

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Caspofungin Accord 50 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu
Caspofungin Accord 70 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Caspofungin Accord 50 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu
Každá injekčná liekovka obsahuje 50 mg caspofungínu (vo forme acetátu).

Caspofungin Accord 70 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu. Každá injekčná liekovka obsahuje 70 mg caspofungínu (vo forme acetátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu.
Biely až takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba invazívnej kandidózy u dospelých alebo pediatrických pacientov.
- Liečba invazívnej aspergilózy u dospelých alebo pediatrických pacientov, ktorí sú refraktérni alebo intolerantní voči amfotericínu B, lipidovým formám amfotericínu B a/alebo itrakonazolu. Refraktérnosť je definovaná ako progresia infekcie alebo nezlepšenie stavu po minimálne 7 dňoch podávania terapeutických dávok účinnej antimykotickej liečby.
- Empirická liečba predpokladaných mykotických infekcií (napr. *Candida* alebo *Aspergillus*) u febrilných neutropenických dospelých alebo pediatrických pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu caspofungínom má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou invazívnych mykotických infekcií.

Dávkovanie

Dospelí pacienti

V 1. deň sa má podať jednorazová nárazová dávka 70 mg, ďalej sa potom podáva 50 mg denne. U pacientov s hmotnosťou viac ako 80 kg sa po úvodnej 70-mg nárazovej dávke odporúča dávka caspofungin 70 mg denne (pozri časť 5.2). Na základe pohlavia alebo rasy nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrickí pacienti (12 mesiacov až 17 rokov)

U pediatrických pacientov (vo veku 12 mesiacov až 17 rokov) má byť dávkovanie založené na pacientovej ploche povrchu tela (pozri Pokyny na použitie u pediatrických pacientov, Mostellerov¹ vzorec). Pri všetkých indikáciách sa má v 1. deň podať jednorazová nárazová dávka 70 mg/m² (neprekročiť skutočnú dávku 70 mg), ďalej sa potom podáva 50 mg/m² denne (neprekročiť skutočnú dávku 70 mg denne). Ak je dávka 50 mg/m² denne dobre znášaná, ale neposkytuje dostatočnú klinickú

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

odpoveď, môže sa denná dávka zvýšiť na 70 mg/m² denne (neprekročiť skutočnú dennú dávku 70 mg).

Bezpečnosť a účinnosť kaspofungínu sa dostatočne neskúmali v klinických skúšaní zahŕňajúcich novorodencov a dojčatá mladšie ako 12 mesiacov. Pri liečbe tejto vekovej skupiny sa odporúča opatrnosť. Obmedzené údaje naznačujú, že u novorodencov a dojčiat (mladších ako 3 mesiace) sa môže zväziť dávka kaspofungínu 25 mg/m² denne a u mladších detí (vo veku 3 až 11 mesiacov) 50 mg/m² denne (pozri časť 5.2).

Trvanie liečby

Trvanie empirickej liečby má byť založené na klinickej odpovedi pacienta. Liečba má pokračovať až do 72 hodín po úprave neutropénie (ANC $\geq$ 500). Pacienti, u ktorých sa zistí mykotická infekcia, sa majú liečiť minimálne 14 dní a liečba má pokračovať najmenej 7 dní po úprave neutropénie a klinických príznakov.

Trvanie liečby invazívnej kandidózy má byť založené na pacientovej klinickej a mikrobiologickej odpovedi. Keď sa prejavy a príznaky invazívnej kandidózy zlepšili a kultivácie sú negatívne, môže sa zväziť prechod na perorálnu antimykotickú liečbu. Vo všeobecnosti má antimykotická liečba pokračovať najmenej 14 dní po poslednej pozitívnej kultivácii.

Trvanie liečby invazívnej aspergilózy sa líši od prípadu k prípadu a pri jej určovaní sa vychádza zo závažnosti základného ochorenia pacienta, úpravy imunosupresie a klinickej odpovede. Vo všeobecnosti má liečba pokračovať aspoň 7 dní po úprave príznakov.

Údaje o bezpečnosti liečby trvajúcej dlhšie ako 4 týždne sú obmedzené. Dostupné údaje však naznačujú, že dobrá znášanlivosť kaspofungínu pri dlhších cykloch liečby pretrváva (až do 162 dní u dospelých pacientov a až do 87 dní u pediatrických pacientov).

Starší pacienti

U starších pacientov (vo veku 65 rokov alebo viac) je plocha pod krivkou (AUC) zvýšená o približne 30 %. Nie je však potrebné systematicky upravovať dávkovanie. U pacientov vo veku 65 rokov a starších sú k dispozícii obmedzené skúsenosti s liečbou (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Pri poruche funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U dospelých pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 až 6) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U dospelých pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) sa na základe farmakokinetických údajov odporúča dávka kaspofungínu 35 mg denne. V 1. deň sa má podať úvodná 70-mg nárazová dávka. U dospelých pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre viac ako 9) a u pediatrických pacientov s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie pečene nie je žiadna klinická skúsenosť (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie s induktormi metabolických enzýmov

Obmedzené údaje naznačujú, že ak sa liek Caspofungin podáva dospelým pacientom súbežne s niektorými induktormi metabolických enzýmov (pozri časť 4.5), po podaní úvodnej nárazovej dávky 70 mg sa má zväziť zvýšenie dennej dávky lieku Caspofungin na 70 mg. Ak sa kaspofungín podáva pediatrickým pacientom (vo veku 12 mesiacov až 17 rokov) súbežne s týmito istými induktormi metabolických enzýmov (pozri časť 4.5), má sa zväziť dávka kaspofungínu 70 mg/m² denne (neprekročiť skutočnú dennú dávku 70 mg).

Spôsob podávania

Po rekonštitúcii a zriedení sa má roztok podať formou pomalej intravenózneho infúzie trvajúcej približne 1 hodinu. Pokyny na rekonštitúciu, pozri časť 6.6.

Dostupné sú 70 mg aj 50 mg injekčné liekovky.
Kasprofungín sa má podať ako samostatná denná infúzia.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Počas podávania kasprofungínu bola hlásená anafylaxia. Ak sa objaví, podávanie kasprofungínu sa má ukončiť a má sa podať vhodná liečba. Hlásili sa nežiaduce reakcie pravdepodobne sprostredkované histamínom vrátane vyrážky, opuchu tváre, angioedému, pruritu, pocitu tepla alebo bronchospazmu, ktoré môžu vyžadovať ukončenie liečby a/alebo podanie vhodnej liečby.

Obmedzené údaje nasvedčujú, že menej časté non-kandidové kvasinky a non-aspergilové plesne kasprofungín nepokrýva. Účinnosť kasprofungínu proti týmto mykotickým patogénom sa nestanovila.

U zdravých dospelých dobrovoľníkov a dospelých pacientov sa hodnotilo súbežné použitie kasprofungínu s cyklosporínom. U niektorých zdravých dospelých dobrovoľníkov, ktorí dostali dve dávky cyklosporínu 3 mg/kg spolu s kasprofungínom, sa objavilo prechodné zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) o menej ako trojnásobok alebo rovné trojnásobku hornej hranice normálu, ktoré sa po ukončení liečby upravilo. V retrospektívnej štúdii 40 pacientov liečených kasprofungínom po jeho uvedení na trh a cyklosporínom počas 1 až 290 dní (medián 17,5 dní) sa nepozorovali žiadne závažné hepatálne nežiaduce reakcie. Tieto údaje naznačujú, že kasprofungín možno používať u pacientov užívajúcich cyklosporín v prípadoch, keď možný prínos preváži možné riziko. Pri súbežnom používaní kasprofungínu a cyklosporínu sa má zvážiť dôkladné sledovanie hepatálnych enzýmov.

U dospelých pacientov s miernou poruchou funkcie pečene je AUC zvýšená o približne 20 % a u dospelých pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene je AUC zvýšená o približne 75 %. U dospelých pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča znížiť dennú dávku na 35 mg. U dospelých pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a u pediatrických pacientov s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie pečene nie je žiadna klinická skúsenosť. Predpokladá sa vyššia expozícia ako pri stredne ťažkej poruche funkcie pečene a kasprofungín sa má u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

U zdravých dobrovoľníkov a dospelých a pediatrických pacientov liečených kasprofungínom sa pozorovali laboratórne abnormality vo vyšetreniach funkcie pečene. U niektorých dospelých a pediatrických pacientov so závažnými základnými ochoreniami, ktorí súbežne s kasprofungínom užívali viaceré lieky, sa hlásili prípady klinicky významnej hepatálnej dysfunkcie, hepatitídy a zlyhávania pečene; kauzálna súvislosť s kasprofungínom sa nepotvrdila. Pacienti, u ktorých sa počas liečby kasprofungínom objavila abnormálne výsledky vyšetrení funkcie pečene, sa majú sledovať vzhľadom na dôkazy zhoršujúcej sa funkcie pečene a riziko/prínos pokračovania v liečbe kasprofungínom sa má znovu prehodnotiť.

Tento liek obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy alebo sacharázo-izomaltázovej insuficiencie nesmú používať tento liek (pozri časť 2).

Počas používania kasprofungínu po jeho uvedení na trh sa hlásili prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN). U pacientov s anamnézou alergických kožných reakcií je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

In vitro štúdie naznačujú, že kasprofungín nie je inhibítorom žiadneho enzýmu z cytochrómového systému P450 (CYP). V klinických štúdiách kasprofungín neindukoval metabolizmus iných látok

spostredkovaný CYP3A4. Kaspofungín nie je substrátom pre P-glykoproteín a je slabým substrátom pre enzýmy cytochrómu P450. Vo farmakologických a klinických štúdiách sa však ukázalo, že kaspofungín interaguje s inými liekmi (pozri nižšie).

V dvoch klinických štúdiách vykonaných u zdravých dospelých osôb zvýšil cyklosporín A (v jednej dávke 4 mg/kg alebo v dvoch dávkach po 3 mg/kg s odstupom 12 hodín) AUC kaspofungínu o približne 35 %. Tieto zvýšenia AUC sú pravdepodobne dôsledkom zníženého vychytávania kaspofungínu pečeňou. Kaspofungín nezvyšoval plazmatické hladiny cyklosporínu. Pri súbežnom podávaní kaspofungínu a cyklosporínu došlo k prechodnému zvýšeniu pečenej ALT a AST o menej ako trojnásobok alebo rovné trojnásobku hornej hranice normálu, ktoré sa upravilo po ukončení liečby. V retrospektívnej štúdii 40 pacientov liečených kaspofungínom po jeho uvedení na trh a cyklosporínom počas 1 až 290 dní (medián 17,5 dňa) sa nepozorovali žiadne závažné hepatálne nežiaduce reakcie (pozri časť 4.4). Ak sa tieto dva lieky podávajú súbežne, treba zvážiť dôkladné sledovanie hepatálnych enzýmov.

Kaspofungín znížil u zdravých dospelých dobrovoľníkov minimálnu koncentráciu takrolimu o 26 %. U pacientov užívajúcich oba lieky je nevyhnutné štandardné sledovanie koncentrácií takrolimu v krvi a patričné úpravy dávkovania takrolimu.

Klinické štúdie u zdravých dospelých dobrovoľníkov ukazujú, že farmakokinetika kaspofungínu nie je klinicky významne ovplyvnená itraconazolom, amfotericínom B, mykofenolátom, nelfinavirom, ani takrolimom. Kaspofungín neovplyvnil farmakokinetiku amfotericínu B, itraconazolu, rifampicínu, ani mykofenolátu mofetilu. Hoci sú údaje o bezpečnosti obmedzené, zdá sa, že pri súbežnom podávaní amfotericínu B, itraconazolu, nelfinaviru alebo mykofenolátu mofetilu s kaspofungínom nie sú potrebné žiadne osobitné opatrenia.

