantiems 50 mg vieną kartą per parą kaspofungino dozę. Pacientų, kuriems nustatyta sunkių su vaistiniu preparatu susijusių nepageidaujamų reakcijų arba su vaistiniu preparatu susijusių reakcijų, dėl kurių kaspofungino vartojimas buvo nutrauktas, santykis buvo panašus abiejose gydymo grupėse.

Vaikų populiacija

Užbaigtų 5 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 171 vaikas, duomenys rodo, kad bendrasis nepageidaujamų klinikinių reiškinių dažnis vaikams (26,3 %; 95 % PI -19,9; 33,6) nėra didesnis, nei buvo pastebėtas kaspofunginu gydytiems suaugusiems pacientams (43,1 %; 95 % PI -40,0; 46,2). Vis dėlto nepageidaujamų reiškinių pobūdis vaikams ir suaugusiems pacientams galėtų skirtis. Dažniausi nepageidaujami klinikiniai reiškiniai, pastebėti kaspofunginu gydytiems vaikams, buvo karščiavimas (11,7 %), išbėrimas (4,7 %) ir galvos skausmas (2,9 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Buvo pastebėtos šios nepageidaujamos reakcijos.

<i>Organų sistemų klasė</i>	<i>Labai dažni ($\geq 1/10$)</i>	<i>Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)</i>
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>		padidėjęs eozinofilų kiekis kraujyje
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>		galvos skausmas
<i>Širdies sutrikimai</i>		tachikardija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>		paraudimas, mažas kraujospūdis
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>		padidėjusi kepenų fermentų (AST, ALT) koncentracija kraujyje
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		bėrimas, niežulys
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	karščiavimas	drebulys, kateterio vietos skausmas
<i>Tyrimai</i>		sumažėjusi kalio, sumažėjusi magnio, padidėjusi gliukozės, sumažėjusi ir padidėjusi fosforo koncentracija

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Aprašytas atvejis, kai kaspofungino atsitiktinai buvo paskirta iki 400 mg tą pačią dieną. Tai nesukėlė klinikinių požymių reikšmingų nepageidaujamų reakcijų. Dializės metu kaspofunginas nepasišalina.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiskai veikiantys priešgrybeliniai vaistai. ATC kodas – J02AX04.

Veikimo mechanizmas

Kaspofungino acetatas yra pusiau sintetinis lipopeptidas (echinokandinas) – junginys, sintetinamas iš *Glarea lozoyensis* fermentacijos produkto. Kaspofungino acetatas slopina beta (1,3)-D-glukano, kuris yra svarbiausias daugelio siūlinių grybelių ir mielių ląstelės sienelės komponentas, sintezę. Žinduolių ląstelėse beta (1,3)-D-glukano nėra.

Įrodytas fungicidinis kaspofungino poveikis *Candida* mielėms. *In vitro* bei *in vivo* tyrimai parodė, kad, *Aspergillus* paveikus kaspofunginu, įvyksta hifų apikaliinių galų ir šakojimosi taškų, kur ląstelės auga ir dalijasi, lizė ir mirtis.

Farmakodinaminis poveikis

In vitro kaspofunginas aktyvus prieš *Aspergillus* rūšis (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52] ir *Aspergillus candidus* [N = 3]), taip pat ir prieš *Candida* rūšis (*Candida albicans* [N = 1 032], *Candida dubliniensis* [N = 100], *Candida glabrata* [N = 151], *Candida guilliermondii* [N = 67], *Candida kefyr* [N = 62], *Candida krusei* [N = 147], *Candida lipolytica* [N = 20], *Candida lusitanae* [N = 80], *Candida parapsilosis* [N = 215], *Candida rugosa* [N = 1], *Candida tropicalis* [N = 258]), įskaitant padermes su dauginių atsparumą perduodančiomis mutacijomis, ir padermes, kurioms būdingas atsparumas flukonazoliui, amfotericinui B ir 5-flucitozinui, arba padermes, kurios įgyja tokį atsparumą. Jautrumas tirtas Klinikinių ir laboratorinių standartų instituto (CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*), anksčiau vadinto NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*)) modifikuotais M38-A2 (*Aspergillus* rūšys) ir M27-A3 (*Candida* rūšys) metodais.

Mikroorganizmų jautrumo tyrimų ribos

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) nustatyti kaspofunginui mažiausių slopinamųjų koncentracijų (MSK) tyrimų interpretavimo kriterijai nurodyti šiame tinklalapyje: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Atsparumo mechanizmas

Gydymo metu kai kuriems pacientams buvo nustatyti *Candida* izoliatai, kurių jautrumas kaspofunginui buvo sumažėjęs (taikant CLSI patvirtintą standartizuotą MSK tyrimo metodiką buvo nustatytos didesnės nei 2 mg/l kaspofungino MSK-os (MSK padidėjo nuo 4 iki 30 kartų)). Nustatytas atsparumo išsivystymo mechanizmas yra FKS1 ir (arba) FKS2 (*C. glabrata* atveju) geno mutacijos. Šie atvejai buvo susiję su blogomis klinikinėmis baigtimis.

Yra nustatytas *Aspergillus* rūšių *in vitro* atsparumas kaspofunginui. Negausi klinikinė patirtis rodo, kad pacientams, kuriems buvo invazinė aspergiliozė, buvo stebėtas atsparumas kaspofunginui. Atsparumo mechanizmas nėra nustatytas. Įvairių klinikinių *Aspergillus* izoliatų atsparumo kaspofunginui dažnis yra retas. Yra stebėtas *Candida* atsparumas kaspofunginui, tačiau jo dažnis gali skirtis priklausomai nuo regiono arba rūšies.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Invazinė kandidozė suaugusiems pacientams. 239 pacientai buvo įtraukti į pirminį tyrimą, kuriame buvo lyginamas kaspofunginas ir amfotericinas B invazinei kandidozei gydyti. 24 pacientams buvo neutropenija. Dažniausios diagnozės buvo kraujo infekcinės ligos (kandidemija) (77 %, n = 186) ir *Candida* peritonitas (8 %, n = 19); pacientai, sergantys *Candida* endokarditu, osteomielitu ar meningitu nebuvo įtraukti į šį tyrimą. Kaspofungino 50 mg vieną kartą per parą buvo paskirta po 70 mg įsotinio dozės, o amfotericino B – nuo 0,6 mg/kg iki 0,7 mg/kg per parą pacientams, kuriems nebuvo neutropenijos arba nuo 0,7 mg/kg iki 1,0 mg/kg per parą pacientams, kuriems buvo neutropenija. Vidutinė intraveninio gydymo trukmė buvo 11,9 dienos (nuo 1 dienos iki 28 dienų). Gydymo efektyvumas buvo vertinamas pagal ligos simptomų išnykimą ir mikrobiologiškai nustatant organizmo išsivalymą nuo *Candida*. Intraveninio gydymo pabaigoje 224 pacientai buvo įtraukti į gydymo pirminio efektyvumo analizę (MITT analizę); palankių rezultatų dažnis buvo panašus kaip kaspofungino (73 % [80/109]) ir amfotericinu B (62 % [71/115]) gydant invazinę kandidozę [% skirtumas – 12,7 (95,6 % CI -0,7; 26,0)]. Atliekant pirminio efektyvumo analizę (MITT analizę) intraveninio gydymo pabaigoje palankių rezultatų dažnis buvo panašus kaip kandidemija sergančius pacientus gydant kaspofunginu (72 % [66/92]) ir amfotericinu B (63 % [59/94]) [% skirtumas – 10,0 (95,0 % CI -4,5; 24,5)]. Mažiau duomenų gauta tiriant pacientus, sergančius ne kraujo infekcinėmis ligomis. Palankių rezultatų dažnis pacientams, kuriems buvo neutropenija, kaspofungino grupėje buvo 7/14 (50 %) ir amfotericino B grupėje – 4/10 (40 %). Šie nepakankami duomenys pagrįsti empirinio gydymo tyrimo rezultatais.

Antrojo tyrimo metu pacientams, sergantiems invazine kandidoze, buvo skiriama 50 mg kaspofungino per parą (po 70 mg įsotinio dozės 1-ąją parą) arba 150 mg kaspofungino per parą (žr. 4.8 skyrių). Šio tyrimo metu kaspofungino dozė buvo lašinama per 2 val. (vietoje įprasto lašinimo per 1 val). Į šį tyrimą nepateko pacientai, kuriems buvo įtariamas *Candida* sukeltas endokarditas, meningitas ar osteomielitas. Kadangi tai buvo pirminio gydymo tyrimas, į tyrimą taip pat neįtraukti pacientai, kuriems buvo nustatytas atsparumas anksčiau vartotiems priešgrybeliniams preparatams. Į šį tyrimą įtrauktų pacientų, kuriems buvo neutropenija, skaičius taip pat buvo ribotas (8 %). Veiksmingumas buvo antrinis šio tyrimo tikslas. Pacientai, kurie atitiko įtraukimo į tyrimą kriterijus ir gavo vieną ar daugiau kaspofungino dozių pagal tyrimo gydymą, buvo įtraukti į veiksmingumo analizę. Palankaus bendrojo atsako dažnis gydymo kaspofunginu pabaigoje tarp 2 gydymo grupių buvo panašus: 72 % (73/102) ir 78 % (74/95) atitinkamai gydymo 50 mg ir 150 mg kaspofunginu grupėse (skirtumas 6,3 % [95 % PI -5,9; 18,4]).