Rifampicín spôsobil u zdravých dospelých dobrovoľníkov pri súčasnom začiatku liečby s kaspofungínom v prvý deň zvýšenie AUC kaspofungínu o 60 % a zvýšenie minimálnej koncentrácie kaspofungínu o 170 %. V priebehu opakovaného podávania sa minimálne hladiny kaspofungínu postupne znížili. Po dvoch týždňoch podávania mal rifampicín obmedzený vplyv na AUC, ale minimálne hladiny boli o 30 % nižšie ako u dospelých osôb, ktoré dostávali samotný kaspofungín. Mechanizmus interakcie môže spočívať v počiatočnej inhibícii a následnej indukcii transportných proteínov. Podobný účinok možno očakávať aj pri ostatných liekoch, ktoré indukujú metabolické enzýmy. Obmedzené údaje z populačných farmakokinetických štúdií naznačujú, že súbežné používanie kaspofungínu spolu s induktormi efavirenzom, nevirapínom, rifampicínom, dexametazónom, fenytoínom alebo karbamazepínom môže vyústiť do zníženej AUC kaspofungínu. Pri súbežnom podávaní induktorov metabolických enzýmov sa má u dospelých pacientov po úvodnej 70-mg dávke zvážiť zvýšenie dennej dávky kaspofungínu na 70 mg (pozri časť 4.2).

Všetky vyššie opísané interakčné štúdie liečiv u dospelých sa vykonali pri dennej dávke 50 alebo 70 mg kaspofungínu. Interakcia vyšších dávok kaspofungínu s inými liekmi sa formálne neskúmala.

U pediatrických pacientov výsledky z regresných analýz farmakokinetických údajov naznačujú, že súbežné podanie dexametazónu s kaspofungínom môže viesť ku klinicky významným zníženiam minimálnych koncentrácií kaspofungínu. Toto zistenie môže poukazovať na to, že pediatrickí pacienti budú mať pri induktoroch podobné zníženia, aké sa pozorovali u dospelých. Keď sa kaspofungín podáva pediatrickým pacientom (vo veku 12 mesiacov až 17 rokov) súbežne s induktormi eliminácie liečiv, ako sú rifampicín, efavirenz, nevirapín, fenytoín, dexametazón alebo karbamazepín, má sa zvážiť dávka kaspofungínu 70 mg/m² denne (neprekročiť skutočnú dennú dávku 70 mg).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne alebo len obmedzené údaje o použití kaspofungínu u gravidných žien. Kaspofungín sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je bezpodmienečne nutné. Štúdie na zvieratách preukázali vývojovú toxicitu (pozri časť 5.3). V štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že kaspofungín prechádza placentárnou bariérou.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kaspofungín vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie kaspofungínu do mlieka. Ženy užívajúce kaspofungín nemajú dojčiť.

Fertilita

V štúdiách vykonaných na samcoch a samiciach potkanov sa nevyskytli žiadne účinky kaspofungínu na fertilitu (pozri časť 5.3). Pre kaspofungín neexistujú žiadne klinické údaje na posúdenie jeho účinku na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Hlásili sa reakcie z precitlivenosti (anafylaxia a nežiaduce reakcie pravdepodobne sprostredkované histamínom) (pozri časť 4.4).

U pacientov s invazívnou aspergilózou sa tiež hlásil edém pľúc, syndróm dychovej tiesne u dospelých (ARDS) a röntgenové infiltráty.

Dospelí pacienti

V klinických štúdiách dostalo jednorazové alebo opakované dávky kaspofungínu 1 865 dospelých osôb: 564 febrilných neutropenických pacientov (štúdia empirickej liečby), 382 pacientov s invazívnou kandidózou, 228 pacientov s invazívnou aspergilózou, 297 pacientov s lokálnymi kandidovými infekciami a 394 osôb zaradených v štúdiách fázy I. V štúdii empirickej liečby pacienti dostávali chemoterapiu pre malignitu alebo podstúpili transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (vrátane 39 alogénnych transplantácií). V štúdiách, ktoré zahŕňali pacientov s preukázanými kandidovými infekciami, mala väčšina pacientov s invazívnou kandidovou infekciou závažné základné ochorenie (napr. hematologickú alebo inú malignitu, nedávny väčší chirurgický zákrok, HIV), ktoré si vyžadovalo početnú súbežnú liečbu. Pacienti v non-komparatívnej aspergilovej štúdii mali často závažný predisponujúci zdravotný stav (napr. transplantáciu kostnej drene alebo periférnych kmeňových buniek, hematologickú malignitu, solídne nádory alebo transplantácie orgánov), ktorý si vyžadoval početnú súbežnú liečbu.

Vo všetkých populáciách pacientov bola často hlásenou lokálnou nežiaducou reakciou v mieste podania injekcie flebitída. Ďalšie lokálne reakcie zahŕňali erytém, bolesť/citlivosť, svrbenie, sekréciu a pocit pálenia.

Hlásené klinické a laboratórne abnormality u všetkých dospelých liečených kaspofungínom (celkovo 1 780) boli zvyčajne mierne a zriedkavo viedli k ukončeniu liečby.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas klinických štúdií a/alebo používania po uvedení lieku na trh sa hlásili nasledujúce nežiaduce reakcie:

<i>Trieda orgánového systému</i>	<i>Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)</i>	<i>Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)</i>	<i>Neznáme (z dostupných údajov)</i>
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	znížený hemoglobín, znížený hematokrit, znížený počet bielych krviniek	anémia, trombocytopenia, koagulopatia, leukopénia, zvýšený počet eozinofilov, znížený počet trombocytov, zvýšený počet trombocytov, znížený počet lymfocytov, zvýšený počet bielych krviniek, znížený počet neutrofilov	

Trieda orgánového systému	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokaliémia	prebytok tekutín, hypomagneziémia, anorexia, nerovnováha elektrolytov, hyperglykémia, hypokalciémia, metabolická acidóza	
Psychické poruchy		úzkosť, dezorientácia, insomnia	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závrat, porucha chuti, parestézia, somnolencia, tremor, hypestézia	
Poruchy oka		okulárny ikterus, rozmazané videnie, opuch viečka, zvýšené slzenie	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie, tachykardia, arytmia, atriálna fibrilácia, kongestívne zlyhávajúce srdca	
Poruchy ciev	flebitída	tromboflebitída, začervenanie, nával tepla, hypertenzia, hypotenzia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe	nazálna kongescia, faryngolaryngeálna bolesť, tachypnoe, bronchospazmus, kašeľ, nočné paroxysmálne dyspnoe, hypoxia, šelest, sipot	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, hnačka, vracanie	bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, sucho v ústach, dyspepsia, žalúdočný diskomfort, abdominálna distenzia, ascites, zápcha, dysfágia, flatulencia	
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšené hodnoty pečeňových testov (alanínaminotransferáza, aspartátaminotransferáza, alkalická fosfatáza v krvi, konjugovaný bilirubín, bilirubín v krvi)	cholestáza, hepatomegália, hyperbilirubinémia, žltáčka, abnormálna funkcia pečene, hepatotoxicita, porucha pečene, zvýšená gamaglutamyltransferáza	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka, pruritus, erytém, hyperhidróza	multiformný erytém, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, svrbivá vyrážka, urtikária, alergická dermatitída, generalizovaný pruritus, erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, morbilliformná vyrážka, kožná lézia	toxická epidermálna nekrolýza a Stevensov-Johnsonov syndróm (pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia	bolesť chrbta, bolesť v končatine, bolesť kostí, svalová slabosť, myalgia	
Poruchy obličiek a močových ciest		renálne zlyhanie, akútne renálne zlyhanie	

Trieda orgánového systému	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Neznáme (z dostupných údajov)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	horúčka, triaška, pruritus v mieste podania infúzie	bolesť, bolesť v mieste zavedenia katétra, únava, pocit chladu, pocit tepla, erytém v mieste podania infúzie, indurácia v mieste podania infúzie, bolesť v mieste podania infúzie, opuch v mieste podania infúzie, flebitída v mieste podania injekcie, periférny edém, citlivosť, diskomfort v hrudníku, bolesť na hrudi, opuch tváre, pocit zmeny teploty tela, indurácia, extravazácia v mieste podania infúzie, podráždenie v mieste podania infúzie, flebitída v mieste podania infúzie, vyrážka v mieste podania infúzie, urtikária v mieste podania infúzie, erytém v mieste podania injekcie, edém v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, opuch v mieste podania injekcie, nepokoj, edém	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	znížený draslík v krvi, znížený albumín v krvi	zvýšený kreatinín v krvi, prítomnosť erytrocytov v moči, zníženie celkových proteínov, prítomnosť proteínov v moči, predĺžený protrombínový čas, skrátený protrombínový čas, znížený sodík v krvi, zvýšený sodík v krvi, znížený vápnik v krvi, zvýšený vápnik v krvi, znížené chloridy v krvi, zvýšená glukóza v krvi, znížený horčík v krvi, znížený fosfor v krvi, zvýšený fosfor v krvi, zvýšená močovina v krvi, predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, znížený bikarbonát v krvi, zvýšené chloridy v krvi, zvýšený draslík v krvi, zvýšený krvný tlak, znížená kyselina močová v krvi, prítomnosť krvi v moči, nezvyčajné zvuky pri dýchaní, znížený oxid uhličitý, zvýšená hladina imunosupresívneho liečiva, zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer (international normalized ratio), valce v moči, prítomnosť bielych krviniek v moči a zvýšené pH moču	

Kaspofungín sa u 100 dospelých pacientov hodnotil aj v dávke 150 mg denne (až do 51 dní) (pozri časť 5.1). Štúdia porovnávala kaspofungín v dávke 50 mg denne (nasledujúcej po 70-mg nárazovej dávke v 1. deň) oproti dávke 150 mg denne v liečbe invazívnej kandidózy. V tejto skupine pacientov sa bezpečnosť kaspofungínu v takejto vyššej dávke ukázala vo všeobecnosti podobná ako u pacientov, ktorí dostávali 50-mg dennú dávku kaspofungínu. Podiel pacientov so závažnou nežiaducou reakciou súvisiacou s liekom alebo nežiaducou reakciou súvisiacou s liekom, ktorá viedla k ukončeniu podávania kaspofungínu, bol medzi oboma liečebnými skupinami porovnateľný.

Pediatrickí pacienti

Údaje dostupné z 5 klinických štúdií ukončených u 171 pediatrických pacientov naznačujú, že celkový výskyt klinických nežiaducich účinkov (26,3 %; 95 % IS -19,9; 33,6) nie je horší ako výskyt klinických nežiaducich účinkov hlásený u dospelých liečených kaspofungínom (43,1 %; 95 % IS -40,0; 46,2). Pediatrickí pacienti majú však v porovnaní s dospelými pacientmi pravdepodobne odlišný

profil nežiaducich udalostí. Najčastejšími klinickými nežiaducimi účinkami hlásenými u pediatrických pacientov liečených kaspofungínom, ktoré súviseli s liekom, boli pyrexia (11,7 %), vyrážka (4,7 %) a bolesť hlavy (2,9 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Hlásili sa nasledujúce nežiaduce reakcie:

Trieda orgánového systému	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)
Poruchy krvi a lymfatického systému		zvýšený počet eozinofilov
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia
Poruchy ciev		začervenanie, hypotenzia
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (AST, ALT)
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, pruritus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	horúčka	triaška, bolesť v mieste zavedenia katétra
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		znížený draslík, hypomagneziémia, zvýšená glukóza, znížený fosfor a zvýšený fosfor

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Hlásilo sa neúmyselné podanie až do 400 mg kaspofungínu v jeden deň. Tieto prípady nemali za následok klinicky významné nežiaduce reakcie. Kaspofungín nie je dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykotiká na systémové použitie, ATC kód: J02AX04

Mechanizmus účinku

Kaspofungíniumdiacetát je semisyntetická lipopeptidová (echinokandínová) zlúčenina, syntetizovaná z fermentačného produktu *Glarea lozoyensis*. Kaspofungíniumdiacetát inhibuje syntézu beta (1,3)-D-glukánu, esenciálnej zložky bunkovej steny mnohých vláknitých húb a kvasiniek. Beta (1,3)-D-glukán nie je prítomný v bunkách cicavcov.

Fungicídne pôsobenie kaspofungínu bolo dokázané proti kvasinkám *Candida*. *In vitro* a *in vivo* štúdie dokázali, že vystavenie druhu *Aspergillus* pôsobeniu kaspofungínu spôsobilo lýzu a smrť apikálnych koncov hýf a miest vetvenia hýf, kde prebieha rast a delenie buniek.

Farmakodynamické účinky

In vitro je kaspofungín účinný voči druhu *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [N=75], *Aspergillus flavus* [N=111], *Aspergillus niger* [N=31], *Aspergillus nidulans* [N=8], *Aspergillus terreus* [N=52] a *Aspergillus candidus* [N=3]). Kaspofungín je tiež účinný *in vitro* voči druhu *Candida* (*Candida*

albicans N=1 032], *Candida dubliniensis* [N=100], *Candida glabrata* [N=151], *Candida guilliermondii* [N=67], *Candida kefyr* [N=62], *Candida krusei* [N=147], *Candida lipolytica* [N=20], *Candida lusitanae* [N=80], *Candida parapsilosis* [N=215], *Candida rugosa* [N=1] a *Candida tropicalis* [N=258]) vrátane izolátov s mnohonásobnými rezistenčnými transportnými mutáciami a druhov so získanou alebo prirodzenou rezistenciou na flukonazol, amfotericín B a 5-flucytozín. Testovanie na citlivosť sa vykonalo v súlade s modifikáciami oboch metód Inštitútu klinických a laboratórnych štandardov (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI, predtým známy ako Národná komisia pre klinické laboratórne štandardy [National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS]), metódy M38-A2 (pre druh *Aspergillus*) a metódy M27-A3 (pre druh *Candida*). Štandardizované techniky na testovanie citlivosti kvasiniek boli stanovené normou EUCAST. Hraničné hodnoty normy EUCAST pre kaspofungín sa doteraz nestanovili pre významnú variabilitu medzi laboratórne stanovenými rozsahmi MIC pre kaspofungín. Namiesto hraničných hodnôt sa izoláty druhu *Candida*, ktoré sú citlivé na anidulafungín, rovnako ako aj mikafungín, majú považovať za citlivé na kaspofungín. Podobne sa môžu izoláty *C. parapsilosis* intermediárne voči anidulafungínu a mikafungínu považovať za intermediárne voči kaspofungínu.

Mechanizmus rezistencie

U malého počtu pacientov sa počas liečby identifikovali izoláty druhu *Candida* so zníženou citlivosťou na kaspofungín (hodnoty MIC pre kaspofungín >2 mg/l (4- až 30-násobné zvýšenia MIC) boli hlásené pri použití štandardizovaných techník na testovanie MIC schválených CLSI).

Mechanizmom vzniku zistenej rezistencie je mutácia génov FKS1 a/alebo FKS2 (pre *C. glabrata*). Tieto prípady boli spojené so slabými klinickými výsledkami.

Vývoj *in vitro* rezistencie na kaspofungín sa identifikoval u druhov *Aspergillus*. V rámci limitovaných klinických skúseností sa u pacientov s invazívnou aspergilózou pozorovala rezistencia na kaspofungín. Mechanizmus rezistencie nebol stanovený. Incidencia rezistencie na kaspofungín je pri rôznych klinických izolátoch *Aspergillus* zriedkavá. Pri druhoch *Candida* sa pozorovala rezistencia na kaspofungín, incidencia sa však môže líšiť podľa druhu alebo regiónu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Invazívna kandidóza u dospelých pacientov: Do počiatočnej štúdie porovnávajúcej kaspofungín a amfotericín B v liečbe invazívnej kandidózy bolo zaradených 239 pacientov. 24 pacientov malo neutropéniu. Najčastejšími diagnózami boli infekcie krvi (kandidémia) (77 %, n=186) a kandidová peritonitída (8 %, n=19); pacienti s kandidovou endokarditídou, osteomyelitídou alebo meningitídou boli vyradení z tejto štúdie. Kaspofungín sa po 70-mg nárazovej dávke podával v dávke 50 mg jedenkrát denne, zatiaľ čo amfotericín B sa non-neutropenickým pacientom podával v dávke 0,6 až 0,7 mg/kg/deň a neutropenickým pacientom v dávke 0,7 až 1,0 mg/kg/deň. Priemerné trvanie intravenózneho liečby bolo 11,9 dňa, s rozsahom 1 až 28 dní. Priaznivá odpoveď vyžadovala vymiznutie príznakov aj mikrobiologické eradikovanie kandidovej infekcie. Na konci štúdie i.v. liečby bolo do analýzy primárnej účinnosti odpovede (MITT, modified intention to-treat analýzy) zaradených 224 pacientov; miery priaznivej odpovede v liečbe invazívnej kandidózy boli pre kaspofungín (73 % [80/109]) a amfotericín B (62 % [71/115]) [% rozdiel 12,7 (95,6 % IS -0,7, 26,0)] porovnateľné. U pacientov s kandidémiou boli miery priaznivej odpovede na konci štúdie i.v. liečby pre kaspofungín (72 % [66/92]) a amfotericín B (63 % [59/94]) v analýze primárnej účinnosti (MITT analýza) [% rozdiel 10,0 (95,0 % IS -4,5; 24,5)] porovnateľné. Údaje u pacientov s nehematologickou infekciou boli obmedzenejšie. Miery priaznivej odpovede u neutropenických pacientov boli 7/14 (50 %) v skupine s kaspofungínom a 4/10 (40 %) v skupine s amfotericínom B. Tieto obmedzené údaje sú podporené výsledkami štúdie empirickej liečby.

V druhej štúdii dostávali pacienti s invazívnou kandidózou denné dávky kaspofungínu 50 mg/deň (nasledujúce po 70-mg nárazovej dávke v 1. deň) alebo kaspofungín v dávke 150 mg/deň (pozri časť 4.8). V tejto štúdii sa dávka kaspofungínu podávala počas 2 hodín (namiesto bežného podania počas 1 hodiny). Zo štúdie boli vylúčení pacienti s podozrením na kandidovú endokarditídu, meningitídu alebo osteomyelitídu. Keďže išlo o štúdiu primárnej liečby, boli z nej tiež vylúčení pacienti refraktérni na predtým podávané antimykotiká. Taktiež bol obmedzený počet neutropenických pacientov (8,0 %) zaradených do tejto štúdie. Účinnosť bola v tejto štúdii sekundárnym cieľovým ukazovateľom. Do analýzy účinnosti boli zaradení pacienti, ktorí spĺňali vstupné kritériá a dostali jednu alebo viac dávok

skúmanej liečby kaspofungínom. Miery priaznivej celkovej odpovede na konci liečby kaspofungínom boli v oboch liečebných skupinách podobné: 72 % (73/102) v liečebnej skupine s 50 mg kaspofungínu a 78 % (74/95) v liečebnej skupine so 150 mg kaspofungínu (rozdiel 6,3 % [95 % IS -5,9; 18,4]).

Invazívna aspergilóza u dospelých pacientov: V otvorenej nekomparatívnej štúdii na stanovenie bezpečnosti, znášanlivosti a účinnosti kaspofungínu bolo zaradených 69 dospelých pacientov (vo veku 18 – 80 rokov) s invazívnou aspergilózou. Pacienti museli byť buď refraktérni (progresia ochorenia alebo nezlepšovanie stavu pri iných antimykotikách podávaných najmenej 7 dní) na iné štandardné antimykotiká (84 % zaradených pacientov) alebo intolerantní voči iným štandardným antimykotikám (16 % zaradených pacientov). Väčšina pacientov mala základné ochorenie (hematologickú malignitu [N=24], alogénnu transplantáciu kostnej drene alebo transplantáciu kmeňových buniek [N=18], transplantáciu orgánu [N=8], solídny nádor [N=3] alebo iné ochorenie [N=10]). Na diagnostiku invazívnej aspergilózy a na hodnotenie odpovede na liečbu (priaznivá odpoveď vyžadovala klinicky významné zlepšenie na röntgenových snímkach, ako aj zlepšenie prejavov a príznakov ochorenia) boli použité prísne kritériá podľa Študijnej skupiny pre mykózy (Mycoses Study Group Criteria). Priemerná dĺžka trvania liečby bola 33,7 dňa, s rozpätím od 1 do 162 dní. Nezávislá skupina expertov stanovila, že 41 % (26/63) pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku kaspofungínu, malo priaznivú odpoveď. Z pacientov, ktorí dostávali kaspofungín viac ako 7 dní, malo priaznivú odpoveď 50 % (26/52). Z pacientov, ktorí boli refraktérni na predchádzajúcu liečbu, malo priaznivú odpoveď 36 % (19/53) a z tých, ktorí boli intolerantní voči predchádzajúcej liečbe, malo priaznivú odpoveď 70 % (7/10). Hoci boli dávky predchádzajúcej antimykotickej liečby u 5 pacientov zaradených ako refraktérnych na liečbu nižšie ako obvyklá dávka podávaná pri invazívnej aspergilóze, miera priaznivej odpovede počas liečby kaspofungínom bola podobná ako u ostatných refraktérnych pacientov (2/5 oproti 17/48). Miery odpovede medzi pacientmi s plným ochorením boli 47 % (21/45) a s mimoplýcnym ochorením 28 % (5/18). Medzi pacientmi s mimoplýcnym ochorením mali priaznivú odpoveď aj 2 z 8 pacientov, ktorí mali isté, pravdepodobné alebo možné postihnutie CNS.

Empirická liečba u febrilných neutropenických dospelých pacientov: Do klinickej štúdie bolo zaradených celkom 1 111 pacientov s pretrvávajúcou horúčkou a neutropéniou, ktorí boli liečení buď kaspofungínom 50 mg raz denne po 70-mg nárazovej dávke alebo lipozomálnym amfotericínom B 3,0 mg/kg/deň. Vhodní pacienti dostávali chemoterapiu pre malignitu alebo podstúpili transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek a mali neutropéniu (<500 buniek/mm³ počas 96 hodín) a horúčku (>38,0 °C) nereagujúcu na >96-hodinovú parenterálnu antibakteriálnu liečbu. Pacienti mali byť liečení do 72 hodín po úprave neutropénie, maximálne po dobu 28 dní. Pacienti, ktorí mali preukázanú mykotickú infekciu, však mohli byť liečení dlhšie. Ak bol liek dobre znášaný, ale po 5 dňoch liečby horúčka u pacienta pretrvávala a klinický stav sa zhoršil, dávkovanie skúšaného lieku sa mohlo zvýšiť na 70 mg/deň kaspofungínu (13,3 % liečených pacientov) alebo na 5,0 mg/kg/deň lipozomálneho amfotericínu B (14,3 % liečených pacientov). Do primárnej modifikovanej analýzy účinnosti celkovej priaznivej odpovede podľa liečebného úmyslu (modified intention-to-treat, MITT) bolo zaradených 1 095 pacientov; kaspofungín (33,9 %) bol rovnako účinný ako lipozomálny amfotericín B (33,7 %) [% rozdielu 0,2 (95,2 % IS -5,6; 6,0)]. Celková priaznivá odpoveď vyžadovala splnenie každého z 5 kritérií: (1) úspešná liečba akejkoľvek základnej mykotickej infekcie (kaspofungín 51,9 % [14/27], lipozomálny amfotericín B 25,9 % [7/27]), (2) žiadne nové mykotické infekcie počas podávania skúšaného lieku alebo do 7 dní po ukončení liečby (kaspofungín 94,8 % [527/556], lipozomálny amfotericín B 95,5 % [515/539]), (3) prežívanie po dobu 7 dní po ukončení skúšanej liečby (kaspofungín 92,6 % [515/556], lipozomálny amfotericín B 89,2 % [481/539]), (4) žiadne ukončenie užívania skúšaného lieku pre toxicitu spojenú s liekom alebo pre nedostatočnú účinnosť (kaspofungín 89,7 % [499/556], lipozomálny amfotericín B 85,5 % [461/539]) a (5) ústup horúčky počas obdobia neutropénie (kaspofungín 41,2 % [229/556], lipozomálny amfotericín B 41,4 % [223/539]). Miery odpovede na kaspofungín a lipozomálny amfotericín B boli pri základných infekciách zapríčinených druhom *Aspergillus* 41,7 % (5/12) a 8,3 % (1/12), v uvedenom poradí a pri infekciách zapríčinených druhom *Candida* 66,7 % (8/12) a 41,7 % (5/12), v uvedenom poradí. Pacienti v skupine s kaspofungínom mali nové infekcie zapríčinené nasledujúcimi menej častými kvasinkami a plesňami: druh *Trichosporon* (1), druh *Fusarium* (1), druh *Mucor* (1) a druh *Rhizopus* (1).