Invazinė aspergiliozė suaugusiems pacientams. Atvirame nelyginamajame kaspofungino saugumo, toleravimo ir efektyvumo tyrime dalyvavo 69 pacientai (nuo 18 iki 80 metų), sergantys invazine aspergilioze. Pacientai arba buvo atsparūs (liga progresavo arba negerėjo vartojant kitus priešgrybelinius vaistus ne mažiau kaip 7 dienas) kitokiam gydymui (84 % dalyvavusių pacientų), arba netoleravo kitų įprastinių priešgrybelinių vaistų (16 % dalyvavusių pacientų). Dauguma pacientų sirgo kitomis ligomis ar turėjo kitokių sutrikimų (kraujo piktybinės ligos [N = 24], persodinti kaulų čiulpai arba kamieninės ląstelės [N = 18], persodinti organai [N = 8], solidiniai navikai [N = 3], kitos būklės [N = 10]). Invazinei aspergiliozei diagnozuoti ir atsakui į gydymą vertinti (teigiamam atsakui reikėjo kliniškai reikšmingo rentgenologinio ir simptominio pagerėjimo) naudoti griežti kriterijai, pritaikyti pagal Mikozių tyrimo grupės kriterijus. Gydymas truko vidutiniškai 33,7 dienų ir svyravo nuo 1 iki 162 dienų. Nepriklausomų ekspertų grupė nustatė, kad 41 % (26/63) pacientų, gavusių nors vieną kaspofungino dozę, atsakas į gydymą buvo teigiamas. 50 % (26/52) pacientų, kurie kaspofunginu gydėsi ilgiau kaip 7 paras, atsakas buvo teigiamas. 36 % (19/53) pacientų, kurie buvo atsparūs, ir 70 % (7/10) jų, kurie netoleravo prieš tai vartoto gydymo, atsakas buvo teigiamas. Tačiau 5 pacientams, įtrauktiems į tyrimą kaip atspariems, prieš tai gavusiems mažesnes negu dažniausiai skiriama invazinei aspergiliozei gydyti dozes, atsakas į gydymą buvo panašus kaip ir kitų gydymui atsparių pacientų (atitinkamai 2/5 ir 17/48). Teigiamas atsakas į gydymą buvo 47 % (21/45) pacientų, sergančių plaučių liga, ir 28 % (5/18), sergančių ekstrapulmonine liga. 2 iš 8 pacientų, sergančių ekstrapulmonine liga, kuriems taip pat tikrai, tikėtinai ar galimai buvo pažeista CNS, atsakas buvo teigiamas.

Empirinis karščiujančių suaugusių pacientų, kuriems yra neutropenija, gydymas. Į klinikinį tyrimą buvo įtraukta 1 111 nuolat karščiujančių pacientų, kuriems buvo neutropenija ir kurie buvo gydyti

arba kaspofunginu (50 mg vieną kartą per parą po įsotinamosios 70 mg dozės), arba liposominiu amfotericinu B (3,0 mg/kg per parą). Atrinktiems pacientams buvo skiriama chemoterapija dėl piktybinio naviko arba atliekama hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacija. Jiems buvo neutropenija (< 500 ląstelių/mm³ 96 valandas) bei karščiavimas ($> 38,0$ °C), nebuvo atsako į 96 valandas ir ilgiau trunkantį parenterinį antibakterinį gydymą. Pacientai po neutropenijos buvo gydomi dar 72 valandas, ilgiausiai 28 dienas. Tačiau pacientai, kuriems nustatyta grybelinė infekcija, galėjo būti gydomi ilgiau. Pacientui, kuris vaistą gerai toleravo, bet toliau karščiavo, kurio klinikinė būklė pablogėjo po 5 gydymo dienų, tiriamojo vaisto dozė galėjo būti padidinta: kaspofungino – iki 70 mg per parą (gydyta 13,3 % pacientų) arba liposominio amfotericino B – iki 5,0 mg/kg per parą (gydyta 14,3 % pacientų). Iš visų palankių atsaką turėjusių pacientų 1 095 buvo įtraukti į pirminio modifikuoto tikslingo gydymo (MITT) efektyvumo analizę; kaspofunginas (33,9 %) buvo toks pat efektyvus kaip ir liposominis amfotericinas B (33,7 %) [skirtumas – 0,2 % (95,2 % CI -5,6; 6,0)]. Palankus atsakas turėjo atitikti visus 5 kriterijus. Tai: 1) sėkmingas bet kokios pradinės grybelinės infekcijos gydymas (kaspofunginu – 51,9 % [14/27], liposominiu amfotericinu B – 25,9 % [7/27]), 2) neišryškėjusi grybelinė infekcija vartojant tiriamąjį vaistą arba 7 dienas po gydymo (kaspofunginu – 94,8 % [527/556], liposominiu amfotericinu B – 95,5 % [515/539]), 3) 7 dienų išgyvenamumas po gydymo (kaspofunginu – 92,6 % [515/556], liposominiu amfotericinu B – 89,2 % [481/539]), 4) tiriamojo vaisto vartojimas nenutrauktas dėl su vaistu susijusio toksinio poveikio arba nepakankamo efektyvumo (gydymą kaspofunginu baigė 89,7 % [499/556], liposominiu amfotericinu B – 85,5 % [461/539]), 5) išnykęs karščiavimas neutropenijos periodu (gydant kaspofunginu – 41,2 % [229/556], liposominiu amfotericinu B – 41,4 % [223/539]). Gydant kaspofunginu ir liposominiu amfotericinu B pradinės *Aspergillus* rūšių sukeltas infekcijas, atsakas gautas atitinkamai 41,7 % (5/12) ir 8,3 % (1/12), *Candida* rūšių sukeltas infekcijas – atitinkamai 66,7 % (8/12) ir 41,7 % (5/12). Kaspofungino grupės pacientams buvo infekcijų apraiškų, sukeltų šių nedažnų mielių ir pelėsių: *Trichosporon* rūšių (1), *Fusarium* rūšių (1), *Mucor* rūšių (1) ir *Rhizopus* rūšių (1).

Vaikų populiacija

Kaspofungino saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 3 mėnesių iki 17 metų buvo įvertintas dviejų prospektyvinių daugiacentrinių klinikinių tyrimų metu. Tyrimo suplanavimas, diagnostiniai kriterijai ir kriterijai veiksmingumui įvertinti buvo panašūs į atitinkamų tyrimų su suaugusiais pacientais (žr. 5.1 skyrių).

Pirmasis tyrimas, į kurį įtraukti 82 nuo 2 iki 17 metų pacientai, buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, kurio metu lygintas kaspofungino (50 mg/m² IV vieną kartą per parą po įsotinamosios 70 mg/m² dozės 1-ąją parą [neviršyti 70 mg per parą]) ir liposominis amfotericinas B (3 mg/kg IV per parą) pagal gydymo būdą santykiu 2:1 (56 vartojo kaspofunginą, 26 – liposominį amfotericiną B), taikant kaip empyrinį gydymą nuolat karščiuojantiems vaikams, kuriems buvo neutropenija. MITT analizės rezultatuose, koreguotuose pagal rizikos stratifikaciją, absoliutus sėkmės dažnis buvo šis: 46,6 % (26/56) kaspofungino grupėje ir 32,2 % (8/25) liposominio amfotericino B grupėje.

Antrasis tyrimas buvo prospektyvinis, atvirojo kodo, nelyginamasis tyrimas, kaspofungino saugumui ir veiksmingumui vaikams (nuo 6 mėnesių iki 17 metų), kuriems buvo invazinė kandidozė, stemplės kandidozė ir invazinė aspergiliozė, įvertinti (kaip gelbstintis gydymas). Iš 49 pacientų, įtrauktų į tyrimą ir vartojusių kaspofungino 50 mg/m² IV vieną kartą per parą po įsotinamosios 70 mg/m² dozės 1-ąją parą (ne daugiau 70 mg per parą), 48 buvo įtraukti į MITT analizę. Iš jų 37 pacientams buvo invazinė kandidozė, 10 – invazinė aspergiliozė ir 1 – stemplės kandidozė. MITT analizėje naudingą atsaką dažnis pagal indikaciją gydymo kaspofunginu pabaigoje buvo toks: 81 % (30/37) invazinės kandidozės grupėje, 50 % (5/10) invazinės aspergiliozės grupėje ir 100 % (1/1) stemplės kandidozės grupėje.

Dvigubai koduoto, atsitiktinių imčių (2:1) lyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuoto saugumo, toleravimo ir veiksmingumo tyrimo metu lygintas kaspofungino (2 mg/kg per parą, infuzuoto į veną per 2 val.) ir amfotericino B deoksicholato (1 mg/kg per parą) poveikis naujagimiams ir iki 3 mėn. amžiaus kūdikiams, sirgusiems pasėliu patvirtinta invazine kandidoze. Dėl prasto tiriamųjų įtraukimo tyrimas buvo nutrauktas anksčiau negu numatyta, įtraukus tik 51 pacientą. Pacientų, kurie išgyveno 2 savaites po gydymo neapsikrėtę grybeliais, dalis kaspofungino grupėje (71,0 %) buvo panaši kaip

amfotericino B deoksicholato (68,8 %). Pagal šio tyrimo duomenis dozavimo naujagimiams ir kūdikiams rekomendacijų pateikti negalima.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pasiskirstymas

Didelis kaspofungino kiekis susijungia su albuminu. Nesusijungusio kaspofungino frakcija plazmoje įvairuoja nuo 3,5 % sveikiems savanoriams iki 7,6 % pacientams, sergantiems invazine kandidoze. Pasiskirstymas svarbus kaspofungino farmakokinetikai plazmoje bei lemia dispozicijos alfa ir beta fazių greitį. Didžiausia koncentracija audiniuose susidarė po 1,5–2 dienų po vaisto pavartojimo, kai 92 % dozės pasiskirstė audiniuose. Panašu, kad tik labai maža į audinius patekusio kaspofungino dalis vėliau grįžta į plazmą nepakitusi. Taigi eliminacija vyksta, kai pasiskirstymas nesubalansuotas, ir neįmanoma teisingai nustatyti kaspofungino pasiskirstymo tūrio.