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov vo veku 3 mesiace až 17 rokov sa bezpečnosť a účinnosť kaspofungínu hodnotili v dvoch prospektívnych multicentrických klinických skúšaní. Dizajn štúdií, diagnostické kritériá a kritéria pre hodnotenie účinnosti boli podobné zodpovedajúcim štúdiám u dospelých pacientov (pozri časť 5.1).

Prvá štúdia, do ktorej bolo zaradených 82 pacientov vo veku 2 až 17 rokov, bola randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia porovnávajúca kaspofungín (v 1. deň jednorazová nárazová dávka 70 mg/m², potom raz denne 50 mg/m² i.v. [neprekročiť 70 mg denne]) s lipozomálnym amfotericínom B (3 mg/kg i.v. denne) v liečebnom pomere 2:1 (56 osôb s kaspofungínom, 26 s lipozomálnym amfotericínom B) ako empirickú liečbu u pediatrických pacientov s perzistentnou horúčkou a neutropéniou. Celkové pomery úspešnosti vo výsledkoch MITT analýzy upravených podľa tried rizika boli nasledujúce: 46,6 % (26/56) pre kaspofungín a 32,2 % (8/25) pre lipozomálny amfotericín B.

Druhá štúdia bola prospektívna otvorená nekomparatívna štúdia hodnotiaca bezpečnosť a účinnosť kaspofungínu u pediatrických pacientov (vo veku 6 mesiacov až 17 rokov) s invazívnou kandidózou, ezofágovou kandidózou a invazívnou aspergilózou (ako záchranná liečba). Zaradených bolo 49 pacientov, ktorí dostali v 1. deň nárazovú dávku kaspofungínu 70 mg/m² (neprekročiť 70 mg denne), potom raz denne 50 mg/m² i.v., z ktorých 48 bolo zahrnutých do MITT analýzy, 37 z nich malo invazívnu kandidózu, 10 invazívnu aspergilózu a 1 pacient mal ezofágovú kandidózu. Miera priaznivej odpovede podľa indikácie v čase ukončenia liečby kaspofungínom bola v MITT analýze nasledujúca: 81 % (30/37) pri invazívnej kandidóze, 50 % (5/10) pri invazívnej aspergilóze a 100 % (1/1) pri ezofágovej kandidóze.

Bezpečnosť, znášanlivosť a účinnosť kaspofungínu (2 mg/kg deň intravenózne, infúzia počas 2 hodín) v porovnaní s deoxycholátom amfotericínu B (1 mg/kg/deň) sa hodnotili v dvojito zaslepenej, randomizovanej (2:1), komparátorom kontrolovanej štúdii u novorodencov a dojčiat vo veku menej ako 3 mesiace s invazívnou kandidózou (potvrdenou kultiváciou). Z dôvodu nízkej účasti bola štúdia ukončená predčasne a randomizovaných bolo iba 51 pacientov. Podiel pacientov s prežívaním bez mykotickej infekcie v 2. týždni po liečbe bol v liečebnej skupine s kaspofungínom (71,0 %) podobný ako podiel pozorovaný v liečebnej skupine s deoxycholátom amfotericínu B (68,8 %). Na základe tejto štúdie nemožno uviesť žiadne odporúčania na dávkovanie u novorodencov a dojčiat.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Kaspofungín sa v rozsiahlej miere viaže na albumín. Neviazaná frakcia kaspofungínu v plazme kolíše od 3,5 % u zdravých dobrovoľníkov do 7,6% u pacientov s invazívnou kandidózou. Distribúcia zohráva poprednú úlohu v plazmatickej farmakokinetike kaspofungínu a je rýchlosť určujúcim krokom v alfa- aj beta-dispozičných fázach. Distribúcia do tkanív dosiahla maximum po 1,5 až 2 dňoch po podaní, keď sa 92 % dávky distribuovalo do tkanív. Je pravdepodobné, že iba malá časť z kaspofungínu distribuovaného do tkanív sa iba malá časť neskôr vráti do plazmy v nezmenenej forme. Preto dochádza k eliminácii bez vytvorenia distribučnej rovnováhy a v súčasnosti nie je možné získať presný odhad distribučného objemu kaspofungínu.

Biotransformácia

Kaspofungín podlieha spontánnej degradácii na zlúčeninu s otvoreným kruhom. Ďalší metabolizmus zahŕňa peptidovú hydrolýzu a N-acetyláciu. Dva medziprodukty vzniknuté počas degradácie kaspofungínu na zlúčeninu s otvoreným kruhom tvoria kovalentné väzby s plazmatickými proteínmi, čo má za následok slabú ireverzibilnú väzbu na plazmatické proteíny.

In vitro štúdie ukazujú, že kaspofungín nie je inhibítorom enzýmov cytochrómu P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 alebo 3A4. V klinických štúdiách kaspofungín neindukoval ani neinhiboval metabolizmus iných liekov sprostredkovaný CYP3A4. Kaspofungín nie je substrátom pre P-glykoproteín a je slabým substrátom pre enzýmy cytochrómu P450.

Eliminácia

Eliminácia kaspofungínu z plazmy je pomalá s klírensom 10 – 12 ml/min. Po jednorazovej, jednod hodinovej intravenózne j infúzii klesajú plazmatické koncentrácie kaspofungínu polyfázovým spôsobom. Ihneď po infúzii sa objavuje krátka fáza alfa, po ktorej nasleduje fáza beta s polčasom 9 až 11 hodín. Objavuje sa aj dodatočná fáza gama s polčasom 45 hodín. Dominantným mechanizmom ovplyvňujúcim plazmatický klírens je skôr distribúcia, ako exkrécia alebo biotransformácia.

Približne 75 % rádioaktívne značenej dávky sa vylúčilo počas 27 dní: 41 % v moči a 34 % v stolici. Počas prvých 30 hodín po podaní prebieha iba minimálna exkrécia alebo biotransformácia kaspofungínu. Exkrécia je pomalá a terminálny polčas rádioaktivity bol 12 až 15 dní. Malé množstvo kaspofungínu sa vylučuje v nezmenenej forme močom (približne 1,4 % dávky).

Kaspofungín má mierne nelineárnu farmakokinetiku, so zvýšenou kumuláciou pri zvyšovaní dávky a dávkovou závislosťou v čase pri dosahovaní rovnovážneho stavu pri podávaní opakovaných dávok.

Osobitné skupiny pacientov

U dospelých pacientov s poruchou funkcie obličiek a s miernou poruchou funkcie pečene, u žien a starších pacientov bola pozorovaná zvýšená expozícia kaspofungínu. Spravidla bolo toto zvýšenie mierne a nie dosť veľké na to, aby bola potrebná úprava dávkovania. U dospelých pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a u pacientov s vyššou hmotnosťou môže byť potrebná úprava dávkovania (pozri nižšie).

Hmotnosť: V populačnej farmakokinetickej analýze u dospelých pacientov s kandidózou sa zistilo, že hmotnosť ovplyvňuje farmakokinetiku kaspofungínu. So zvyšujúcou sa hmotnosťou klesajú plazmatické koncentrácie. Predpokladá sa, že priemerná expozícia u dospelého pacienta s hmotnosťou 80 kg je asi o 23 % nižšia ako u dospelého pacienta vážiaceho 60 kg (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene: U dospelých pacientov s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene je AUC zvýšená asi o 20 a 75 %, v uvedenom poradí. K dispozícii nie sú žiadne klinické skúsenosti u dospelých pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a u pediatrických pacientov s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie pečene. V štúdií opakovanej dávky sa preukázalo, že zníženie dennej dávky na 35 mg zabezpečila u dospelých pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene AUC podobnú tej, ktorá sa dosiahla u dospelých osôb s normálnou funkciou pečene a štandardným dávkovacím režimom (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek: V klinickej štúdií jednorazovej dávky 70 mg bola farmakokinetika kaspofungínu podobná u dospelých dobrovoľníkov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 až 80 ml/min) a kontrolnej skupiny. Stredne ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu 31 až 49 ml/min), pokročilá porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu 5 až 30 ml/min) a terminálne štádium poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu <10 ml/min a závislé od dialýzy) mierne zvýšilo plazmatické koncentrácie kaspofungínu po podaní jednorazovej dávky (rozsah od 30 do 49 % pre AUC). U dospelých pacientov s invazívnou kandidózou, ezofágov kandidózou alebo invazívnou aspergilózou, ktorí dostávali opakované denné dávky kaspofungínu 50 mg, však nemala mierna až pokročilá porucha funkcie obličiek významný vplyv na koncentrácie kaspofungínu. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Kaspofungín nie je dialyzovateľný, preto po hemodialýze nie sú potrebné doplňujúce dávky.

Pohlavie: Plazmatické koncentrácie kaspofungínu boli u žien priemerne o 17 – 38 % vyššie ako u mužov.

Staršie osoby: U starších mužov sa v porovnaní s mladými mužmi pozorovalo mierne zvýšenie AUC (28 %) a C_{24h} (32 %). U pacientov, ktorí boli liečení empiricky alebo ktorí mali invazívnu kandidózu, sa pozoroval podobný mierny vplyv veku u starších pacientov v porovnaní s mladšími pacientmi.

Rasa: Farmakokinetické údaje u pacientov ukazujú, že vo farmakokinetike kaspofungínu nie sú klinicky významné rozdiely medzi kaukazskou, černošskou, hispánskou a mestickou rasou.

Pediatrickí pacienti:

U dospievajúcich (vo veku 12 až 17 rokov) dostávajúci kaspofungín v dávke 50 mg/m² denne (maximálne 70 mg denne) bola plazmatická AUC_{0-24h} kaspofungínu vo všeobecnosti porovnateľná s hodnotou pozorovanou u dospelých dostávajúci kaspofungín v dávke 50 mg denne. Všetci dospievajúci dostali dávky >50 mg denne a v skutočnosti 6 z 8 dostalo maximálnu dávku 70 mg/deň. Plazmatické koncentrácie kaspofungínu boli u týchto dospievajúcich znížené v porovnaní s dospelými dostávajúcimi dávku 70 mg denne, ktorá sa dospievajúcim podávala najčastejšie.

U detí (vo veku 2 až 11 rokov) dostávajúci kaspofungín v dávke 50 mg/m² denne (maximálne 70 mg denne) bola plazmatická AUC_{0-24h} kaspofungínu po viacnásobných dávkach porovnateľná s hodnotou pozorovanou u dospelých dostávajúci kaspofungín v dávke 50 mg/deň.

U malých detí a batoliat (vo veku 12 až 23 mesiacov) dostávajúci kaspofungín v dávke 50 mg/m² denne (maximálne 70 mg denne) bola plazmatická AUC_{0-24h} kaspofungínu po viacnásobných dávkach porovnateľná s hodnotou pozorovanou u dospelých dostávajúci kaspofungín v dávke 50 mg denne a s hodnotou u starších detí (vo veku 2 až 11 rokov) dostávajúci dennú dávku 50 mg/m².

Celkovo sú dostupné údaje o farmakokinetike, účinnosti a bezpečnosti u pacientov vo veku 3 až 10 mesiacov obmedzené. Farmakokinetické údaje od jedného 10-mesačného dieťaťa dostávajúceho dennú dávku 50 mg/m² svedčili o AUC_{0-24h} v tom istom rozsahu, aký sa pozoroval u starších detí pri dávke 50 mg/m² a dospelých pri dávke 50 mg, kým AUC_{0-24h} u jedného 6-mesačného dieťaťa dostávajúceho dávku 50 mg/m² bola o niečo vyššia.

U novorodencov a dojčiat (vo veku <3 mesiace) dostávajúci kaspofungín v dávke 25 mg/m² denne (zodpovedá priemernej dennej dávke 2,1 mg/kg) bola maximálna (C_{1h}) a minimálna (C_{24h}) koncentrácia kaspofungínu po viacnásobných dávkach porovnateľná s hodnotou pozorovanou u dospelých dostávajúci kaspofungín v dávke 50 mg denne. V 1. deň bola u týchto novorodencov a dojčiat C_{1h} porovnateľná a C_{24h} mierne zvýšená (36 %) v porovnaní s dospelými. Pri oboch koncentráciách sa však pozorovala variabilita (C_{1h}: geometrický priemer v 4. dni 11,73 µg/ml, rozsah 2,63 až 22,05 µg/ml a C_{24h}: geometrický priemer v 4. dni 3,55 µg/ml, rozsah 0,13 až 7,17 µg/ml). Merania AUC_{0-24h} sa v tejto štúdii nevykonali z dôvodu zriedkavého odberu vzoriek plazmy. Treba poznamenať, že účinnosť a bezpečnosť kaspofungínu sa dostatočne neskúmali v prospektívnych klinických skúšaní zahŕňajúcich novorodencov a dojčatá mladšie ako 3 mesiace.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní na potkanoch a opiciach pri použití intravenózných dávok až do 7 – 8 mg/kg preukázali reakcie v mieste podania injekcie u potkanov a opíc, prejavy uvoľnenia histamínu u potkanov a dôkaz nežiaducich účinkov na pečeň u opíc. Štúdie vývojovej toxicity na potkanoch preukázali, že kaspofungín v dávkach 5 mg/kg spôsobil zníženie hmotnosti plodu a zvýšenie incidencie neúplnej osifikácie stavcov, sterna a kostí lebky, pričom tieto dávky boli spojené s nežiaducimi účinkami u matky, akú sú príznaky uvoľnenia histamínu u gravidných potkanov. Zaznamenala sa tiež zvýšená incidencia krčných rebier. *In vitro* testy kaspofungínu na možnú genotoxickosť boli negatívne, rovnako ako aj *in vivo* chromozómový test kostnej drene myši. Na stanovenie karcinogénneho potenciálu sa nevykonali žiadne dlhodobé testy na zvieratách. V štúdiách vykonaných na samcoch a samiciach potkanov sa pri dávkach až do 5 mg/kg/deň nevyskytli žiadne účinky kaspofungínu na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza,
manitol,
kyselina jantárová,
hydroxid sodný (na úpravu pH).

6.2 Inkompatibility

Nemiešajte s roztokmi obsahujúcimi glukózu, pretože Caspofungin Accord nie je stabilný v roztokoch obsahujúcich glukózu. Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Rekonštituovaný koncentrát: má sa použiť ihneď. Stabilitné údaje preukázali, že koncentrát na infúzny roztok sa môže uchovávať až počas 24 hodín, ak sa injekčná liekovka uchováva pri teplote 25 °C alebo nižšej a na rekonštitúciu bola použitá voda na injekciu.

Zriedený infúzny roztok pre pacienta: má sa použiť ihneď. Stabilitné údaje preukázali, že liek sa môže použiť v priebehu 24 hodín, ak sa uchováva pri teplote 25 °C alebo nižšej, alebo v priebehu 48 hodín, ak sa infúzny vak (fľaša) na intravenózne použitie uchováva v chladničke (2 až 8 °C) a je zriedený roztokom chloridu sodného na infúziu s koncentráciami 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) alebo 2,25 mg/ml (0,225 %) alebo Ringerovým roztokom s laktátom.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a obvykle by nemali byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia a riedenie neprebehlo v kontrolovaných validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorené injekčné liekovky: uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Caspofungin Accord 50 mg prášok na prípravu infúzneho koncentráту 10-ml injekčná liekovka zo skla typu I s bromobutylovou gumovou zátkou a červeným hliníkovým tesnením s priehľadným plastovým vyklápacím uzáverom.

Caspofungin Accord 70 mg prášok na prípravu infúzneho koncentráту 10-ml injekčná liekovka zo skla typu I s bromobutylovou gumovou zátkou a červeným hliníkovým tesnením s priehľadným plastovým vyklápacím uzáverom.

Dodáva sa v baleniach po 1 injekčnej liekovke.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rekonštitúcia Caspofungin Accord

NEPOUŽÍVAJTE ŽIADNE ROZTOKY OBSAHUJÚCE GLUKÓZU, pretože Caspofungin Accord nie je stabilný v roztokoch obsahujúcich glukózu. NEMIEŠAJTE ANI NEPODÁVAJTE CASPOFUNGIN ACCORD SPOLU S INÝMI LIEKMI V INFÚZII, pretože nie sú k dispozícii žiadne údaje o kompatibilitate Caspofungin Accord s inými intravenóznymi látkami, aditívami alebo liekmi. Skontrolujte infúzny roztok zrakom na prítomnosť častíc alebo zmenu farby.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

POKYNY NA POUŽITE U DOSPELÝCH PACIENTOV (Caspofungin Accord 50 mg)

Krok 1 Rekonštitúcia obsahu bežných injekčných liekoviek

Na rekonštitúciu prášku upravte injekčnú liekovku na izbovú teplotu a za aseptických podmienok pridajte 10,5 ml vody na injekciu. Koncentrácia rekonštituovaného roztoku bude 5,2 mg/ml.

Biely až takmer biely kompaktný lyofilizovaný prášok sa úplne rozpustí. Jemne miešajte, až kým získate číry roztok. Rekonštituované roztoky sa majú skontrolovať zrakom na prítomnosť častíc alebo zmenu farby. Takto rekonštituovaný roztok sa môže uchovávať až počas 24 hodín pri teplote 25 °C alebo nižšej.

Krok 2 Pridanie rekonštituovaného Caspofungin Accord do infúzneho roztoku pre pacienta

Roztoky na prípravu výslednej infúzie sú: má sa použiť roztok chloridu sodného na injekciu 9 mg/ml alebo Ringerov roztok s laktátom. Infúzny roztok sa pripraví za aseptických podmienok pridaním príslušného množstva rekonštituovaného koncentrátu (ako je uvedené v tabuľke nižšie) do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše. Ak je to z medicínskeho hľadiska potrebné, pre denné dávky 50 mg alebo 35 mg sa môže použiť znížený objem infúzie 100 ml. Ak je roztok zakalený alebo sa vyzrážal, nepoužívajte ho.

PRÍPRAVA INFÚZNEHO ROZTOKU PRE DOSPELÝCH

DÁVKA*	Objem rekonštituovaného <u>Caspofungin Accord</u> , ktorý sa prenesie do infúzneho vaku alebo fľaše	Štandardná príprava (rekonštituovaný <u>Caspofungin Accord</u> pridaný do 250 ml) výsledná koncentrácia	Znížený objem infúzie (rekonštituovaný <u>Caspofungin Accord</u> pridaný do 100 ml) výsledná koncentrácia
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg v zníženom objeme	10 ml		0,47 mg/ml
35 mg pri stredne ťažkej poruche funkcie pečene (z jednej 50-mg injekčnej liekovky)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg pri stredne ťažkej poruche funkcie pečene (z jednej 50-mg injekčnej liekovky) pri zníženom objeme	7 ml	-	0,34 mg/ml

* Na rekonštitúciu obsahu všetkých injekčných liekoviek sa má použiť 10,5 ml.

POKYNY NA POUŽITE U DOSPELÝCH PACIENTOV (Caspofungin Accord 70 mg)

Krok 1 Rekonštitúcia obsahu bežných injekčných liekoviek

Na rekonštitúciu prášku upravte injekčnú liekovku na izbovú teplotu a za aseptických podmienok pridajte 10,5 ml vody na injekciu. Koncentrácia rekonštituovaného roztoku bude 7,2 mg/ml.

Biely až takmer biely kompaktný lyofilizovaný prášok sa úplne rozpustí. Jemne miešajte, až kým získate číry roztok. Rekonštituované roztoky sa majú skontrolovať zrakom na prítomnosť častíc alebo zmenu farby. Takto rekonštituovaný roztok sa môže uchovávať až počas 24 hodín pri teplote 25 °C alebo nižšej.

Krok 2 Pridanie rekonštituovaného Caspofungin Accord do infúzneho roztoku pre pacienta

Roztoky na prípravu výslednej infúzie sú: roztok chloridu sodného na injekciu 9 mg/ml alebo Ringerov roztok s laktátom. Infúzny roztok sa pripraví za aseptických podmienok pridaním príslušného množstva rekonštituovaného koncentrátu (ako je uvedené v tabuľke nižšie) do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše. Ak je to z medicínskeho hľadiska potrebné, pre denné dávky 50 mg alebo

35 mg sa môže použiť znížený objem infúzie 100 ml. Ak je roztok zakalený alebo sa vyzrážal, nepoužívajte ho.

PRÍPRAVA INFÚZNEHO ROZTOKU PRE DOSPELÝCH

DÁVKA*	Objem rekonštituovaného Caspofungin Accord, ktorý sa preniesie do infúzneho vaku alebo fľaše	Štandardná príprava (rekonštituovaný Caspofungin Accord pridaný do 250 ml) výsledná koncentrácia	Znížený objem infúzie (rekonštituovaný Caspofungin Accord pridaný do 100 ml) výsledná koncentrácia
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	neodporúča sa
70 mg (z dvoch 50-mg injekčných liekoviek)**	14 ml	0,28 mg/ml	neodporúča sa
35 mg pri stredne ťažkej poruche funkcie pečene (z jednej 70-mg injekčnej liekovky)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

* Na rekonštitúciu obsahu všetkých injekčných liekoviek sa má použiť 10,5 ml.

** Ak 70-mg injekčné liekovky nie sú dostupné, 70 mg dávka sa môže pripraviť z dvoch 50-mg injekčných liekoviek.

POKYNY NA POUŽITIE U PEDIATRICKÝCH PACIENTOV (Caspofungin Accord 50 mg)

Výpočet plochy povrchu tela (BSA) pri pediatrickom dávkovaní

Pred prípravou infúzie vypočítajte podľa nasledujúceho vzorca (Mostellerov vzorec) plochu povrchu tela (BSA) pacienta:

$$BSA(m^2) = \sqrt{\frac{\text{výška}(cm) \times \text{hmotnosť}(kg)}{3\,600}}$$

Príprava infúzie 70 mg/m² pre pediatrických pacientov vo veku >3 mesiace (pri použití 50-mg injekčnej liekovky)

1. Stanovte skutočnú nárazovú dávku, ktorá sa má u pediatrického pacienta použiť, pomocou pacientovho BSA (podľa výpočtu vyššie) a nasledujúceho vzorca:
BSA(m²) x 70 mg/m² = nárazová dávka.
Maximálna nárazová dávka v 1. deň nemá prekročiť 70 mg bez ohľadu na pacientovu vypočítanú dávku.
2. Vychladenú injekčnú liekovku Caspofungin Accord upravte na izbovú teplotu.
3. Asepticky pridajte 10,5 ml vody na injekciu.^a Tento rekonštituovaný roztok sa môže uchovávať až počas 24 hodín pri teplote do 25 °C.^b Takto sa dosiahne výsledná koncentrácia kaspofungínu v injekčnej liekovke 5,2 mg/ml.
4. Z injekčnej liekovky odoberte objem zodpovedajúci vypočítanej nárazovej dávke (krok 1). Tento objem (ml)^c rekonštituovaného Caspofungin Accord asepticky preneste do i.v. vaku (alebo fľaše) obsahujúceho 250 ml infúzneho roztoku chloridu sodného s koncentráciami 0,9 %, 0,45 % alebo 0,225 % alebo Ringerovho infúzneho roztoku s laktátom, poprípade do zníženého objemu infúzneho roztoku chloridu sodného s koncentráciami 0,9 %, 0,45 % alebo 0,225 % alebo Ringerovho infúzneho roztoku s laktátom, neprekročte pritom výslednú koncentráciu 0,5 mg/ml. Tento infúzny roztok sa musí použiť v priebehu 24 hodín, ak sa uchováva pri teplote do 25 °C alebo v priebehu 48 hodín, ak sa uchováva v chladničke pri teplote 2 až 8 °C.