Biotransformacija

Kaspofunginas savaime skyla į junginį, turintį atvirą žiedą, toliau metabolizuojamas hidrolizuojant peptidą ir vykstant N-acetiliniui. Nedideli dviejų tarpinių produktų kiekiai, susidarę skilimo iki atvirą žiedą turinčio junginio metu, negrįžtamai susijungia su plazmos baltymais.

Tyrimai *in vitro* rodo, kad kaspofunginas neslopina citochromo P450 fermentų 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 ar 3A4. Per klinikinius tyrimus kaspofunginas nesužadino ir neslopino kitų vaistų CYP3A4 metabolizmo. Kaspofunginas nėra P-glikoproteino substratas ir jį mažai veikia P450 fermentai.

Eliminacija

Kaspofunginas iš plazmos pašalinamas lėtai, klirensas – 10–12 ml/min. Po vienkartinės 1 val. infuzijos į veną kaspofungino koncentracija plazmoje mažėja polifaziškai. Trumpa alfa fazė būna tuoj pat po infuzijos, paskui prasideda beta fazė, kada pusinės eliminacijos periodas yra nuo 9 val. iki 11 val. Be to, būna papildoma gama fazė, kai pusinės eliminacijos periodas yra 45 val. Plazmos klirensas daugiau priklauso nuo pasiskirstymo negu nuo išskyrimo ar biotransformacijos.

Apie 75 % radioaktyviai žymėto vaisto dozės buvo per 27 dienas rasta: 41 % – šlapime ir 34 % – išmatose. Per pirmąsias 30 val. po pavartojimo kaspofungino išsiskiria mažai. Vaistas išsiskiria lėtai ir galutinis radioaktyvumo pusperiodis būna 12–15 dienų. Su šlapimu išsiskiria nedaug (apie 1,4 % dozės) nepakitusio kaspofungino.

Kaspofungino farmakokinetika didinant dozę yra ne visai tiesinė, kartu didėja akumuliacija, be to, vartojant kartotines dozes, nuo dozės priklauso, kada susidaro pusiausvyrinė būklė.

Specialios pacientų grupės

Didesnė kaspofungino veikimo trukmė nustatyta suaugusiems pacientams, kuriems yra inkstų ar lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, taip pat moterims bei senyviems žmonėms. Ši poveikio trukmė nepadidėjo tiek, kad reiktų koreguoti dozę. Suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo kepenų sutrikimu, taip pat daugiau sveriantiems, kartais reikia koreguoti dozę (žr. žemiau).

Svoris. Tiriant kandidozę sergančius suaugusius pacientus, nustatyta, kad kaspofungino farmakokinetika priklauso nuo kūno svorio. Didėjant kūno svoriui koncentracija plazmoje mažėja. Manoma, kad 80 kg sveriančiam suaugusiam pacientui koncentracija yra vidutiniškai 23 % mažesnė negu sveriančiam 60 kg (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas. Suaugusiems pacientams, kuriems buvo lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, AUC atitinkamai padidėjo 20 % ir 75 %. Nėra klinikinės patirties, kaip vaistas veikia suaugusius pacientus esant sunkiam kepenų funkcijos sutrikimui ir vaikus esant bet kokio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimui. Buvo tiriamos kartotinės dozės suaugusiems pacientams, turintiems vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą. Jie gavo sumažintą paros dozę – 35 mg vieną kartą per parą, ir jų AUC buvo panašus kaip asmenų, kurių kepenų funkcija normali, ir kuriems taikytas standartinis režimas (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas. Atliekant vienkartinę 70 mg dozių klinikinius tyrimus suaugusiems savanoriams, nustatyta, kad sergančių lengvu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas – nuo 50 iki 80 ml/min), ir kontrolinės grupės asmenų kaspofungino farmakokinetika buvo panaši. Asmenims, kuriems buvo vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas – nuo 31 iki 49 ml/min), sunkus (kreatinino klirensas – nuo 5 iki 30 ml/min) ir terminalinis (kreatinino klirensas < 10 ml/min ir būtina dializė) inkstų funkcijos sutrikimas, nuo vienkartinės kaspofungino dozės koncentracija plazmoje padidėjo vidutiniškai (AUC – 30–49 %). Tačiau invazine kandidoze, stemplės kandidoze ar invazine aspergilioze sergantiems suaugusiems pacientams, vartojusiems kartotines kaspofungino dozes po 50 mg kartą per parą, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas neturėjo įtakos kaspofungino koncentracijai. Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Kaspofunginas nepašalina dializuojant, todėl jo nereikia papildomai vartoti po dializės.

Lytis. Moterims kaspofungino koncentracija plazmoje buvo vidutiniškai 17–38 % didesnė negu vyrams.

Senyvi žmonės. Palyginti su jaunesniais asmenimis, senyviems vyrams buvo šiek tiek didesnis AUC (28 %) ir C_{24h} (32 %). Panaši nedidelė amžiaus įtaka buvo nustatyta ir vyresniems empiriškai gydytiems arba invazine kandidoze sergantiems pacientams palyginti su jaunesniais.

Rasė. Baltųjų, juodaodžių, lotynų Amerikos gyventojų ir metisų kaspofungino farmakokinetika kliniškai reikšmingai nesiskyrė.

Vaikų populiacija

Kaspofungino plazmos AUC_{0-24h} paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), vartojusiems kaspofungino po 50 mg/m² per parą (daugiausia 70 mg per parą), apskritai buvo panašus į nustatytą po 50 mg per parą kaspofungino vartojusiems suaugusiems. Visi paaugliai vartojo daugiau kaip 50 mg per parą dozes ir faktiškai 6 iš 8 vartojo didžiausią 70 mg per parą dozę. Šiems paaugliams kaspofungino koncentracija kraujo plazmoje buvo sumažinta atitinkamai iki suaugusiųjų, vartojusių 70 mg per parą dozę, kurią dažniausiai vartojo paaugliai.

Vaikams (nuo 2 iki 11 metų) po kartotinių 50 mg/m² per parą (daugiausia 70 mg per parą) kaspofungino dozių vartojimo kaspofungino plazmos AUC_{0-24h} buvo panašus į nustatytą suaugusiems, kurie vartojo 50 mg per parą.

Mažiems vaikams ir kūdikiams (nuo 12 iki 23 mėnesių) po kartotinių 50 mg/m² per parą (daugiausia 70 mg per parą) kaspofungino dozių vartojimo kaspofungino plazmos AUC_{0-24h} buvo panašus į nustatytą suaugusiems, kurie vartojo 50 mg per parą kaspofungino, ir vyresniems (nuo 2 iki 11 metų) vaikams, kurie vartojo 50 mg/m² per parą dozę.

Apskritai, vaikams nuo 3 iki 10 mėnesių farmakokinetikos, veiksmingumo ir saugumo duomenų nepakanka. Vieno 10 mėnesių vaiko, vartojusio 50 mg/m² per parą dozę, farmakokinetikos tyrimo duomenys parodė, kad AUC_{0-24h} buvo toks pat, kaip nustatytas vyresniems vaikams ir suaugusiems, vartojusiems atitinkamai po 50 mg/m² ir 50 mg dozę, tuo tarpu vieno 6 mėnesių vaiko, vartojusio 50 mg/m² dozę, AUC_{0-24h} buvo šiek tiek didesnis.

Naujagimiams ir kūdikiams (< 3 mėnesių) po kartotinių kaspofungino 25 mg/m² per parą dozių (atitinkančių 2,1 mg/kg paros dozės vidurkį) vartojimo kaspofungino didžiausia koncentracija (C_{1h}) ir minimali koncentracija dozės veikimo pabaigoje (C_{24h}), buvo panašios į nustatytas suaugusiems, kurie vartojo kaspofungino po 50 mg per parą. Pirmąją parą šių naujagimių ir kūdikių C_{1h} buvo panašus, o C_{24h} vidutiniškai (36 %) padidėjęs, palyginti su suaugusiaisiais. Vis dėlto buvo nustatytas tiek C_{1h} (4-ąją parą geometrinis vidurkis 11,73 µg/ml, kitimas nuo 2,63 iki 22,05 µg/ml), tiek C_{24h} (4-ąją parą geometrinis vidurkis 3,55 µg/ml, kitimas nuo 0,13 µg/ml iki 7,17 µg/ml) kintamumas. Šio tyrimo metu AUC_{0-24h} matavimai neatlikti dėl kraujo plazmos bandinių stokos. Pažymėtina, kad prospektyvinių tyrimų su naujagimiais ir kūdikiais iki 3 mėnesių metu kaspofungino veiksmingumas ir saugumas nebuvo pakankamai ištirtas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių iki 7–8 mg/kg į veną toksiškumo tyrimai su žiurkėmis ir beždžionėmis rodo, kad galimos injekcijos vietos reakcijos žiurkėms ir beždžionėms, taip pat galimi histamino atsipalaidavimo požymiai žiurkėms bei šalutinio poveikio kepenims požymiai beždžionėms. Per toksiškumo raidai tyrimus su beždžionėmis kaspofungino dozės po 5 mg/kg mažino vaisiaus kūno svorį bei dažniau trikdė stuburo, krūtinkaulio ir kaukolės kaulų kaulėjimą, be to, kartu pasireiškė šalutinis poveikis motinai, pavyzdžiui, nustatyti histamino atsipalaidavimo požymiai nėščioms žiurkėms. Taip pat šiems gyvūnams dažniau pasitaikė kaklo šonkaulių. Kaspofungino galimo genotoksiškumo tyrimo *in vitro* rezultatai, taip pat *in vivo* kaulų čiulpų chromosomų testas pelėms buvo neigiami. Ilgalaikių gyvūnų tyrimų galimam karcinogeniškumui įvertinti neatlikta. Su abiejų lyčių žiurkėmis atliktų tyrimų metu iki 5 mg/kg per parą kaspofungino dozės poveikių vaisingumui nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė
Manitolis (E421)
Ledinė acto rūgštis
Natrio hidroksidas (pH sureguliuoti)

6.2 Nesuderinamumas

Negalima maišyti su gliukozės turinčiais skiedikliais, nes tokiuose skiedikliuose CANCIDAS yra nestabilus. Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Paruoštas vartojimui koncentratas: suvartoti nedelsiant. Stabilumo duomenys rodo, kad infuzinio tirpalo koncentratas tinkamas vartoti iki 24 val., jei flakonas laikomas 25 °C ar žemesnėje temperatūroje ir tirpinta injekciniu vandeniu.

Praskiestas tirpalas infuzijai: suvartoti nedelsiant. Stabilumo duomenys rodo, kad tirpalas tinkamas vartoti iki 24 val., jei maišelis (butelis) infuzijai į veną laikomas 25 °C ar žemesnėje temperatūroje, arba iki 48 val., jei laikomas atšaldytas (2 °C–8 °C) ir atskiestas infuziniu 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) ar 2,25 mg/ml (0,225 %) natrio chlorido tirpalu arba Ringerio laktato tirpalu.

CANCIDAS sudėtyje nėra konservantų. Mikrobiologiniu požiūriu vaistą reikia suvartoti nedelsiant. Jei šio reikalavimo nesilaikoma, už laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas, ir laikyti negalima ilgiau kaip 24 val. 2 °C–8 °C temperatūroje, išskyrus tuos atvejus, kai tirpinama ir skiedžiama aseptinėmis kontroliuojamomis ir įteisintomis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Neatidaryti flakonai: laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

CANCIDAS 50 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

10 ml I tipo stiklo flakonas, užkimštas raudonos spalvos aliuminio juosta apjuostu pilku butilo gumos kamštelio su plastiko dangteliu.

CANCIDAS 70 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

10 ml I tipo stiklo flakonas, užkimštas oranžinės spalvos aliuminio juosta apjuostu pilku butilo gumos kamštelio su plastiko dangteliu.

Tiekiamas pakuotėmis po 1 flakoną.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

CANCIDAS tirpinimas

NEVARTOTI SKIEDIKLIŲ, KURIUOSE YRA GLIUKOZĖS, nes tokiuose skiedikliuose CANCIDAS yra nestabilus. CANCIDAS SU KITAIS VAISTAIS NEMAIŠYTI IR KARTU NELAŠINTI, nes nėra duomenų apie CANCIDAS suderinamumą su kitomis į veną skiriamomis medžiagomis, priedais ar kitais vaistais. Tirpalą apžiūrėti, ar nėra priemaišų, ar nepakitusi spalva.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

CANCIDAS 50 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

VARTOJIMO INSTRUKCIJA SUAUGUSIESIEMS

1 veiksmas. Tirpinimas standartiniame flakone

Prieš tirpinant miltelius, flakoną perkelti į kambario temperatūrą ir, laikantis aseptikos reikalavimų, pridėti 10,5 ml injekcinio vandens. Taip ištirpinus, flakone bus 5,2 mg/ml koncentracija.

Balti ar balkšvi liofilizuoti milteliai ištirps visiškai. Atsargiai maišyti, kol tirpalas taps skaidrus. Paruoštą tirpalą apžiūrėti, ar nėra priemaišų, ar nepakitusi spalva. Tokį paruoštą tirpalą galima laikyti iki 24 val. 25 °C arba žemesnėje temperatūroje.

2 veiksmas. CANCIDAS koncentrato skiedimas infuziniu tirpalu

Infuziniam tirpalui paruošti vartoti injekcinį natrio chlorido tirpalą arba Ringerio laktato tirpalą. Infuzinis tirpalas ruošiamas laikantis aseptikos reikalavimų į 250 ml infuzijos maišelį ar butelį pridėdant reikiamą kiekį paruošto koncentrato (kaip parodyta tolesnėje lentelėje). Jei reikia, gali būti skiriamos sumažinto tūrio 100 ml infuzijos 50 mg ar 35 mg paros dozėmis. Drumsto ar su nuosėdomis tirpalo nevartoti.

INFUZINIO TIRPALO SUAUGUSIESIEMS GAMINIMAS

DOZĖ*	Paruošto CANCIDAS koncentrato kiekis, kurį reikia perpilti į maišelį arba butelį infuzijoms	Standartinio tirpalo (CANCIDAS koncentrato skiesto 250 ml) galutinė koncentracija	Sumažinto tūrio infuzijos (CANCIDAS koncentrato skiesto 100 ml) galutinė koncentracija
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg, sumažintas tūris	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg, yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (iš vieno flakono po 50 mg)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg, yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (iš vieno flakono po 50 mg), sumažintas tūris	7 ml	-	0,34 mg/ml

* Visiems flakonams praskiesti reikia vartoti 10,5 ml.

VARTOJIMO INSTRUKCIJA VAIKAMS

Kūno paviršiaus ploto (KPP) apskaičiavimas vaistiniam preparatui dozuoti vaikams

Prieš ruošdami infuzinį tirpalą apskaičiuokite paciento kūno paviršiaus plotą (KPP) pagal šią formulę (Mosteller formulė):

$$\text{KPP (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Ūgis (cm)} \times \text{kūno svoris (kg)}}{3600}}$$

70 mg/m² infuzijos vyresniems kaip 3 mėnesių vaikams paruošimas (naudojant 50 mg flakoną)

1. Nustatyti faktinę įsotinamąją dozę, kurią reikia vartoti vaikui, naudojant paciento KPP (kaip apskaičiuota pirmiau) ir šią lygtį:
 $\text{KPP (m}^2\text{)} \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{įsotinamoji dozė}$
Didžiausia įsotinamoji dozė 1-ąją parą neturi viršyti 70 mg, nepaisant apskaičiuotosios dozės pacientui.
2. Atšaldytą CANCIDAS flakoną atšildyti iki kambario temperatūros.
3. Laikantis aseptikos reikalavimų pridėti 10,5 ml injekcinio vandens.^a Šį atskiestą tirpalą galima laikyti iki 24 valandų 25 °C ar žemesnėje temperatūroje.^b Taip paruošus, galutinė kaspofungino koncentracija flakone bus 5,2 mg/ml.
4. Iš flakono paimti vaistinio preparato kiekį, lygų apskaičiuotajai įsotinamajai dozei (1 veiksmas). Laikantis aseptikos reikalavimų šį atskiestą CANCIDAS kiekį (ml)^c perkelti į maišelį (ar butelį) i.v. infuzijoms, kuriame yra 250 ml 0,9 %, 0,45 % arba 0,225 % infuzinio natrio chlorido tirpalo arba infuzinio Ringerio laktato tirpalo. Arba kitaip, atskiestą CANCIDAS kiekį (ml)^c galima sumaišyti su sumažinto tūrio 0,9 %, 0,45 % arba 0,225 % infuziniu natrio chlorido tirpalu arba infuziniu Ringerio laktato tirpalu, neviršijant galutinės 0,5 mg/ml koncentracijos. Šį infuzijų tirpalą, laikomą 25 °C ar žemesnėje temperatūroje, suvartoti per 24 val., o laikomą atšaldytą (2 °C–8 °C) – per 48 val.

50 mg/m² infuzijos vyresniems kaip 3 mėnesių vaikams paruošimas (naudojant 50 mg flakoną)

1. Nustatyti faktinę palaikomąją paros dozę, kurią reikia vartoti vaikui, naudojant paciento KPP (kaip apskaičiuota pirmiau) ir šią lygtį:
 $\text{KPP (m}^2\text{)} \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{palaikomoji paros dozė}$
Palaikomoji paros dozė neturi viršyti 70 mg, nepaisant apskaičiuotosios dozės pacientui.
2. Atšaldytą CANCIDAS flakoną atšildyti iki kambario temperatūros.
3. Laikantis aseptikos reikalavimų pridėti 10,5 ml injekcinio vandens.^a Šį atskiestą tirpalą galima laikyti iki 24 valandų 25 °C ar žemesnėje temperatūroje.^b Taip paruošus, galutinė kaspofungino koncentracija flakone bus 5,2 mg/ml.
4. Iš flakono paimti vaistinio preparato kiekį, lygų apskaičiuotajai palaikomajai paros dozei (1 veiksmas). Laikantis aseptikos reikalavimų šį atskiestą CANCIDAS kiekį (ml)^c perkelti į maišelį (ar butelį) i.v. infuzijoms, kuriame yra 250 ml 0,9 %, 0,45 % arba 0,225 % infuzinio natrio chlorido tirpalo arba infuzinio Ringerio laktato tirpalo. Arba kitaip, atskiestą CANCIDAS kiekį (ml)^c galima sumaišyti su sumažinto tūrio 0,9 %, 0,45 % arba 0,225 % infuziniu natrio chlorido tirpalu arba infuziniu Ringerio laktato tirpalu, neviršijant galutinės 0,5 mg/ml koncentracijos. Šį infuzijų tirpalą, laikomą 25 °C ar žemesnėje temperatūroje, suvartoti per 24 val., o laikomą atšaldytą (2 °C – 8 °C) – per 48 val.

Pastabos paruošimui:

- a. Baltas ar balkšvas briketas ištirps visiškai. Atsargiai maišyti, kol tirpalas taps skaidrus.
- b. Ruošiant tirpalą ir prieš lašinant infuziją apžiūrėti, ar nėra priemaišų, ar nepakitusi spalva. Drumsto ar su nuosėdomis tirpalo nevartoti.
- c. CANCIDAS pakuotė užtikrina visą nurodytą flakono dozę (50 mg), kai iš flakono ištraukiama 10 ml.

CANCIDAS 70 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

VARTOJIMO INSTRUKCIJA SUAUGUSIESIEMS

1 veiksmas. Tirpinimas standartiniame flakone

Prieš tirpinant miltelius, flakoną perkelti į kambario temperatūrą ir, laikantis aseptikos reikalavimų, pridėti 10,5 ml injekcinio vandens. Taip ištirpinus, flakone bus 7,2 mg/ml koncentracija.

Balti ar balkšvi liofilizuoti milteliai ištirps visiškai. Atsargiai maišyti, kol tirpalas taps skaidrus. Paruoštą tirpalą apžiūrėti, ar nėra priemaišų, ar nepakitusi spalva. Tokį paruoštą tirpalą galima laikyti iki 24 val. 25 °C arba žemesnėje temperatūroje.

2 veiksmas. CANCIDAS koncentrato skiedimas infuziniu tirpalu

Infuziniam tirpalui paruošti vartoti injekcinį natrio chlorido tirpalą arba Ringerio laktato tirpalą. Infuzinis tirpalas ruošiamas laikantis aseptikos reikalavimų į 250 ml infuzijos maišelį ar butelį pridėdant reikiamą kiekį paruošto koncentrato (kaip parodyta tolesnėje lentelėje). Jei reikia, gali būti skiriamos sumažinto tūrio 100 ml infuzijos 50 mg ar 35 mg paros dozėms. Drumsto ar su nuosėdomis tirpalo nevartoti.

INFUZINIO TIRPALO SUAUGUSIESIEMS GAMINIMAS

DOZĖ*	Paruošto CANCIDAS koncentrato kiekis, kurį reikia perpilti į maišelį arba butelį infuzijoms	Standartinio tirpalo (CANCIDAS koncentrato skiesto 250 ml) galutinė koncentracija	Sumažinto tūrio infuzijos (CANCIDAS koncentrato skiesto 100 ml) galutinė koncentracija
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Nerekomenduojama
70 mg (iš dviejų flakonų po 50 mg)**	14 ml	0,28 mg/ml	Nerekomenduojama
35 mg, yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (iš vieno flakono po 70 mg)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

* Visiems flakonams praskiesti reikia vartoti 10,5 ml.

** Jei 70 mg flakono nėra, 70 mg dozė galima paruošti iš dviejų 50 mg flakonų.

VARTOJIMO INSTRUKCIJA VAIKAMS

Kūno paviršiaus ploto (KPP) apskaičiavimas vaistiniam preparatui dozuoti vaikams

Prieš ruošdami infuzinį tirpalą apskaičiuokite paciento kūno paviršiaus plotą (KPP) pagal šią formulę (Mosteller formulė):

$$KKP (m^2) = \sqrt{\frac{\bar{U}gis (cm) \times kūno\ svoris (kg)}{3600}}$$

70 mg/m² infuzijos vyresniems kaip 3 mėnesių vaikams paruošimas (naudojant 70 mg flakoną)

1. Nustatyti faktinę įsotinamąją dozę, kurią reikia vartoti vaikui, naudojant paciento KPP (kaip apskaičiuota pirmiau) ir šią lygtį:
 $KKP (m^2) \times 70 mg/m^2 = įsotinamoji\ dozė$
Didžiausia įsotinamoji dozė 1-ąją parą neturi viršyti 70 mg, nepaisant apskaičiuotosios dozės pacientui.
2. Atšaldytą CANCIDAS flakoną atšildyti iki kambario temperatūros.

3. Laikantis aseptikos reikalavimų pridėti 10,5 ml injekcinio vandens.^a Šį atskiestą tirpalą galima laikyti iki 24 valandų 25 °C ar žemesnėje temperatūroje.^b Taip paruošus, galutinė kaspofungino koncentracija flakone bus 7,2 mg/ml.
4. Iš flakono paimti vaistinio preparato kiekį, lygų apskaičiuotajai įsotinamajai dozei (1 veiksmas). Laikantis aseptikos reikalavimų šį atskiestą CANCIDAS kiekį (ml)^c perkelti į maišelį (ar butelį) i.v. infuzijoms, kuriame yra 250 ml 0,9 %, 0,45 % arba 0,225 % infuzinio natrio chlorido tirpalo arba infuzinio Ringerio laktato tirpalo. Arba kitaip, atskiestą CANCIDAS kiekį (ml)^c galima sumaišyti su sumažinto tūrio 0,9 %, 0,45 % arba 0,225 % infuziniu natrio chlorido tirpalu arba infuziniu Ringerio laktato tirpalu, neviršijant galutinės 0,5 mg/ml koncentracijos. Šį infuzijų tirpalą, laikomą 25 °C ar žemesnėje temperatūroje, suvartoti per 24 val., o laikomą atšaldytą (2 °C–8 °C) – per 48 val.

50 mg/m² infuzijos vyresniems kaip 3 mėnesių vaikams paruošimas (naudojant 70 mg flakoną)

1. Nustatyti faktinę palaikomąją paros dozę, kurią reikia vartoti vaikui, naudojant paciento KPP (kaip apskaičiuota pirmiau) ir šią lygtį:

$$KPP (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{palaikomoji paros dozė}$$
 Palaikomoji paros dozė neturi viršyti 70 mg, nepaisant apskaičiuotosios dozės pacientui.
2. Atšaldytą CANCIDAS flakoną atšildyti iki kambario temperatūros.
3. Laikantis aseptikos reikalavimų pridėti 10,5 ml injekcinio vandens.^a Šį atskiestą tirpalą galima laikyti iki 24 valandų 25 °C ar žemesnėje temperatūroje.^b Taip paruošus, galutinė kaspofungino koncentracija flakone bus 7,2 mg/ml.
4. Iš flakono paimti vaistinio preparato kiekį, lygų apskaičiuotajai palaikomajai paros dozei (1 veiksmas). Laikantis aseptikos reikalavimų šį atskiestą CANCIDAS kiekį (ml)^c perkelti į maišelį (ar butelį) i.v. infuzijoms, kuriame yra 250 ml 0,9 %, 0,45 % arba 0,225 % infuzinio natrio chlorido tirpalo arba infuzinio Ringerio laktato tirpalo. Arba kitaip, atskiestą CANCIDAS kiekį (ml)^c galima sumaišyti su sumažinto tūrio 0,9 %, 0,45 % arba 0,225 % infuziniu natrio chlorido tirpalu arba infuziniu Ringerio laktato tirpalu, neviršijant galutinės 0,5 mg/ml koncentracijos. Šį infuzijų tirpalą, laikomą 25 °C ar žemesnėje temperatūroje, suvartoti per 24 val., o laikomą atšaldytą (2 °C–8 °C) – per 48 val.

Pastabos paruošimui:

- a. Baltas ar balkšvas briketas ištirps visiškai. Atsargiai maišyti, kol tirpalas taps skaidrus.
- b. Ruošiant tirpalą ir prieš lašinant apžiūrėti, ar nėra priemaišų, ar nepakitusi spalva. Drumsto ar su nuosėdomis tirpalo nevartoti.
- c. CANCIDAS pakuotė užtikrina visą nurodytą flakono dozę (70 mg), kai iš flakono ištraukiama 10 ml.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2001 m. spalio 24 d.

Paskutinio perregistravimo data 2011 m. rugsėjo 07 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nyderlandai
arba

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo „Preparato charakteristikų santraukos“ 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CANCIDAS 50 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
kaspofunginas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 50 mg kaspofungino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sacharozė, manitolis (E421), ledinė acto rūgštis ir natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Ištirpinus ir praskiedus leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/196/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

CANCIDAS 50 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
kaspofunginas
Leisti į veną i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CANCIDAS 70 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
kaspofunginas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 70 mg kaspofungino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sacharozė, manitolis (E421), ledinė acto rūgštis ir natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Ištirpinus ir praskiedus leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/196/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

CANCIDAS 70 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
kaspofunginas
Leisti į veną i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Cancidas 50 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui Cancidas 70 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui kaspofunginas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdant Jums arba Jūsų vaikui leisti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Cancidas ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Cancidas
3. Kaip vartoti Cancidas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Cancidas
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Cancidas ir kam jis vartojamas

Kas yra Cancidas

Cancidas sudėtyje yra vaistinės medžiagos, vadinamos kaspofunginu. Jis priklauso vaistų grupei, vadinamai priešgrybeliniais vaistais.

Kam Cancidas vartojamas

Cancidas yra vartojamas šiomis infekcijomis sergantiems vaikams, paaugliams ir suaugusiems pacientams gydyti:

- sunkia grybelių sukelta audinių ar organų infekcine liga (vadinama „invazine kandidoze“). Šią infekcinę ligą sukelia grybelių (mielių) ląstelės, vadinamos *Candida*. Šio tipo infekcine liga gali susirgti operuoti ligoniniai arba žmonės, kurių imuninė sistema yra silpna. Šių infekcinių ligų dažniausi simptomai yra antibakteriniam gydymui atsparūs karščiavimas ir šaltkrėtis.
- grybelių sukelta infekcine nosies, prienosinių ančių ar plaučių liga (vadinama „invazine aspergilioze“), kai kitas priešgrybelinis gydymas neveikė arba sukėlė šalutinį poveikį. Šią infekcinę ligą sukelia pelėsiai, vadinami *Aspergillus*. Šio tipo infekcine liga susirgti gali pacientai, kuriems taikyta chemoterapija, kuriems persodinti organai arba kurių imuninė sistema yra silpna.
- įtariama grybelių sukelta infekcine liga, jeigu gydant antibiotikais nepraeina karščiavimas arba baltųjų kraujo kūnelių kiekis išlieka per mažas. Šio tipo infekcine liga susirgti gali pacientai, kuriems taikyta chemoterapija, kuriems persodinti organai arba kurių imuninė sistema yra silpna.

Kaip veikia Cancidas

Dėl Cancidas poveikio grybelio ląstelių sienelės tampa trapios ir grybelis nebeauga. Tai sustabdo infekcijos plitimą ir suteikia organizmo natūraliai apsaugai galimybę visiškai pašalinti infekciją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Cancidas

Cancidas vartoti negalima

- Jeigu yra alergija kaspofunginui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju, slaugytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Cancidas.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Cancidas, jeigu:

- Jums yra alergija bet kokiam kitam vaistui;
- sergate ar sirgote kepenų ligomis. Galbūt Jums reikės skirti kitokią šio vaisto dozę;
- vartojate ciklosporiną (jis vartojamas apsaugoti nuo persodinto organo atmetimo reakcijos arba slopinti imuninę sistemą). Gydomo metu gydytojas gali papildomai tirti kraują.
- sergate arba sirgote bet kokia kita liga.

Jeigu bet kuri iš pirmiau išvardytų sąlygų Jums tinka (arba jeigu abejojate), pasitarkite su gydytoju, slaugytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Cancidas.

Be to, Cancidas gali sukelti sunkias nepageidaujamas reakcijas odoje, tokias kaip *Stevens-Johnson* sindromas (SJS) ar toksinė epidermio nekrolizė (TEN).

Kiti vaistai ir Cancidas

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto ar augalinius preparatus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, slaugytojui arba vaistininkui. To reikia, nes Cancidas gali pakeisti kai kurių kitų vaistų veikimą. Be to, kai kurie kiti vaistai gali pakeisti Cancidas veikimą.

Pasakykite gydytojui, slaugytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- ciklosporiną ar takrolimuzą (jie padeda apsaugoti nuo persodinto organo atmetimo arba slopina imuninę sistemą), nes gydymo metu gydytojui gali prireikti papildomai tirti kraują;
- kai kurių vaistų nuo ŽIV, tokių kaip efavirenzas ar nevirapinas;
- fenitoiną ar karbamazepiną (vartojamų traukuliams gydyti);
- deksametazoną (steroidą);
- rifampiciną (antibiotiką).

Jeigu bet kuri iš pirmiau išvardytų sąlygų Jums tinka (arba jeigu abejojate), pasitarkite su gydytoju, slaugytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Cancidas.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- Cancidas su nėščiosiomis netirtas. Nėštumo metu jį galima skirti tik tada, kai laukiama nauda pateisina galimą riziką negimusiam kūdikiui.
- Cancidas gydomoms moterims žindyti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nėra duomenų, kad Cancidas galėtų veikti Jūsų gebėjimą vairuoti automobilį arba valdyti mechanizmus.

Cancidas sudėtyje yra natrio

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Cancidas

Cancidas visada paruoš ir Jums sulašins sveikatos priežiūros specialistas.

Cancidas bus Jums sulašinamas:

- vieną kartą per parą kiekvieną dieną;
- lėta injekcija į veną (intravenine infuzija);
- maždaug per 1 valandą.

Gydytojas nuspręs, kaip ilgai ir po kiek Cancidas kiekvieną dieną Jums reikės vartoti. Jis stebės kaip vaistas veikia Jus. Jeigu sveriate daugiau kaip 80 kg, gali prireikti keisti dozę.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Dozė vaikams ir paaugliams gali skirtis nuo suaugusiems pacientams skirtos dozės.

Ką daryti pavartojus per didelę Cancidas dozę?

Gydytojas nuspręs kiek Jums kiekvieną parą reikia Cancidas vartoti ir kiek ilgai. Jeigu susirūpinote, kad galbūt Jums sulašinta per daug Cancidas, tučtuojau kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, jei pastebėjote bet kurį iš šių šalutinių poveikių – Jums gali prireikti skubios medicininės pagalbos:

- bėrimą, niežėjimą, šilumos pojūtį, veido, lūpų ar gerklės patinimą, dusulį – tai gali būti histamininė reakcija į vaistą;
- vis sunkėjantį dusulį su švokštimu arba bėrimu – tai gali būti alerginė reakcija į vaistą;
- kosulį, labai pasunkėjusį kvėpavimą – jeigu esate suaugęs ir sergate invazine aspergilioze, Jums gali pasireikšti sunkus kvėpavimo sutrikimas, galintis baigtis kvėpavimo nepakankamumu;
- išbėrimą, odos lupimąsi, gleivinės skausmą, dilgėlinę, didelius besilupančios odos plotus.

Kaip ir vartojant bet kurį receptinį vaistą, kai kurie šalutiniai poveikiai gali būti sunkūs. Paprašykite gydytojo daugiau informacijos apie juos.

Kitas suaugusiems pacientams pasireiškęs šalutinis poveikis.

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- sumažėjęs hemoglobino kiekis (sumažėjęs deguonį pernešančios medžiagos kiekis kraujyje), sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis;
- sumažėjęs albumino (tam tikro baltymo) kiekis kraujyje, sumažėjęs ar mažas kalio kiekis kraujyje;
- galvos skausmas;
- venų uždegimas;
- dusulys;
- viduriavimas, pykinimas ar vėmimas;
- kai kurių laboratorinių kraujo tyrimų pakitimai (įskaitant padidėjusius tam tikrų kepenų funkcijos tyrimų rodmenis);
- niežėjimas, bėrimas, odos paraudimas ar didesnis nei įprastai prakaitavimas;
- sąnarių skausmas;
- šaltkrėtis, karščiavimas;
- injekcijos vietos niežėjimas.

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- kai kurių laboratorinių kraujo tyrimų pakitimai (įskaitant kraujo krešėjimo, trombocitų, raudonųjų kraujo kūnelių ir baltųjų kraujo kūnelių ligą);
- apetito praradimas, padidėjęs organizmo skysčių kiekis, druskų balanso organizme sutrikimas, didelis cukraus kiekis kraujyje, mažas kalcio kiekis kraujyje, padidėjęs kalcio kiekis kraujyje, mažas magnio kiekis kraujyje, kraujo rūgštingumo padidėjimas;
- orientacijos sutrikimas, nervingumas, negalėjimas užmigti;
- svaigulys, sumažėjęs jutimas ar jautrumas (ypač odoje), drebulys, mieguistumas, skonio jutimo sutrikimas, dilgsėjimas ar nutirpimas;
- neryškus matymas, padidėjęs ašarojimas, akies voko patinimas, akių baltymo pageltimas;
- greito arba nereguliaraus širdies plakimo jutimas, greitas širdies plakimas, nereguliarus širdies plakimas, nenormalus širdies ritmas, širdies nepakankamumas;
- kraujo priplūdymas į veidą ir kaklą, karščio pylimas, didelis kraujospūdis, mažas kraujospūdis, paraudimas išilgai venos, kuri yra ypač jautri liečiant;
- kvėpavimo takų raumenų susitraukimas, dėl ko atsiranda švokštimas ar kosėjimas, dažnas kvėpavimas, iš miego pažadinantis dusulys, deguonies stygius kraujyje, nenormalūs kvėpavimo garsai, braškėjimo garsai plaučiuose, švokštimas, nosies užgulimas, kosulys, gerklės skausmas;
- pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas, vidurių pūtimas, vidurių užkietėjimas, sunkumas ryti, burnos sausmė, nevirškinimas, vėjavimas, nemalonus pojūtis skrandyje, patinimas dėl pernelyg didelio skysčio kiekio susidarymo pilve;
- pablogėjęs tulžies nutekėjimas, kepenų padidėjimas, odos ir (arba) akių baltymų pageltimas, cheminių medžiagų ar vaistų sukeltas kepenų pažeidimas, kepenų sutrikimas;
- nenormalus odos audinys, generalizuotas išbėrimas, dilgėlinė, įvairios išvaizdos bėrimas, nenormali oda, raudoni ir dažnai niežintys spuogeliai ant rankų ar kojų ir kartais veido ar kitų kūno vietų;
- nugaros skausmas, rankų ar kojų skausmas, kaulų skausmas, raumenų skausmas, raumenų silpnumas;
- inkstų funkcijos netekimas, netikėtas inkstų funkcijos netekimas;
- skausmas kateterio vietoje, skundai dėl injekcijos vietos (paraudimas, sukietėjimas, skausmas, patinimas, sudirginimas, bėrimas, dilgėlinė, skysčio iš kateterio nutekėjimas į audinius), injekcijos vietos venos uždegimas;
- padidėjęs kraujospūdis ir kai kurių laboratorinių kraujo tyrimų pakitimai (įskaitant inkstų elektrolitų ir kraujo krešėjimo tyrimus), padidėjusi vartojamų imuninę sistemą slopinančių vaistų koncentracija;
- nemalonus jutimas krūtinėje, krūtinės skausmas, kūno temperatūros pokyčio jutimas, bloga bendra savijauta, skausmas, veido patinimas, kulkšnių, rankų ar pėdų patinimas, jautrumas, nuovargis.

Šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- karščiavimas.

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- galvos skausmas;
- greitas širdies plakimas;
- kraujo sanplūdis į veidą ir kaklą, žemas kraujospūdis;
- kai kurių laboratorinių kraujo tyrimų pakitimai (padidėję kai kurių kepenų tyrimų rodikliai);
- niežėjimas, bėrimas;
- skausmas kateterio vietoje;
- šaltkrėtis;
- kai kurių laboratorinių kraujo tyrimų pakitimai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, slaugytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi

V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Cancidas

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Pirmieji 2 skaičiai rodo mėnesį, kiti 4 – metus. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Paruoštą Cancidas reikia nedelsiant suvartoti. To reikia, nes jame nėra bakterijų augimą stabdančių medžiagų. Šį vaistą paruošti vartojimui gali tiksliai specialiai parengtas sveikatos priežiūros specialistas, perskaitęs visus nurodymus (žr. toliau „Cancidas tirpinimo ir skiedimo instrukcija“).

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Cancidas sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra kaspofunginas.

Cancidas 50 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Kiekviename Cancidas flakone yra 50 mg kaspofungino.

Cancidas 70 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Kiekviename Cancidas flakone yra 70 mg kaspofungino.

- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, manitolis (E421), ledinė acto rūgštis ir natrio hidroksidas (žiūrėkite 2 skyrių „Kas žinotina prieš vartojant Cancidas“).

Cancidas išvaizda ir kiekis pakuotėje

Cancidas yra sterilūs, kompaktiški, balti ar balkšvi milteliai.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas miltelių flakonas.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

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

Gamintojas

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

arba

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Тел.: +420 277 050 000

dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Тлф.: +45 4482 4000

dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Тел.: +49 (0) 89 20 300 4500

medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Тел: +372 614 4200

dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Тел: +34 91 321 06 00

msd_info@msd.com

France

MSD France

Тél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Тел: +385 1 6611 333

dpoc.croatia@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Тел. +370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Тél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Тел.: +36 1 888 5300

hungary_msd@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Тел: 8007 4433 (+356 99917558)

dpoccyprus@msd.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Тел: 0800 9999000

(+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS

Тлф: +47 32 20 73 00

medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Тел: +43 (0) 1 26 044

dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Тел.: +48 22 549 51 00

msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Тел.: +351 21 4465700

inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Тел.: +40 21 529 29 00

msdromania@msd.com

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
 Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik medicinos arba sveikatos priežiūros specialistams.

CANCIDAS tirpinimo ir skiedimo instrukcija:

CANCIDAS tirpinimas

NEVARTOTI SKIEDIKLIŲ, KURIUOSE YRA GLIUKOZĖS, nes tokiuose skiedikliuose CANCIDAS yra nestabilus. CANCIDAS SU KITAIS VAISTAIS NEMAIŠYTI IR KARTU NELAŠINTI, nes nėra duomenų apie CANCIDAS suderinamumą su kitomis į veną skiriamomis medžiagomis, priedais ar kitais vaistais. Tirpalą apžiūrėti, ar nėra priemaišų, ar nepakitusi spalva.

CANCIDAS 50 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui**VARTOJIMO INSTRUKCIJA SUAUGUSIESIEMS (50 mg flakonas)****1 veiksmas Tirpinimas standartiniame flakone**

Prieš tirpinant miltelius, flakoną perkelti į kambario temperatūrą ir, laikantis aseptikos reikalavimų, pridėti 10,5 ml injekcinio vandens. Taip ištirpinus, flakone bus 5,2 mg/ml koncentracija.

Balti ar balkšvi liofilizuoti milteliai ištirps visiškai. Atsargiai maišyti, kol tirpalas taps skaidrus. Paruoštą tirpalą apžiūrėti, ar nėra priemaišų, ar nepakitusi spalva. Tokį paruoštą tirpalą galima laikyti iki 24 val. 25 °C arba žemesnėje temperatūroje.

2 veiksmas CANCIDAS koncentrato skiedimas infuziniu tirpalu

Infuziniam tirpalui paruošti reikia vartoti injekcinį natrio chlorido tirpalą arba Ringerio laktato tirpalą. Infuzinis tirpalas ruošiamas laikantis aseptikos reikalavimų į 250 ml infuzijos maišelį ar butelį

pridedant reikiamą kiekį paruošto koncentrato (kaip parodyta tolesnėje lentelėje). Jei reikia, gali būti skiriamos sumažinto tūrio 100 ml infuzijos 50 mg ar 35 mg paros dozėms. Drumsto ar su nuosėdomis tirpalo nevartoti.

50 mg FLAKONAS: INFUZINIO TIRPALO SUAUGUSIESIEMS GAMINIMAS

DOZĖ*	Paruošto CANCIDAS koncentrato kiekis, kurį reikia perpilti į maišelį arba butelį infuzijoms	Standartinio tirpalo (CANCIDAS koncentrato skiesto 250 ml) galutinė koncentracija	Sumažinto tūrio infuzijos (CANCIDAS koncentrato skiesto 100 ml) galutinė koncentracija
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg, sumažintas tūris	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg, yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (iš vieno flakono po 50 mg)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg, yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (iš vieno flakono po 50 mg), sumažintas tūris	7 ml	-	0,34 mg/ml

* Visiems flakonams praskiesti reikia vartoti 10,5 ml.

VARTOJIMO INSTRUKCIJA VAIKAMS (50 mg flakonas)

Kūno paviršiaus ploto (KPP) apskaičiavimas vaistiniam preparatui dozuoti vaikams

Prieš ruošdami infuzinį tirpalą apskaičiuokite paciento kūno paviršiaus plotą (KPP) pagal šią formulę (Mosteller² formulė):

$$KKP (m^2) = \sqrt{\frac{\bar{U}gis (cm) \times kūno svoris (kg)}{3600}}$$

70 mg/m² infuzijos vyresniems kaip 3 mėnesių vaikams paruošimas (naudojant 50 mg flakoną)

1. Nustatyti faktinę įsotinamąją dozę, kurią reikia vartoti vaikui, naudojant paciento KPP (kaip apskaičiuota pirmiau) ir šią lygtį:
 $KPP (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{įsotinamoji dozė}$
Didžiausia įsotinamoji dozė 1-ąją parą neturi viršyti 70 mg, nepaisant apskaičiuotosios dozės pacientui.
2. Atšaldytą CANCIDAS flakoną atšildyti iki kambario temperatūros.
3. Laikantis aseptikos reikalavimų pridėti 10,5 ml injekcinio vandens.^a Šį atskiestą tirpalą galima laikyti iki 24 valandų 25 °C ar žemesnėje temperatūroje.^b Taip paruošus, galutinė kaspo fungino koncentracija flakone bus 5,2 mg/ml.
4. Iš flakono paimti vaistinio preparato kiekį, lygų apskaičiuotajai įsotinamajai dozei (1 veiksmas). Laikantis aseptikos reikalavimų šį atskiestą CANCIDAS kiekį (ml)^c perkelti į maišelį (ar butelį) i.v. infuzijoms, kuriame yra 250 ml 0,9 %, 0,45 % arba 0,225 % infuzinio natrio chlorido tirpalo arba infuzinio Ringerio laktato tirpalo. Arba kitaip, atskiestą CANCIDAS kiekį (ml)^c galima sumaišyti su sumažinto tūrio 0,9 %, 0,45 % arba 0,225 % infuziniu natrio chlorido tirpalu arba infuziniu Ringerio laktato tirpalu, neviršijant galutinės 0,5 mg/ml koncentracijos. Šį infuzijų

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

tirpalą, laikomą 25 °C ar žemesnėje temperatūroje, suvartoti per 24 val., o laikomą atšaldytą (2 °C–8 °C) – per 48 val.

50 mg/m² infuzijos vyresniems kaip 3 mėnesių vaikams paruošimas (naudojant 50 mg flakoną)

1. Nustatyti faktinę palaikomąją paros dozę, kurią reikia vartoti vaikui, naudojant paciento KPP (kaip apskaičiuota pirmiau) ir šią lygtį:
$$\text{KPP (m}^2\text{)} \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{palaikomoji paros dozė}$$

Palaikomoji paros dozė neturi viršyti 70 mg, nepaisant apskaičiuotosios dozės pacientui.
2. Atšaldytą CANCIDAS flakoną atšildyti iki kambario temperatūros.
3. Laikantis aseptikos reikalavimų pridėti 10,5 ml injekcinio vandens.^a Šį atskiestą tirpalą galima laikyti iki 24 valandų 25 °C ar žemesnėje temperatūroje.^b Taip paruošus, galutinė kaspofungino koncentracija flakone bus 5,2 mg/ml.
4. Iš flakono paimti vaistinio preparato kiekį, lygų apskaičiuotajai palaikomajai paros dozei (1 veiksmas). Laikantis aseptikos reikalavimų šį atskiestą CANCIDAS kiekį (ml)^c perkelti į maišelį (ar butelį) i.v. infuzijoms, kuriame yra 250 ml 0,9 %, 0,45 % arba 0,225 % infuzinio natrio chlorido tirpalo arba infuzinio Ringerio laktato tirpalo. Arba kitaip, atskiestą CANCIDAS kiekį (ml)^c galima sumaišyti su sumažinto tūrio 0,9 %, 0,45 % arba 0,225 % infuziniu natrio chlorido tirpalu arba infuziniu Ringerio laktato tirpalu, neviršijant galutinės 0,5 mg/ml koncentracijos. Šį infuzijų tirpalą, laikomą 25 °C ar žemesnėje temperatūroje, suvartoti per 24 val., o laikomą atšaldytą (2 °C–8 °C) – per 48 val.

Pastabos paruošimui:

- a. Baltas ar balkšvas briketas ištirps visiškai. Atsargiai maišyti, kol tirpalas taps skaidrus.
- b. Ruošiant tirpalą ir prieš lašinant apžiūrėti, ar nėra priemaišų, ar nepakitusi spalva. Drumsto ar su nuosėdomis tirpalo nevartoti.
- c. CANCIDAS pakuotė užtikrina visą nurodytą flakono dozę (50 mg), kai iš flakono ištraukiama 10 ml.

CANCIDAS 70 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

VARTOJIMO INSTRUKCIJA SUAUGUSIESIEMS (70 mg flakonas)

1 veiksmas Tirpinimas standartiniame flakone

Prieš tirpinant miltelius, flakoną perkelti į kambario temperatūrą ir, laikantis aseptikos reikalavimų, pridėti 10,5 ml injekcinio vandens. Taip ištirpinus, flakone bus 7,2 mg/ml koncentracija.

Balti ar balkšvi liofilizuoti milteliai ištirps visiškai. Atsargiai maišyti, kol tirpalas taps skaidrus. Paruoštą tirpalą apžiūrėti, ar nėra priemaišų, ar nepakitusi spalva. Tokį paruoštą tirpalą galima laikyti iki 24 val. 25 °C arba žemesnėje temperatūroje.

2 veiksmas CANCIDAS koncentrato skiedimas infuziniu tirpalu

Infuziniam tirpalui paruošti vartoti injekcinį natrio chlorido tirpalą arba Ringerio laktato tirpalą. Infuzinis tirpalas ruošiamas laikantis aseptikos reikalavimų į 250 ml infuzijos maišelį ar butelį pridėdant reikiamą kiekį paruošto koncentrato (kaip parodyta tolesnėje lentelėje). Jei reikia, gali būti skiriamos sumažinto tūrio 100 ml infuzijos 50 mg ar 35 mg paros dozėms. Drumsto ar su nuosėdomis tirpalo nevartoti.

70 mg FLAKONAS: INFUZINIO TIRPALO SUAUGUSIESIEMS GAMINIMAS

DOZĖ*	Paruošto CANCIDAS koncentrato kiekis, kurį reikia perpilti į maišelį arba butelį infuzijoms	Standartinio tirpalo (CANCIDAS koncentrato skiesto 250 ml) galutinė koncentracija	Sumažinto tūrio infuzijos (CANCIDAS koncentrato skiesto 100 ml) galutinė koncentracija
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Nerekomenduojama
70 mg (iš dviejų flakonų po 50 mg)**	14 ml	0,28 mg/ml	Nerekomenduojama
35 mg, yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (iš vieno flakono po 70 mg)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

* Visiems flakonams praskiesti reikia vartoti 10,5 ml.

** Jei 70 mg flakono nėra, 70 mg dozė galima paruošti iš dviejų 50 mg flakonų.

VARTOJIMO INSTRUKCIJA VAIKAMS (70 mg flakonas)

Kūno paviršiaus ploto (KPP) apskaičiavimas vaistiniam preparatui dozuoti vaikams

Prieš ruošdami infuzinį tirpalą apskaičiuokite paciento kūno paviršiaus plotą (KPP) pagal šią formulę (Mosteller³ formulė):

$$KKP (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Ūgis (cm)} \times \text{kūno svoris (kg)}}{3600}}$$

70 mg/m² infuzijos vyresniems kaip 3 mėnesių vaikams paruošimas (naudojant 70 mg flakoną)

1. Nustatyti faktinę įsotinamąją dozę, kurią reikia vartoti vaikui, naudojant paciento KPP (kaip apskaičiuota pirmiau) ir šią lygtį:
 $KPP (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{įsotinamoji dozė}$
Didžiausia įsotinamoji dozė 1-ąją parą neturi viršyti 70 mg, nepaisant apskaičiuotosios dozės pacientui.
2. Atšaldytą CANCIDAS flakoną atšildyti iki kambario temperatūros.
3. Laikantis aseptikos reikalavimų pridėti 10,5 ml injekcinio vandens.^a Šį atskiestą tirpalą galima laikyti iki 24 valandų 25 °C ar žemesnėje temperatūroje.^b Taip paruošus, galutinė kaspofungino koncentracija flakone bus 7,2 mg/ml.
4. Iš flakono paimti vaistinio preparato kiekį, lygų apskaičiuotajai įsotinamajai dozei (1 veiksmas). Laikantis aseptikos reikalavimų šį atskiestą CANCIDAS kiekį (ml)^c perkelti į maišelį (ar butelį) i.v. infuzijoms, kuriame yra 250 ml 0,9 %, 0,45 % arba 0,225 % infuzinio natrio chlorido tirpalo arba infuzinio Ringerio laktato tirpalo. Arba kitaip, atskiestą CANCIDAS kiekį (ml)^c galima sumaišyti su sumažinto tūrio 0,9 %, 0,45 % arba 0,225 % infuziniu natrio chlorido tirpalu arba infuziniu Ringerio laktato tirpalu, neviršijant galutinės 0,5 mg/ml koncentracijos. Šį infuzijų tirpalą, laikomą 25 °C ar žemesnėje temperatūroje, suvartoti per 24 val., o laikomą atšaldytą (2 °C–8 °C) – per 48 val.

50 mg/m² infuzijos vyresniems kaip 3 mėnesių vaikams paruošimas (naudojant 70 mg flakoną)

1. Nustatyti faktinę palaikomąją paros dozę, kurią reikia vartoti vaikui, naudojant paciento KPP (kaip apskaičiuota pirmiau) ir šią lygtį:
 $KPP (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{palaikomoji paros dozė}$
Palaikomoji paros dozė neturi viršyti 70 mg, nepaisant apskaičiuotosios dozės pacientui.
2. Atšaldytą CANCIDAS flakoną atšildyti iki kambario temperatūros.

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

3. Laikantis aseptikos reikalavimų pridėti 10,5 ml injekcinio vandens.^a Šį atskiestą tirpalą galima laikyti iki 24 valandų 25 °C ar žemesnėje temperatūroje.^b Taip paruošus, galutinė kaspofungino koncentracija flakone bus 7,2 mg/ml.
4. Iš flakono paimti vaistinio preparato kiekį, lygų apskaičiuotajai palaikomajai paros dozei (1 veiksmas). Laikantis aseptikos reikalavimų šį atskiestą CANCIDAS kiekį (ml)^c perkelti į maišelį (ar butelį) i.v. infuzijoms, kuriame yra 250 ml 0,9 %, 0,45 % arba 0,225 % infuzinio natrio chlorido tirpalo arba infuzinio Ringerio laktato tirpalo. Arba kitaip, atskiestą CANCIDAS kiekį (ml)^c galima sumaišyti su sumažinto tūrio 0,9 %, 0,45 % arba 0,225 % infuziniu natrio chlorido tirpalu arba infuziniu Ringerio laktato tirpalu, neviršijant galutinės 0,5 mg/ml koncentracijos. Šį infuzijų tirpalą, laikomą 25 °C ar žemesnėje temperatūroje, suvartoti per 24 val., o laikomą atšaldytą (2 °C–8 °C) – per 48 val.

Pastabos paruošimui:

- a. Baltas ar balkšvas briketas ištirps visiškai. Atsargiai maišyti, kol tirpalas taps skaidrus.
- b. Ruošiant tirpalą ir prieš lašinant apžiūrėti, ar nėra priemaišų, ar nepakitusi spalva. Drumsto ar su nuosėdomis tirpalo nevartoti.
- c. CANCIDAS pakuotė užtikrina visą nurodytą flakono dozę (70 mg), kai iš flakono ištraukiama 10 ml.