Príprava infúzie 50 mg/m² pre pediatrických pacientov vo veku >3 mesiace (pri použití 50-mg injekčnej liekovky)

1. Stanovte skutočnú dennú udržiavaciu dávku, ktorá sa má u pediatrického pacienta použiť, pomocou pacientovho BSA (podľa výpočtu vyššie) a nasledujúceho vzorca:
 $BSA(m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{denná udržiavacia dávka}$.
Denná udržiavacia dávka nemá prekročiť 70 mg bez ohľadu na pacientovu vypočítanú dávku.
2. Vychladenú injekčnú liekovku Caspofungin Accord upravte na izbovú teplotu.
3. Asepticky pridajte 10,5 ml vody na injekciu.^a Tento rekonštituovaný roztok sa môže uchovávať až počas 24 hodín pri teplote do 25 °C.^b Takto sa dosiahne výsledná koncentrácia kaspofungínu v injekčnej liekovke 5,2 mg/ml.
4. Z injekčnej liekovky odoberte objem zodpovedajúci vypočítanej dennej udržiavacej dávke (krok 1). Tento objem (ml)^c rekonštituovaného Caspofungin Accord asepticky preneste do i.v. vaku (alebo fľaše) obsahujúceho 250 ml infúzneho roztoku chloridu sodného s koncentraciami 0,9 %, 0,45 % alebo 0,225 % alebo Ringerovho infúzneho roztoku s laktátom, poprípade do zníženého objemu infúzneho roztoku chloridu sodného s koncentraciami 0,9 %, 0,45 % alebo 0,225 % alebo Ringerovho infúzneho roztoku s laktátom, neprekročte pritom výslednú koncentráciu 0,5 mg/ml. Tento infúzny roztok sa musí použiť v priebehu 24 hodín, ak sa uchováva pri teplote do 25 °C alebo v priebehu 48 hodín, ak sa uchováva v chladničke pri teplote 2 až 8 °C.

Poznámky k príprave:

- a. Biely až takmer biely kompaktný lyofilizovaný prášok sa úplne rozpustí. Jemne miešajte, až kým získate číry roztok.
- b. Počas rekonštitúcie a pred infúziou zrakom skontrolujte rekonštituovaný roztok na prítomnosť častíc alebo zmenu farby. Ak je roztok zakalený alebo sa vyzrážal, nepoužívajte ho.
- c. Caspofungin Accord je pripravený tak, aby sa celá dávka vyznačená na injekčnej liekovke (50 mg) dosiahla po odobratí 10 ml z injekčnej liekovky.

POKYNY NA POUŽITIE U PEDIATRICKÝCH PACIENTOV (Caspofungin Accord 70 mg)

Výpočet plochy povrchu tela (BSA) pri pediatrickom dávkovaní

Pred prípravou infúzie vypočítajte podľa nasledujúceho vzorca (Mostellerov vzorec) plochu povrchu tela (BSA) pacienta:

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

Príprava infúzie 70 mg/m² pre pediatrických pacientov vo veku >3 mesiace (pri použití 70-mg injekčnej liekovky)

1. Stanovte skutočnú nárazovú dávku, ktorá sa má u pediatrického pacienta použiť, pomocou pacientovho BSA (podľa výpočtu vyššie) a nasledujúceho vzorca:
 $BSA(m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{nárazová dávka}$.
Maximálna nárazová dávka v 1. deň nemá prekročiť 70 mg bez ohľadu na pacientovu vypočítanú dávku.
2. Vychladenú injekčnú liekovku Caspofungin Accord upravte na izbovú teplotu.
3. Asepticky pridajte 10,5 ml vody na injekciu.^a Tento rekonštituovaný roztok sa môže uchovávať až počas 24 hodín pri teplote do 25 °C.^b Takto sa dosiahne výsledná koncentrácia kaspofungínu v injekčnej liekovke 7,2 mg/ml.
4. Z injekčnej liekovky odoberte objem zodpovedajúci vypočítanej nárazovej dávke (krok 1). Tento objem (ml)^c rekonštituovaného lieku Caspofungin Accord asepticky preneste do i.v. vaku (alebo fľaše) obsahujúceho 250 ml infúzneho roztoku chloridu sodného s koncentraciami 0,9 %, 0,45 % alebo 0,225 % alebo Ringerovho infúzneho roztoku s laktátom, poprípade do menšieho objemu infúzneho roztoku chloridu sodného s koncentraciami 0,9 %, 0,45 % alebo 0,225 % alebo Ringerovho infúzneho roztoku s laktátom, neprekročte pritom výslednú koncentráciu

0,5 mg/ml. Tento infúzny roztok sa musí použiť v priebehu 24 hodín, ak sa uchováva pri teplote do 25 °C alebo v priebehu 48 hodín, ak sa uchováva v chladničke pri teplote 2 až 8 °C.

Príprava infúzie 50 mg/m² pre pediatrických pacientov vo veku >3 mesiace (pri použití 70-mg injekčnej liekovky)

1. Stanovte skutočnú dennú udržiavaciu dávku, ktorá sa má u pediatrického pacienta použiť, pomocou pacientovho BSA (podľa výpočtu vyššie) a nasledujúceho vzorca:
 $BSA(m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{denná udržiavacia dávka}$.
Denná udržiavacia dávka nemá prekročiť 70 mg bez ohľadu na pacientovu vypočítanú dávku.
2. Vychladenú injekčnú liekovku Caspofungin Accord upravte na izbovú teplotu.
3. Asepticky pridajte 10,5 ml vody na injekciu.^a Tento rekonštituovaný roztok sa môže uchovávať až počas 24 hodín pri teplote do 25 °C.^b Takto sa dosiahne výsledná koncentrácia kaspofungínu v injekčnej liekovke 7,2 mg/ml.
4. Z injekčnej liekovky odoberte objem zodpovedajúci vypočítanej dennej udržiavacej dávke (krok 1). Tento objem (ml)^c rekonštituovaného Caspofungin Accord asepticky preneste do i.v. vaku (alebo fľaše) obsahujúceho 250 ml infúzneho roztoku chloridu sodného s koncentraciami 0,9 %, 0,45 % alebo 0,225 % alebo Ringerovho infúzneho roztoku s laktátom, poprípade do zníženého objemu infúzneho roztoku chloridu sodného s koncentraciami 0,9 %, 0,45 % alebo 0,225 % alebo Ringerovho infúzneho roztoku s laktátom, neprekročte pritom výslednú koncentráciu 0,5 mg/ml. Tento infúzny roztok sa musí použiť v priebehu 24 hodín, ak sa uchováva pri teplote do 25 °C alebo v priebehu 48 hodín, ak sa uchováva v chladničke pri teplote 2 až 8 °C.

Poznámky k príprave:

- a. Biely až takmer biely kompaktný lyofilizovaný prášok sa úplne rozpustí. Jemne miešajte, až kým získate číry roztok.
- b. Počas rekonštitúcie a pred infúziou zrakom skontrolujte rekonštituovaný roztok na prítomnosť častíc alebo zmenu farby. Ak je roztok zakalený alebo sa vyzrážal, nepoužívajte ho.
- c. Caspofungin Accord je pripravený tak, aby sa celá dávka vyznačená na injekčnej liekovke (70 mg) dosiahla po odobratí 10 ml z injekčnej liekovky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. február 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF
Veľká Británia

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predĺženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Caspofungin Accord 50 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátukaspofungín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje: 50 mg kaspofungínu (vo forme acetátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, manitol, kyselina jantárová a hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Na vnútrožilové použitie po rekonštitúcii a zriedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DATUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1081/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

[Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Caspofungin Accord 50 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátukaspofungín
Na i.v. použitie.

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Caspofungin Accord 70 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátukaspofungín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje: 70 mg kaspofungínu (vo forme acetátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, manitol, kyselina jantárová a hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Na vnútrožilové použitie po rekonštitúcii a zriedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DATUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1081/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

[Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Caspofungin Accord 70 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátukaspofungín
Na i.v. použitie.

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Caspofungin Accord 50 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu Caspofungin Accord 70 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu kaspofungín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám alebo vášmu dieťaťu podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Caspofungin Accord a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Caspofungin Accord
3. Ako používať Caspofungin Accord
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Caspofungin Accord
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Caspofungin Accord a na čo sa používa

Čo je Caspofungin Accord

Caspofungin Accord obsahuje liečivo, sa nazývané kaspofungín. To patrí do skupiny liečiv, ktoré sa nazývajú antimykotiká.

Na čo sa Caspofungin Accord používa

Caspofungin Accord sa u detí, dospievajúcich a dospelých používa na liečbu nasledujúcich infekcií:

- závažné hubové infekcie vo vašich tkanivách alebo orgánoch (nazývané „invazívna kandidóza“). Táto infekcia je spôsobená bunkami húb (kvasiniek) nazývanými *Candida*. K osobám, ktoré môžu dostať tento typ infekcie, patria pacienti, ktorí práve podstúpili operáciu alebo pacienti, ktorí majú slabý imunitný systém. Horúčka a zimnica, ktoré neodpovedajú na liečbu antibiotikom, sú najčastejšími prejavmi tohto typu infekcie.
- hubové infekcie vo vašom nose, prínosových dutinách alebo v pľúcach (nazývané „invazívna aspergilóza“), ak iné liečby antimykotikami neúčinkovali alebo spôsobovali vedľajšie účinky. Táto infekcia je zapríčinená plesňou nazývanou *Aspergillus*. K osobám, ktoré môžu dostať tento typ infekcie, patria pacienti podstupujúci chemoterapiu, pacienti, ktorí podstúpili transplantáciu a pacienti, ktorých imunitný systém je slabý.
- podozrenie na hubové infekcie, ak máte horúčku a nízky počet bielych krviniek, ktoré sa po liečbe antibiotikom nezlepšili. K osobám, u ktorých je riziko, hubovej infekcie, patria pacienti, ktorí práve podstúpili operáciu alebo pacienti, ktorých imunitný systém je slabý.

Ako Caspofungin Accord účinkuje

Caspofungin Accord oslabuje bunky húb a tým zastavuje normálny rast húb. Toto zastavuje šírenie infekcie a umožňuje prirodzenej obranyschopnosti tela infekciu úplne potlačiť..

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Caspofungin Accord

Nepoužívajte Caspofungin Accord

- ak ste alergický na kaspofungín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si nie ste niečím istý, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika predtým, ako vám podajú váš liek.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú Caspofungin Accord, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika, ak:

- ste alergický na akékoľvek iné lieky.
- ste niekedy mali problémy s pečťou – možno budete potrebovať inú dávku tohto lieku.
- už užívate cyklosporín (používa sa ako pomoc v predchádzaní odmietnutia transplantovaného orgánu alebo na potlačenie vášho imunitného systému) – pretože môže byť potrebné, aby váš lekár vykonal počas liečby ďalšie vyšetrenia krvi.
- ste niekedy mali akýkoľvek iný zdravotný problém.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika predtým, ako vám podajú Caspofungin Accord.

Caspofungin Accord tiež môže spôsobovať závažné nežiaduce kožné reakcie ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN).

Iné lieky a Caspofungin Accord

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, zdravotnej sestre alebo lekárnikovi. Týka sa to aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, vrátane rastlinných liekov. Je to kvôli tomu, že Caspofungin Accord môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré iné lieky. Takisto niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Caspofungin Accord.

Ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov, povedzte to svojmu lekárovi, zdravotnej sestre alebo lekárnikovi:

- cyklosporín alebo takrolimus (používajú sa ako pomoc pri predchádzaní odmietnutia transplantovaného orgánu alebo na potlačenie vášho imunitného systému), pretože môže byť potrebné, aby váš lekár vykonal počas liečby ďalšie vyšetrenia krvi,
- niektoré liečivá proti HIV ako napr. efavirenz alebo nevirapín,
- fenytoín alebo karbamazepín (používajú sa na liečbu záchvatov krčv),
- dexametazón (steroid),
- rifampicin (antibiotikum).

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika predtým, ako vám podajú Caspofungin Accord.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte alebo ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otiehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

- Caspofungin Accord sa neskúmal u tehotných žien. V tehotenstve sa má použiť len vtedy, ak možný prínos preváži možné riziko pre nenarodené dieťa.
- Ženy, ktorým sa podáva Caspofungin Accord, nesmú dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie sú dostupné žiadne informácie, ktoré by naznačovali, že Caspofungin Accord ovplyvňuje vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

3. Ako používať Caspofungin Accord

Caspofungin Accord vám vždy pripraví a podá zdravotnícky pracovník.

Caspofungin Accord vám podajú:

- jedenkrát každý deň
- formou pomalej injekcie do žily (vnútrožilová infúzia)
- počas približne 1 hodiny.

Dĺžku vašej liečby a dávku Caspofungin Accord, ktorú vám budú podávať každý deň, určí váš lekár. Váš lekár bude sledovať ako dobre u vás liek účinkuje. Ak je vaša telesná hmotnosť viac ako 80 kg, možno budete potrebovať inú dávku.

Deti a dospievajúci

Dávka pre deti a dospievajúcich sa môže líšiť od dávky pre dospelých.

Ak vám podali viac Caspofungin Accord, ako mali

O dĺžke liečby a dávke Caspofungin Accord, ktorú vám budú podávať každý deň, rozhodne váš lekár. Ak sa obávate, že ste dostali príliš veľa lieku Caspofungin Accord, ihneď sa obráťte na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre – môžete potrebovať neodkladnú zdravotnú starostlivosť:

- vyrážka, svrbenie, pocit tepla, opuch tváre, pier alebo hrdla alebo ťažkosti s dýchaním – môžete mať histamínovú reakciu na liek.
- ťažkosti s dýchaním so sipotom alebo vyrážka, ktorá sa zhoršuje – môžete mať alergickú reakciu na liek.
- kašeľ, závažné ťažkosti s dýchaním – ak ste dospelý a máte invazívnu aspergilózu, môže sa u vás objaviť závažný problém s dýchaním, ktorý môže viesť k zlyhaniu dýchania.
- vyrážka, olupovanie kože, vredy na sliznici, žihľavka, veľké plochy olupujúcej sa kože.

Rovnako ako pri iných liekoch na lekárske predpis, niektoré z vedľajších účinkov môžu byť závažné. O podrobnejšie informácie požiadať svojho lekára.

Ďalšie vedľajšie účinky u dospelých zahŕňajú

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- znížená hladina hemoglobínu (zníženie množstva látky nesúcej kyslík v krvi), znížený počet bielych krviniek
- znížená hladina albumínu v krvi (typ bielkoviny), znížená hladina draslíka alebo nízke hladiny draslíka v krvi
- bolesť hlavy
- zápal žily
- dýchavičnosť
- hnačka, nevoľnosť alebo vracanie

- zmeny v niektorých laboratórnych vyšetreniach krvi (vrátane zvýšených hodnôt niektorých pečeňových testov)
- svrbenie, vyrážka, začervenanie kože alebo silnejšie potenie ako zvyčajne
- bolesť kĺbov
- zimnica, horúčka
- svrbenie v mieste podania injekcie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- zmeny v niektorých laboratórnych vyšetreniach krvi (vrátane poruchy zrážavosti krvi, poruchy krvných doštičiek, červených krviniek a bielych krviniek)
- strata chuti do jedla, zvýšenie množstva telesných tekutín, nerovnováha soli v tele, vysoká hladina cukru v krvi, nízka hladina vápnika v krvi, zvýšená hladina vápnika v krvi, nízka hladina horčíka v krvi, zvýšená kyslosť krvi
- dezorientácia, pocit nervozity, neschopnosť spať
- pocit závratu, znížené vnímanie alebo citlivosť (najmä v koži), tras, pocit ospalosti, zmenené vnímanie chuti, mravčenie alebo znecitlivenie
- rozmazané videnie, zvýšenie slzivosti, opuch očných viečok, zožltnutie očných bielok
- pocit rýchleho alebo nepravidelného tlkotu srdca, rýchly tlkot srdca, nepravidelný tlkot srdca, neobvyklý srdcový rytmus, srdcové zlyhávanie
- sčervenanie, nával horúčavy, vysoký krvný tlak, nízky krvný tlak, začervenanie pozdĺž žily, ktorá je veľmi citlivá na dotyk
- stiahnutie svalov obopínajúcich dýchacie cesty, čo vedie k sipotu alebo kašľu, rýchle dýchanie, dýchavičnosť, ktorá vás prebúdzá, nedostatok kyslíka v krvi, neobvyklé zvuky pri dýchaní, praskajúce zvuky v pľúcach, sipot, upchatý nos, kašeľ, bolesť hrdla
- bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, nadúvanie, zápcha, ťažkosti pri prehĺtaní, sucho v ústach, poruchy trávenia, plynatosť, žalúdočná nevoľnosť, opuch z dôvodu hromadenia tekutiny okolo brucha
- zníženie prietoku žľazy, zväčšená pečeň, zožltnutie kože a/alebo očných bielok, poškodenie pečene spôsobené liečivom alebo chemikáliou, porucha pečene
- neobvyklé kožné tkanivo, svrbenie celého tela, žihľavka, vyrážka rôzneho vzhľadu, neobvyklá koža, červené často svrbiace škvrny na vašich rukách a nohách a niekedy aj na tvári a na zvyšku tela
- bolesť chrbta, bolesť v ruke alebo nohe, bolesť kostí, bolesť svalov, svalová slabosť
- porucha funkcie obličiek, náhla porucha funkcie obličiek
- bolesť v mieste zavedenia katétra, ťažkosti v mieste podania injekcie (začervenanie, tvrdá hrčka, bolesť, opuch, podráždenie, vyrážka, žihľavka, únik tekutiny z katétra do tkaniva), zápal žily v mieste podania injekcie
- zvýšený krvný tlak a zmeny v niektorých laboratórnych vyšetreniach krvi (vrátane elektrolytov v obličkách a vyšetrení zrážania krvi), zvýšené hladiny liekov, ktoré užívate a ktoré oslabujú imunitný systém
- neprijemný pocit v hrudníku, bolesť hrudníka, pocit zmeny telesnej teploty, celkový pocit choroby, bolesť postihujúca celé telo, opuch tváre, opuch členkov, rúk alebo chodidiel, opuch, citlivosť, pocit únavy.

Vedľajšie účinky u detí a dospelých

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- horúčka.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy
- rýchly tlkot srdca
- sčervenanie, nízky krvný tlak
- zmeny v niektorých laboratórnych vyšetreniach krvi (zvýšené hodnoty niektorých pečeňových testov)

- svrbenie, vyrážka
- bolesť v mieste zavedenia katétra
- zimnica
- zmeny v niektorých laboratórnych vyšetreniach krvi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Caspofungin Accord

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (pri teplote 2 °C – 8 °C).

Akonáhle sa Caspofungin Accord pripraví, má sa použiť ihneď. Je to kvôli tomu, že neobsahuje žiadne zložky na zastavenie rastu baktérií. Liek má pripraviť iba školený zdravotnícky pracovník, ktorý je oboznámený s úplnými pokynmi (pozri prosím nižšie „Pokyny ako rekonstituovať a zriediť Caspofungin Accord“).

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Caspofungin Accord obsahuje

- Liečivo je kaspofungín. Každá injekčná liekovka Caspofungin Accord obsahuje 50 mg kaspofungínu.
- Ďalšie zložky sú sacharóza, manitol, kyselina jantárová a hydroxid sodný (pozri, prosím, časť 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Caspofungin Accord).

Ako vyzerá Caspofungin Accord a obsah balenia

Caspofungin Accord prášok na infúzny koncentrát je sterilný biely až takmer biely kompaktný prášok.

Každé balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku s práškom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Výrobca

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow, Middlesex, HA1 4HF
Veľká Británia

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny ako rekonštituovať a zriediť Caspofungin Accord

Rekonštitúcia Caspofungin Accord

NEPOUŽÍVAJTE ŽIADNE ROZTOKY OBSAHUJÚCE GLUKÓZU, pretože CASPOFUNGIN ACCORD nie je stabilný v roztokoch obsahujúcich glukózu. NEMIEŠAJTE ANI NEPODÁVAJTE Caspofungin Accord SPOLU S INÝMI LIEKMI V INFÚZII, pretože nie sú k dispozícii žiadne údaje o kompatibilitate Caspofungin Accord s inými intravenóznymi látkami, aditívami alebo liekmi. Skontrolujte infúzny roztok zrakom na prítomnosť častíc alebo zmenu farby.

POKYNY NA POUŽITIE U DOSPELÝCH PACIENTOV (Caspofungin Accord 50 mg)

Krok 1 Rekonštitúcia obsahu bežných injekčných liekoviek

Na rekonštitúciu prášku upravte injekčnú liekovku na izbovú teplotu a za aseptických podmienok pridajte 10,5 ml vody na injekciu. Koncentrácia rekonštituovaného roztoku bude 5,2 mg/ml.

Biely až takmer biely kompaktný lyofilizovaný prášok sa úplne rozpustí. Jemne miešajte, až kým získate číry roztok. Rekonštituované roztoky sa majú skontrolovať zrakom na prítomnosť častíc alebo zmenu farby. Takto rekonštituovaný roztok sa môže uchovávať až počas 24 hodín pri teplote 25 °C alebo nižšej.

Krok 2 Pridanie rekonštituovaného Caspofungin Accord do infúzneho roztoku pre pacienta

Roztoky na prípravu výslednej infúzie sú: má sa použiť roztok chloridu sodného na injekciu 9 mg/ml alebo Ringerov roztok s laktátom. Infúzny roztok sa pripraví za aseptických podmienok pridaním príslušného množstva rekonštituovaného koncentrátu (ako je uvedené v tabuľke nižšie) do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše. Ak je to z medicínskeho hľadiska potrebné, pre denné dávky 50 mg alebo 35 mg sa môže použiť znížený objem infúzie 100 ml. Ak je roztok zakalený alebo sa vyzrážal, nepoužívajte ho.

PRÍPRAVA INFÚZNEHO ROZTOKU PRE DOSPELÝCH

DÁVKA*	Objem rekonštituovaného Caspofungin Accord, ktorý sa prenesie do infúzneho vaku alebo fľaše	Štandardná príprava (rekonštituovaný Caspofungin Accord pridaný do 250 ml) výsledná koncentrácia	Znížený objem infúzie (rekonštituovaný Caspofungin Accord pridaný do 100 ml) výsledná koncentrácia
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg v redukovanom objeme	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg pri stredne ťažkej poruche funkcie pečene (z jednej 50-mg injekčnej liekovky)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg pri stredne ťažkej poruche funkcie pečene (z jednej 50-mg injekčnej liekovky) pri redukovanom objeme	7 ml	-	0,34 mg/ml

* Na rekonštitúciu obsahu všetkých injekčných liekoviek sa má použiť 10,5 ml.

POKYNY NA POUŽITIE U DOSPELÝCH PACIENTOV (Caspofungin Accord 70 mg)

Krok 1 Rekonštitúcia obsahu bežných injekčných liekoviek

Na rekonštitúciu prášku upravte injekčnú liekovku na izbovú teplotu a za aseptických podmienok pridajte 10,5 ml vody na injekciu. Koncentrácia rekonštituovaného roztoku bude 7,2 mg/ml.

Biely až takmer biely kompaktný lyofilizovaný prášok sa úplne rozpustí. Jemne miešajte, až získate číry roztok. Rekonštituované roztoky sa majú skontrolovať zrakom na prítomnosť častíc alebo zmenu farby. Takto rekonštituovaný roztok sa môže uchovávať až počas 24 hodín pri teplote 25 °C alebo nižšej.

Krok 2 Pridanie rekonštituovaného Caspofungin Accord do infúzneho roztoku pre pacienta

Roztoky na prípravu výslednej infúzie sú: roztok chloridu sodného na injekciu 9 mg/ml alebo Ringerov roztok s laktátom. Infúzny roztok sa pripraví za aseptických podmienok pridaním príslušného množstva rekonštituovaného koncentráту (ako je uvedené v tabuľke nižšie) do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše. Ak je to z medicínskeho hľadiska potrebné, pre denné dávky 50 mg alebo 35 mg sa môže použiť znížený objem infúzie 100 ml. Ak je roztok zakalený alebo sa vyzrážal, nepoužívajte ho.

PRÍPRAVA INFÚZNEHO ROZTOKU PRE DOSPELÝCH

DÁVKA*	Objem rekonštituovaného Caspofungin Accord, ktorý sa prenesie do infúzneho vaku alebo fľaše	Štandardná príprava (rekonštituovaný Caspofungin Accord pridaný do 250 ml) výsledná koncentrácia	Znížený objem infúzie (rekonštituovaný Caspofungin Accord pridaný do 100 ml) výsledná koncentrácia
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	neodporúča sa
70 mg (z dvoch 50-mg injekčných liekoviek)**	14 ml	0,28 mg/ml	neodporúča sa
35 mg pri stredne ťažkej poruche funkcie pečene (z jednej 70-mg injekčnej liekovky)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

- * Na rekonštitúciu obsahu všetkých injekčných liekoviek sa má použiť 10,5 ml.
 ** Ak 70-mg injekčné liekovky nie sú dostupné, 70 mg dávka sa môže pripraviť z dvoch 50-mg injekčných liekoviek.

POKYNY NA POUŽITIE U PEDIATRICKÝCH PACIENTOV (Caspofungin Accord 50 mg)

Výpočet plochy povrchu tela (BSA) pri pediatrickom dávkovaní

Pred prípravou infúzie vypočítajte podľa nasledujúceho vzorca (Mostellerov² vzorec) plochu povrchu tela (BSA) pacienta:

$$BSA(m^2) = \sqrt{\frac{\text{výška(cm)} \times \text{hmotnosť(kg)}}{3\,600}}$$

Príprava infúzie 70 mg/m² pre pediatrických pacientov vo veku >3 mesiace (pri použití 50-mg injekčnej liekovky)

1. Stanovte skutočnú nárazovú dávku, ktorá sa má u pediatrického pacienta použiť, pomocou pacientovho BSA (podľa výpočtu vyššie) a nasledujúceho vzorca:
 $BSA(m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{nárazová dávka.}$
 Maximálna nárazová dávka v 1. deň nemá prekročiť 70 mg bez ohľadu na pacientovu vypočítanú dávku.
2. Vychladenú injekčnú liekovku Caspofungin Accord upravte na izbovú teplotu.
3. Asepticky pridajte 10,5 ml vody na injekciu.^a Tento rekonštituovaný roztok sa môže uchovávať až počas 24 hodín pri teplote do 25 °C.^b Takto sa dosiahne výsledná koncentrácia kaspofungínu v injekčnej liekovke 5,2 mg/ml.
4. Z injekčnej liekovky odoberte objem lieku zodpovedajúci vypočítanej nárazovej dávke (krok 1). Tento objem (ml)^c rekonštituovaného Caspofungin Accord asepticky preneste do i.v. vaku (alebo fľaše) obsahujúceho 250 ml infúzneho roztoku chloridu sodného s koncentraciami 0,9 %, 0,45 % alebo 0,225 % alebo Ringerovho infúzneho roztoku s laktátom, poprípade do zníženého objemu infúzneho roztoku chloridu sodného s koncentraciami 0,9 %, 0,45 % alebo 0,225 % alebo Ringerovho infúzneho roztoku s laktátom, neprekročte pritom výslednú koncentráciu 0,5 mg/ml. Tento infúzny roztok sa musí použiť v priebehu 24 hodín, ak sa uchováva pri teplote do 25 °C alebo v priebehu 48 hodín, ak sa uchováva v chladničke pri teplote 2 až 8 °C.

Príprava infúzie 50 mg/m² pre pediatrických pacientov vo veku >3 mesiace (pri použití 50-mg injekčnej liekovky)

1. Stanovte skutočnú dennú udržiavaciu dávku, ktorá sa má u pediatrického pacienta použiť, pomocou pacientovho BSA (podľa výpočtu vyššie) a nasledujúceho vzorca:
 $BSA(m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{denná udržiavacia dávka.}$
 Denná udržiavacia dávka nemá prekročiť 70 mg bez ohľadu na pacientovu vypočítanú dávku.
2. Vychladenú injekčnú liekovku Caspofungin Accord upravte na izbovú teplotu.
3. Asepticky pridajte 10,5 ml vody na injekciu.^a Tento rekonštituovaný roztok sa môže uchovávať až počas 24 hodín pri teplote do 25 °C.^b Takto sa dosiahne výsledná koncentrácia kaspofungínu v injekčnej liekovke 5,2 mg/ml.
4. Z injekčnej liekovky odoberte objem zodpovedajúci vypočítanej dennej udržiavacej dávke (krok 1). Tento objem (ml)^c rekonštituovaného lieku Caspofungin Accord asepticky preneste do i.v. vaku (alebo fľaše) obsahujúceho 250 ml infúzneho roztoku chloridu sodného s koncentraciami 0,9 %, 0,45 % alebo 0,225 % alebo Ringerovho infúzneho roztoku s laktátom, poprípade do zníženého objemu infúzneho roztoku chloridu sodného s koncentraciami 0,9 %, 0,45 % alebo 0,225 % alebo Ringerovho infúzneho roztoku s laktátom, neprekročte pritom výslednú koncentráciu 0,5 mg/ml. Tento infúzny roztok sa musí použiť v priebehu 24 hodín, ak sa uchováva pri teplote do 25 °C alebo v priebehu 48 hodín, ak sa uchováva v chladničke pri teplote 2 až 8 °C.

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

Poznámky k príprave:

- a. Biely až takmer biely kompaktný lyofilizovaný prášok sa úplne rozpustí. Jemne miešajte, až získate číry roztok.
- b. Počas rekonštitúcie a pred infúziou zrakom skontrolujte rekonštituovaný roztok na prítomnosť častíc alebo zmenu farby. Ak je roztok zakalený alebo sa vyzrážal, nepoužívajte ho.
- c. Caspofungin Accord je pripravený tak, aby sa celá dávka vyznačená na injekčnej liekovke (50 mg) dosiahla po odobratí 10 ml z injekčnej liekovky.

INŠTRUKCIE NA POUŽITIE U PEDIATRICKÝCH PACIENTOV (Caspofungin Accord 70 mg)**Výpočet plochy povrchu tela (BSA) pri pediatrickom dávkovaní**

Pred prípravou infúzie vypočítajte podľa nasledujúceho vzorca (Mostellerov³ vzorec) plochu povrchu tela (BSA) pacienta:

$$BSA(m^2) = \sqrt{\frac{\text{výška}(cm) \times \text{hmotnosť}(kg)}{3\,600}}$$

Príprava infúzie 70 mg/m² pre pediatrických pacientov vo veku >3 mesiace (pri použití 70-mg injekčnej liekovky)

1. Stanovte skutočnú nárazovú dávku, ktorá sa má u pediatrického pacienta použiť, pomocou pacientovho BSA (podľa výpočtu vyššie) a nasledujúceho vzorca:
 $BSA(m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{nárazová dávka}$.
Maximálna nárazová dávka v 1. deň nemá prekročiť 70 mg bez ohľadu na pacientovu vypočítanú dávku.
2. Vychladenú injekčnú liekovku Caspofungin Accord upravte na izbovú teplotu.
3. Asepticky pridajte 10,5 ml vody na injekciu.^a Tento rekonštituovaný roztok sa môže uchovávať až počas 24 hodín pri teplote do 25 °C.^b Takto sa dosiahne výsledná koncentrácia kaspofungínu v injekčnej liekovke 7,2 mg/ml.
4. Z injekčnej liekovky odoberte objem lieku zodpovedajúci vypočítanej nárazovej dávke (krok 1). Tento objem (ml)^c rekonštituovaného Caspofungin Accord asepticky preneste do i.v. vaku (alebo fľaše) obsahujúceho 250 ml roztoku chloridu sodného na injekciu s koncentraciami 0,9 %, 0,45 % alebo 0,225 % alebo Ringerovho roztoku s laktátom, poprípade do zníženého objemu roztoku chloridu sodného na injekciu s koncentraciami 0,9 %, 0,45 % alebo 0,225 % alebo Ringerovho roztoku s laktátom, neprekročte pritom výslednú koncentráciu 0,5 mg/ml. Tento infúzny roztok sa musí použiť v priebehu 24 hodín, ak sa uchováva pri teplote do 25 °C alebo v priebehu 48 hodín, ak sa uchováva v chladničke pri teplote 2 až 8 °C.

Príprava infúzie 50 mg/m² pre pediatrických pacientov vo veku >3 mesiace (pri použití 70-mg injekčnej liekovky)

1. Stanovte skutočnú dennú udržiavaciu dávku, ktorá sa má u pediatrického pacienta použiť, pomocou pacientovho BSA (podľa výpočtu vyššie) a nasledujúceho vzorca:
 $BSA(m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{denná udržiavacia dávka}$.
a Denná udržiavacia dávka nemá prekročiť 70 mg bez ohľadu na pacientovu vypočítanú dávku.
2. Vychladenú injekčnú liekovku Caspofungin Accord upravte na izbovú teplotu.
3. Asepticky pridajte 10,5 ml vody na injekciu.^a Tento rekonštituovaný roztok sa môže uchovávať až počas 24 hodín pri teplote do 25 °C.^b Takto sa dosiahne výsledná koncentrácia kaspofungínu v injekčnej liekovke 7,2 mg/ml.
4. Z injekčnej liekovky odoberte objem lieku zodpovedajúci vypočítanej dennej udržiavacej dávke (krok 1). Tento objem (ml)^c rekonštituovaného Caspofungin Accord asepticky preneste do i.v.

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

vaku (alebo fľaše) obsahujúceho 250 ml roztoku chloridu sodného na injekciu s koncentráciami 0,9 %, 0,45 % alebo 0,225 % alebo Ringerovho roztoku s laktátom, poprípade do zníženého objemu roztoku chloridu sodného na injekciu s koncentráciami 0,9 %, 0,45 % alebo 0,225 % alebo Ringerovho roztoku s laktátom, neprekročte pritom výslednú koncentráciu 0,5 mg/ml. Tento infúzny roztok sa musí použiť v priebehu 24 hodín, ak sa uchováva pri teplote do 25 °C alebo v priebehu 48 hodín, ak sa uchováva v chladničke pri teplote 2 až 8 °C.

Poznámky k príprave:

- a. Biely až takmer biely kompaktný lyofilizovaný prášok sa úplne rozpustí. Jemne miešajte, až získate číry roztok.
- b. Počas rekonštitúcie a pred infúziou zrakom skontrolujte rekonštituovaný roztok na prítomnosť častíc alebo zmenu farby. Ak je roztok zakalený alebo sa vyzrážal, nepoužívajte ho.
- c. Caspofungin Accord je pripravený tak, aby sa celá dávka vyznačená na injekčnej liekovke (70 mg) dosiahla po odobratí 10 ml z injekčnej liekovky.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie