

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CANCIDAS 50 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
CANCIDAS 70 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

CANCIDAS 50 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
Każda fiolka zawiera 50 mg kaspofunginy (w postaci octanu).

CANCIDAS 70 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
Każda fiolka zawiera 70 mg kaspofunginy (w postaci octanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.
Przed rozpuszczeniem produkt ma postać białego lub prawie białego, spoistego proszku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie inwazyjnej kandydozy u pacjentów dorosłych lub dzieci i młodzieży.
- Leczenie inwazyjnej aspergilozy u pacjentów dorosłych lub dzieci i młodzieży, u których występuje oporność na terapię lub nietolerancja terapii amfoterycyną B, preparatami lipidowymi amfoterycyny B i (lub) itraconazolem. Brakiem odpowiedzi na terapię jest progresja zakażenia lub brak poprawy klinicznej po co najmniej 7 dniach właściwego leczenia przeciwgrzybiczego w dawkach terapeutycznych.
- Leczenie empiryczne przy podejrzeniu zakażenia grzybiczego (jak zakażenia grzybami z rodzaju *Candida* lub *Aspergillus*) u pacjentów dorosłych lub dzieci i młodzieży z gorączką i neutropenią.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Decyzję o rozpoczęciu leczenia kaspofunginą powinien podjąć lekarz doświadczony w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Dawkowanie

Dorośli

W pierwszej dobie leczenia należy podać pojedynczą dawkę nasycającą 70 mg, następnie stosuje się dawkę 50 mg na dobę. U pacjentów o masie ciała przekraczającej 80 kg, po podaniu pojedynczej dawki nasycającej 70 mg, zalecane jest dalsze stosowanie leku w dawce 70 mg na dobę (patrz punkt 5.2). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku w zależności od płci czy rasy pacjenta (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież (w wieku od 12 miesięcy do 17 lat)

U dzieci i młodzieży (w wieku 12 miesięcy do 17 lat) wielkość dawki należy wyliczyć na podstawie pola powierzchni ciała pacjenta (patrz Instrukcja stosowania u dzieci i młodzieży, wzór Mostellera¹). We wszystkich wskazaniach do stosowania, w dniu 1. należy podać jednorazową dawkę nasycającą

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

70 mg/m² pc. (nie przekraczać dawki wynoszącej 70 mg), a następnie 50 mg/m² pc. na dobę (nie przekraczać dawki wynoszącej 70 mg na dobę). Jeśli dawka wynosząca 50 mg/m² pc. na dobę jest dobrze tolerowana, ale nie zapewnia zadowalającej odpowiedzi klinicznej, można ją zwiększyć do 70 mg/m² pc. na dobę (nie przekraczać dawki wynoszącej 70 mg na dobę).

Nie przeprowadzono wystarczających badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kaspofunginy z udziałem noworodków i niemowląt poniżej 12. miesiąca życia. Zaleca się zachowanie środków ostrożności podczas leczenia tej grupy wiekowej. Ograniczone dane sugerują, że podawanie kaspofunginy w dawce 25 mg/m² pc. na dobę noworodkom i niemowlętom (poniżej 3. miesiąca życia) i w dawce 50 mg/m² pc. na dobę małym dzieciom (w wieku 3 do 11 miesięcy) może być brane pod uwagę (patrz punkt 5.2).

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia empirycznego należy określić na podstawie reakcji klinicznej u danego pacjenta. Leczenie należy kontynuować przez co najmniej 72 godziny po ustąpieniu neutropenii (ANC \geq 500). Pacjenci ze zdiagnozowanym zakażeniem grzybiczym powinni być leczeni przez co najmniej 14 dni i leczenie należy kontynuować przez co najmniej 7 dni po ustąpieniu zarówno neutropenii, jak i objawów klinicznych.

Czas trwania leczenia inwazyjnej kandydozy należy określić na podstawie reakcji klinicznej i mikrobiologicznej u danego pacjenta. Po uzyskaniu poprawy objawów podmiotowych i przedmiotowych w przebiegu inwazyjnej kandydozy oraz ujemnych wyników posiewów, można rozważyć zmianę na doustne leczenie przeciwgrzybicze. Na ogół leczenie przeciwgrzybicze należy kontynuować przez co najmniej 14 dni po ostatnim dodatnim wyniku posiewu.

Czas trwania leczenia inwazyjnej aspergilozy należy ustalać indywidualnie w zależności od stopnia nasilenia choroby zasadniczej, ustępowania immunosupresji oraz od odpowiedzi klinicznej. Na ogół leczenie powinno być kontynuowane przez co najmniej 7 dni po ustąpieniu objawów.

Ilość informacji dotyczących bezpieczeństwa leczenia trwającego dłużej niż 4 tygodnie jest ograniczona. Dostępne dane wskazują jednak na to, że kaspofungina stosowana przez dłuższy czas (do 162 dni u dorosłych oraz do 87 dni u dzieci i młodzieży) jest dobrze tolerowana.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i starszych) pole powierzchni pod krzywą zmian stężeń leku we krwi w czasie (AUC) jest większe o około 30%; jednak zazwyczaj nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku. Doświadczenie w leczeniu kaspofunginą pacjentów w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki leku w zależności od występujących zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów dorosłych z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (5 do 6 punktów wg Childa i Pugh'a) nie jest konieczne dostosowanie dawki. U pacjentów dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 punktów wg Childa i Pugh'a), w oparciu o dane farmakokinetyczne, zalecane jest stosowanie kaspofunginy w dawce 35 mg na dobę. W pierwszej dobie leczenia należy podać pojedynczą dawkę nasycającą 70 mg. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania leku u pacjentów dorosłych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (więcej niż 9 punktów wg Childa i Pugh'a) oraz u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby dowolnego stopnia (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie z induktorami enzymów metabolicznych

Ograniczone dane wskazują, że należy rozważyć zwiększenie dobowej dawki kaspofunginy do 70 mg, po podaniu dawki nasycającej 70 mg, gdy stosuje się kaspofunginę u pacjentów dorosłych

równocześnie z niektórymi induktorami enzymów metabolizujących leki (patrz punkt 4.5). W przypadku stosowania kaspofunginy u dzieci i młodzieży (w wieku 12 miesięcy do 17 lat) jednocześnie z tymi samymi induktorami enzymów metabolicznych (patrz punkt 4.5), należy rozważyć podanie dawki wynoszącej 70 mg/m² pc. na dobę (nie przekraczać dawki rzeczywistej wynoszącej 70 mg na dobę).

Sposób podawania

Po rozpuszczeniu produktu i rozcieńczeniu koncentratu, roztwór należy podawać w powolnym wlewie dożylnym, trwającym około 1 godziny. Wskazówki dotyczące sposobu przygotowania produktu do podania znajdują się w punkcie 6.6.

Produkt dostępny jest w fiolkach po 70 mg i 50 mg.
Kaspofunginę należy podawać we wlewie dożylnym raz na dobę.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas podawania kaspofunginy odnotowano wystąpienie anafilaksji. W przypadku wystąpienia anafilaksji, należy przerwać podawanie kaspofunginy i zastosować odpowiednie leczenie. Zgłaszano reakcje niepożądane, prawdopodobnie wywołane przez histaminę, w tym wysypkę, obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy, świąd, uczucie gorąca lub skurecz oskrzeli. W razie wystąpienia takich reakcji, może być konieczne przerwanie podawania kaspofunginy i (lub) zastosowanie odpowiedniego leczenia.

Ograniczone dane wskazują na to, że kaspofungina nie działa na mniej rozpowszechnione drożdżaki inne niż z rodzaju *Candida* oraz pleśnie inne niż z rodzaju *Aspergillus*. Skuteczność kaspofunginy przeciwko tym patogenom nie została określona.

Jednoczesne stosowanie kaspofunginy i cyklosporyny oceniano na zdrowych dorosłych ochotnikach i pacjentach dorosłych. U niektórych zdrowych dorosłych ochotników, którym podawano cyklosporynę w dwóch dawkach 3 mg/kg mc. łącznie z kaspofunginą, obserwowano przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) do wartości mniejszej lub równej trzykrotnej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe, które ustępowało po przerwaniu leczenia. Nie obserwowano poważnych zaburzeń czynności wątroby w retrospektywnym badaniu 40 pacjentów leczonych kaspofunginą po wprowadzeniu jej do obrotu i cyklosporyną przez okres od 1 do 290 dni (mediana 17,5 dnia). Dane te sugerują, że kaspofungina może być stosowana u pacjentów otrzymujących cyklosporynę, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Podczas jednoczesnego stosowania kaspofunginy i cyklosporyny należy rozważyć ściśle monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych.

U pacjentów dorosłych z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono zwiększenie AUC kaspofunginy odpowiednio o około 20% i 75%. Zalecane jest zmniejszenie dawki do 35 mg na dobę u pacjentów dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania leku u pacjentów dorosłych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby dowolnego stopnia. Można spodziewać się większej ekspozycji na lek u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (w porównaniu z umiarkowaną) i dlatego należy zachować ostrożność stosując kaspofunginę w tej grupie chorych (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U zdrowych ochotników oraz u pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży leczonych kaspofunginą obserwowano nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby. U niektórych pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży z ciężkimi chorobami podstawowymi, przyjmujących jednocześnie

wiele leków i kaspofunginę, zgłaszano przypadki występowania istotnych klinicznie zaburzeń czynności wątroby, zapalenia wątroby lub uszkodzenie wątroby; nie stwierdzono związku przyczynowo-skutkowego z przyjmowaniem kaspofunginy. Pacjentów z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych wątroby odnotowanymi w trakcie leczenia kaspofunginą, należy monitorować czy nie występują u nich objawy pogorszenia czynności wątroby i ponownie ocenić stosunek ryzyka do korzyści, z dalszego leczenia kaspofunginą.

Po wprowadzeniu do obrotu kaspofunginy obserwowano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS) oraz martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN). Należy zachować ostrożność u pacjentów z alergiczną reakcją skórą w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wykazały, że kaspofungina nie jest inhibitorem żadnego enzymu układu cytochromu P450 (CYP). W badaniach klinicznych kaspofungina nie indukowała metabolizmu innych substancji poprzez CYP3A4. Kaspofungina nie jest substratem glikoproteiny P i wykazuje słabe powinowactwo do enzymów cytochromu P450. Niemniej jednak badania farmakologiczne i kliniczne wykazały, że zachodzą interakcje kaspofunginy z innymi lekami (patrz niżej).

W dwóch badaniach klinicznych, przeprowadzonych z udziałem zdrowych dorosłych osób cyklosporyna A (w dawce 4 mg/kg mc. lub w dwóch dawkach po 3 mg/kg mc. w odstępie 12 godzin) zwiększała AUC kaspofunginy o około 35%. Zwiększenie AUC było prawdopodobnie spowodowane zmniejszonym wychwytem kaspofunginy przez wątrobę. Kaspofungina nie powodowała zwiększenia stężenia cyklosporyny w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowania kaspofunginy i cyklosporyny zaobserwowano przejściowe zwiększenie aktywności ALAT i AspAT do wartości mniejszych lub równych trzykrotnej wartości górnej granicy zakresu wartości uznanych za prawidłowe, które ustępowało po odstawieniu leków. Nie obserwowano poważnych zaburzeń czynności wątroby w retrospektywnym badaniu 40 pacjentów leczonych kaspofunginą po wprowadzeniu jej do obrotu i cyklosporyną przez okres 1 do 290 dni (mediana 17,5 dnia), (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego podawania tych dwóch leków należy rozważyć monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych.

Kaspofungina zmniejszała minimalne stężenie takrolimusu u zdrowych dorosłych ochotników o 26%. U pacjentów przyjmujących oba leki konieczne jest standardowe monitorowanie stężeń takrolimusu we krwi oraz odpowiednie dostosowanie jego dawek.

Badania kliniczne z udziałem zdrowych dorosłych ochotników wykazały, że farmakokinetyka kaspofunginy nie ulega zmianie w stopniu istotnym klinicznie podczas stosowania itrakonazolu, amfoterycyny B, mykofenolanu, nelfinawiru lub takrolimusu. Kaspofungina nie miała wpływu na farmakokinetykę amfoterycyny B, itrakonazolu, ryfampicyny lub mykofenolanu mofetylu. Wprawdzie dostępna jest ograniczona liczba danych dotyczących bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania tych leków, jednak wydaje się, że nie jest konieczne zachowywanie szczególnych środków ostrożności podczas jednoczesnego stosowania kaspofunginy z amfoterycyną B, itrakonazolem, nelfinawirem lub mykofenolanem mofetylu.

Ryfampicyna powodowała zwiększenie AUC kaspofunginy o 60% oraz zwiększenie jej stężenia minimalnego o 170% u zdrowych dorosłych ochotników, w pierwszym dniu jednoczesnego podawania obu leków. Przy wielokrotnym podawaniu obu leków minimalne stężenia kaspofunginy stopniowo zmniejszały się. Po dwóch tygodniach jednoczesnego podawania ryfampicyna miała ograniczony wpływ na AUC kaspofunginy, której stężenia minimalne były jednak o 30% mniejsze niż u pacjentów dorosłych przyjmujących samą kaspofunginę. Mechanizm interakcji prawdopodobnie polega na początkowym hamowaniu, a następnie indukcji białek transportowych. Podobnego efektu można spodziewać się podczas stosowania innych leków indukujących enzymy metabolizujące.

Ograniczona liczba danych z badań farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że podczas jednoczesnego stosowania kaspofunginy z takimi lekami jak: efawirenz, newirapina, ryfampicyna, deksametazon, fenytoina lub karbamazepina może wystąpić zmniejszenie AUC kaspofunginy. Podczas jednoczesnego podawania induktorów enzymów metabolizujących, u osób dorosłych należy rozważyć zwiększenie dawki dobowej kaspofunginy do 70 mg, po zastosowaniu zwykłej dawki nasycającej 70 mg (patrz punkt 4.2).

Wszystkie opisane powyżej badania interakcji z innymi lekami u pacjentów dorosłych przeprowadzono dla kaspofunginy w dawkach 50 i 70 mg/dobę. Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji kaspofunginy w wyższych dawkach z innymi produktami leczniczymi.

Wyniki uzyskane w analizach regresji danych farmakokinetycznych wskazują, że u dzieci i młodzieży stosowanie kaspofunginy jednocześnie z deksametazonem może spowodować znaczące klinicznie zmniejszenie wartości minimalnego stężenia kaspofunginy. Może to oznaczać, że zastosowanie induktorów enzymów u dzieci i młodzieży będzie wiązać się ze zmniejszeniem stężeń kaspofunginy, podobnie jak u osób dorosłych. W przypadku stosowania kaspofunginy u dzieci i młodzieży (w wieku 12 miesięcy do 17 lat) jednocześnie z induktorami klirensu leków, takimi jak ryfampicyna, efawirenz, newirapina, fenytoina, deksametazon czy karbamazepina, należy rozważyć podanie dawki leku 70 mg/m² pc. na dobę (nie przekraczać dawki wynoszącej 70 mg na dobę).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania kaspofunginy u kobiet w okresie ciąży. Kaspofunginy nie należy stosować u kobiet w ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ na potomstwo (toksyczność rozwojowa) (patrz punkt 5.3). W badaniach na zwierzętach wykazano, że kaspofungina przenika przez barierę łożyskową.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kaspofungina przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie kaspofunginy do mleka. Kobiety przyjmujące kaspofunginę nie powinny karmić piersią.

Płodność

W badaniach przeprowadzonych na samcach i samicach szczurów nie stwierdzono żadnego wpływu kaspofunginy na płodność zwierząt (patrz punkt 5.3). Brak danych klinicznych umożliwiających ocenę wpływu kaspofunginy na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości (anafilaksja i działania niepożądane prawdopodobnie spowodowane przez histaminę) (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z inwazyjną postacią aspergilozy zgłaszano także występowanie obrzęku płuc, zespołu ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS) oraz nacieków widocznych w badaniach radiologicznych.

Pacjenci dorośli

W badaniach klinicznych 1865 pacjentów dorosłych przyjmowało kaspofunginę w dawce pojedynczej lub w dawkach wielokrotnych: 564 pacjentów z gorączką i neutropenią (badanie dotyczące leczenia empirycznego), 382 pacjentów z inwazyjną kandydozą, 228 pacjentów z inwazyjną aspergilozą oraz

297 pacjentów ze zlokalizowanym zakażeniem wywołanym przez *Candida* oraz 394 pacjentów włączonych do badań klinicznych I fazy. Do badania dotyczącego leczenia empirycznego włączono pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię z powodu nowotworu złośliwego lub zostali poddani przeszczepowi komórek macierzystych układu krwiotwórczego (w tym 39 pacjentów po przeszczepach allogenicznym). W badaniach z udziałem pacjentów z potwierdzonym zakażeniem *Candida*, u większości pacjentów z zakażeniami inwazyjnymi *Candida* występowały ciężkie choroby zasadnicze (np. nowotwór krwi lub inny nowotwór złośliwy, niedawno przebyty duży zabieg chirurgiczny, zakażenie HIV), wymagające jednoczesnego stosowania wielu leków. U pacjentów z zakażeniem *Aspergillus*, uczestniczących w badaniach nieporównawczych, często występowały ciężkie, predysponujące do zakażenia sytuacje medyczne (np. przeszczepy szpiku kostnego lub przeszczepy obwodowych komórek macierzystych, nowotwór krwi, guzy lite lub przeszczepy narządu), wymagające jednoczesnego stosowania wielu leków.

We wszystkich grupach pacjentów często obserwowaną reakcją niepożądaną było zapalenie żył w miejscu podania leku. Do innych reakcji miejscowych należały: rumień, ból lub wrażliwość na dotyk, świąd, wydzielina i uczucie pieczenia.

Zaburzenia kliniczne oraz laboratoryjne zgłaszane u wszystkich dorosłych osób leczonych kaspofunginą (łącznie 1780) były na ogół łagodne i rzadko wymagały przerwania leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

| <i>Klasyfikacja układów i narządów</i> | <i>Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)</i> | <i>Niezbyst często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)</i> | <i>Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</i> |
|---|--|---|---|
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> | zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu, zmniejszenie liczby białych krwinek | niedokrwistość, trombocytopenia, koagulopatia, leukopenia, zwiększenie liczby eozynofiliów, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych | |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i> | hipokaliemia | przeciążenie płynami, hipomagnezemia, jadłowstręt, zaburzenie równowagi elektrolitowej, hiperglikemia, hipokalcemia, kwasica metaboliczna | |
| <i>Zaburzenia psychiczne</i> | | niepokój, dezorientacja, bezsenność | |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i> | ból głowy | zawroty głowy, zaburzenie smaku, parestezje, senność, drżenie, niedoczulica | |
| <i>Zaburzenia oka</i> | | zażółcenie oczu, niewyraźne widzenie, obrzęk powiek, nadmierne łzawienie | |
| <i>Zaburzenia serca</i> | | palpitacje, tachykardia, arytmia, migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca | |
| <i>Zaburzenia naczyniowe</i> | zapalenie żył | zakrzepowe zapalenie żył, zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca, nadciśnienie | |

| | | | |
|---|--|---|--|
| | | tętnicze, niedociśnienie tętnicze | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | duszności | nieżyt nosa, ból gardła i krtani, szybkie oddychanie, skurcz oskrzeli, kaszel, nocna duszność napadowa, niedotlenienie narządów i tkanek, szmery oddechowe, świszczący oddech | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | nudności, biegunka, wymioty | ból brzucha, ból w górnej części brzucha, suchość w jamie ustnej, niestrawność, dyskomfort w żołądku, rozdęcie brzucha, puchlina brzuszna, zaparcie, utrudnienie połykania, wzdęcia | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej we krwi, bilirubiny związanej, bilirubiny we krwi) | zastój żółci, powiększenie wątroby, hiperbilirubinemia, żółtaczką, zaburzenie czynności wątroby, toksyczne działanie na wątrobę, zaburzenie dotyczące wątroby, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | wysypka, świąd, rumień, nadmierne pocenie się | rumień wielopostaciowy, wysypka plamkowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, świąd uogólniony, wysypka rumieniowata, wysypka uogólniona, wysypka odropodobna, zmiana skórna | Martwica toksyczno-rozplywna naskórka i zespół Stevensa-Johnsona (patrz punkt 4.4) |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | ból stawów | ból pleców, ból kończyn, ból kości, osłabienie mięśni, ból mięśni | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | gorączka, dreszcze, świąd w miejscu wlewu | ból, ból w miejscu cewnikowania, zmęczenie, uczucie zimna, uczucie gorąca, rumień w miejscu wlewu, stwardnienie w miejscu wlewu, ból w miejscu wlewu, obrzmienie w miejscu wlewu, zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk obwodowy, tkliwość, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy, uczucie zmiany temperatury ciała, stwardnienie, wynaczynienie w miejscu wlewu, podrażnienie w miejscu wlewu, zapalenie żył w miejscu wlewu, wysypka w miejscu wlewu, pokrzywka w miejscu wlewu, rumień w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzmienie | |

| | | | |
|------------------------------|---|---|--|
| | | w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, obrzęk | |
| Badania diagnostyczne | zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie stężenia albumin | zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, obecność krwinek czerwonych w moczu, zmniejszenie stężenia całkowitego białka, obecność białka w moczu, wydłużenie czasu protrombinowego, skrócenie czasu protrombinowego, zmniejszenie stężenia sodu we krwi, zwiększenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie stężenia wapnia we krwi, zwiększenie stężenia wapnia we krwi, zmniejszenie stężenia chlorków we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie stężenia magnezu we krwi, zmniejszenie stężenia fosforu we krwi, zwiększenie stężenia fosforu we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi, zwiększenie stężenia chlorków we krwi, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie ciśnienia krwi, zmniejszenie stężenia kwasu moczowego we krwi, obecność krwi w moczu, nieprawidłowe odgłosy oddechowe, zmniejszenie stężenia dwutlenku węgla, zwiększenie stężenia leków immunosupresyjnych, zwiększenie Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego, wałeczki moczowe, obecność białych krwinek w moczu oraz zwiększenie pH moczu. | |

Przeprowadzono również ocenę kaspofunginy w dawce 150 mg/dobę (przez okres do 51 dni) u 100 dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1). W badaniu porównano dawkę 50 mg/dobę kaspofunginy (po podaniu nasycającej dawki 70 mg w dniu 1) z dawką 150 mg/dobę w leczeniu inwazyjnej kandydozy. W tej grupie pacjentów bezpieczeństwo stosowania kaspofunginy w dużych dawkach ogólnie było podobne, jak u pacjentów otrzymujących 50 mg kaspofunginy na dobę. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje niepożądane związane z przyjmowanym lekiem lub reakcje niepożądane związane z przyjmowanym lekiem, w wyniku których leczenie kaspofunginą zostało przerwane, były porównywalne w obu grupach leczenia.

Dzieci i młodzież

Dane z 5 badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem 171 dzieci i młodzieży wskazują, że występowanie klinicznych zdarzeń niepożądanych u dzieci i młodzieży (26,3%; 95% CI od 19,9 do 33,6) nie jest odnotowywane częściej niż u dorosłych przyjmujących kaspofunginę (43,1%; 95% CI od 40,0 do 46,2). Prawdopodobnie jednak u dzieci i młodzieży profil działań niepożądanych jest inny niż u dorosłych. Najczęściej zgłaszanymi klinicznymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z przyjmowaniem kaspofunginy u dzieci i młodzieży były: gorączka (11,7%), wysypka (4,7%) oraz ból głowy (2,9%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych:

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często (≥ 1/10) | Często (≥ 1/100 do < 1/10) |
|--|-------------------------------|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | zwiększenie liczby eozynofili |
| Zaburzenia układu nerwowego | | bóle głowy |
| Zaburzenia serca | | tachykardia |
| Zaburzenia naczyniowe | | uderzenia gorąca, niedociśnienie tętnicze |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT) |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | wysypka, świąd |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | gorączka | dreszcze, ból w miejscu cewnikowania |
| Badania diagnostyczne | | zmniejszenie stężenia potasu, hipomagnezemia, zwiększenie stężenia glukozy, zmniejszenie stężenia fosforu lub zwiększenie stężenia fosforu. |

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano niezamierzone podanie kaspofunginy w dawce dobowej do 400 mg. W wyniku tych zdarzeń nie odnotowano wystąpienia klinicznie istotnych działań niepożądanych. Kaspofungina nie podlega dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwgrzybiczy działający ogólnie, kod ATC: J02AX04

Mechanizm działania

Octan kaspofunginy jest półsyntetycznym lipopeptydem (echinokandyna), syntetyzowanym z produktu fermentacji *Glarea lozoyensis*. Octan kaspofunginy hamuje syntezę beta-(1,3)-D-glukanu, istotnego składnika ściany komórkowej wielu grzybów pleśniowych i drożdżaków. Beta-(1,3)-D-glukan nie występuje w komórkach ssaków.

Wykazano działanie grzybobójcze kaspofunginy na drożdżaki z rodzaju *Candida*. Badania *in vitro* oraz *in vivo* wykazały, że ekspozycja grzybów z rodzaju *Aspergillus* na kaspofunginę prowadzi do rozpadu i śmierci części szczytowej grzybni i miejsc jej rozgałęziania, gdzie następuje wzrost komórek i ich podział.

Działanie farmakodynamiczne

In vitro kaspofungina wykazuje aktywność przeciwko grzybom z rodzaju *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52] i *Aspergillus candidus* [N = 3]). Kaspofungina wykazuje również *in vitro* aktywność przeciwko grzybom z rodzaju *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] i *Candida tropicalis* [N = 258]), w tym izolatom grzybów z mutacjami transportowymi (powodującymi oporność na wiele leków), a także izolatom grzybów z nabytą lub naturalną opornością na flukonazol, amfoterycynę B i 5-flucytozynę. Badanie wrażliwości przeprowadzono modyfikowanymi metodami zgodnie z Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, znanym wcześniej jako National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS]) M38-A2 (dla gatunków z rodzaju *Aspergillus*) oraz M27-A3 (dla gatunków z rodzaju *Candida*).

Standardy oznaczania wrażliwości drożdżaków na leki zostały ustalone przez EUCAST. Wartości graniczne EUCAST nie zostały jeszcze ustalone dla kaspofunginy ze względu na znaczne różnice międzylaboratoryjne w zakresach MIC dla kaspofunginy. Zamiast wartości granicznych należy przyjąć, że izolaty *Candida*, które są wrażliwe zarówno na anidulafunginę, jak i na mykafunginę, będą wrażliwe na kaspofunginę. Podobnie można uznać, że izolaty *C. parapsilosis* wykazujące pośrednią wrażliwość na anidulafunginę i mykafunginę są pośrednio wrażliwe na kaspofunginę.

Mechanizm powstawania oporności

U niewielkiej liczby pacjentów zidentyfikowano w trakcie leczenia izolaty drożdżaków z rodzaju *Candida* o zmniejszonej wrażliwości na kaspofunginę (zgłaszano wartości MIC kaspofunginy > 2 mg/l (zwiększenie wartości MIC czterokrotne do trzydziestokrotnego) przy zastosowaniu standaryzowanej techniki oznaczania wartości MIC, zatwierdzonej przez CLSI). Zidentyfikowany mechanizm powstawania oporności to mutacje w genach FKS1 i (lub) FKS2 (dla *C. glabrata*). Przypadki te wiązały się ze złymi wynikami klinicznymi.

Stwierdzono powstawanie oporności na kaspofunginę u gatunków z rodzaju *Aspergillus* w warunkach *in vitro*. Podczas ograniczonego stosowania klinicznego obserwowano powstawanie oporności na kaspofunginę u pacjentów z inwazyjną aspergilozą. Nie ustalono mechanizmu powstawania oporności. Przypadki oporności na kaspofunginę różnych klinicznych izolatów *Aspergillus* występują rzadko. Zaobserwowano oporność na kaspofunginę w przypadku *Candida*, ale częstość występowania może różnić się w zależności od gatunku lub obszaru.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Inwazyjna kandydoza u pacjentów dorosłych: Do początkowego badania, w którym porównano skuteczność kaspofunginy i amfoterycyny B w leczeniu inwazyjnej kandydozy, włączono 239 pacjentów. U 24 pacjentów występowała neutropenia. Do najczęstszych diagnoz należały: zakażenia krwi (kandydemia) (77%, n = 186) oraz zapalenie otrzewnej z zakażeniem *Candida* (8%, n = 19); z badania wykluczono pacjentów z wywołanym przez *Candida* zapaleniem wsierdza, zapaleniem szpiku kostnego lub zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych. Kaspofunginę stosowano w dawce 50 mg raz na dobę, po podaniu dawki nasycającej 70 mg, podczas gdy amfoterycyna B stosowana była w dawce od 0,6 mg/kg mc. do 0,7 mg/kg mc. na dobę u pacjentów bez neutropenii lub w dawce od 0,7 mg/kg mc. do 1,0 mg/kg mc. na dobę u pacjentów z neutropenią. Średni czas trwania terapii dożylnych wynosił 11,9 dni, w zakresie od 1 do 28 dni. Odpowiedź uznawano za korzystną w razie jednoczesnego ustąpienia objawów i wyeliminowania zakażenia *Candida* w badaniach mikrobiologicznych. W podstawowej analizie skuteczności (analiza MITT) po zakończeniu leczenia dożylnego uwzględniono 224 pacjentów; wskaźniki korzystnej odpowiedzi na leczenie inwazyjnej kandydozy były porównywalne dla kaspofunginy (73% [80/109]) i amfoterycyny B (62% [71/115]) (% różnicy 12,7 [95,6% CI, od -0,7 do 26,0]). Wśród pacjentów z kandydemią, wskaźniki korzystnej odpowiedzi po zakończeniu leczenia dożylnego były porównywalne dla kaspofunginy (72% [66/92]) i amfoterycyny B (63% [59/94]) w podstawowej analizie skuteczności (analiza MITT) (% różnicy 10,0 [95% CI od -4,5 do 24,5]). Dane dotyczące pacjentów z innymi zakażeniami niż zakażenie krwi były bardziej ograniczone. Wskaźniki korzystnej odpowiedzi na leczenie u pacjentów z neutropenią wynosiły: 7/14 (50%) w grupie pacjentów otrzymujących kaspofunginę oraz 4/10 (40%) w grupie pacjentów otrzymujących amfoterycynę B. Te ograniczone dane zostały poparte wynikami badań dotyczących leczenia empirycznego.

W drugim badaniu pacjenci z inwazyjną kandydozą otrzymali kaspofunginę w dawce 50 mg/dobę (po podaniu nasycającej dawki 70 mg w dniu 1) lub kaspofunginę w dawce 150 mg/dobę (patrz punkt 4.8). W tym badaniu dawka kaspofunginy była podawana w ciągu 2 godzin (zamiast rutynowo stosowanego wlewu 1-godzinnego). Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z podejrzeniem wywołanego przez *Candida* zapalenia wsierdza, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia szpiku kostnego. Ponieważ było to badanie dotyczące oceny leczenia pierwszego rzutu, wykluczono również pacjentów opornych na wcześniej stosowane leki przeciwgrzybicze. Liczba włączonych do badania pacjentów z neutropenią była także ograniczona (8%). Drugorzędowym punktem końcowym badania była ocena skuteczności leczenia. Pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia do badania i otrzymali jedną lub dwie dawki kaspofunginy, zostali włączeni do analizy skuteczności. Na koniec okresu leczenia kaspofunginą stwierdzono ogólnie korzystne wyniki odpowiedzi, które były podobne w 2 grupach leczenia: 72% (73/102) i 78% (74/95), odpowiednio dla grupy leczonej kaspofunginą w dawce 50 mg i dla grupy stosującej lek w dawce 150 mg (różnica 6,3% [95% CI -5,9, 18,4]).

Inwazyjna aspergiloza u pacjentów dorosłych: Przeprowadzono otwarte, nieporównawcze badanie oceniające skuteczność, tolerancję i bezpieczeństwo stosowania kaspofunginy. Do badania włączono 69 dorosłych pacjentów (wiek 18-80 lat) z inwazyjną aspergilozą, u których dotychczasowa standardowa terapia przeciwgrzybicza była nieskuteczna (progresja choroby lub brak działania innych leków przeciwgrzybiczych po co najmniej 7 dniach leczenia) - miało to miejsce u 84% pacjentów włączonych do badania, bądź źle tolerowana - co miało miejsce u 16% pacjentów włączonych do badania. U większości pacjentów występowały dodatkowo choroby podstawowe (nowotwory złośliwe układu krwiotwórczego [N = 24], stan po przeszczepie allogenicznym szpiku kostnego lub po przeszczepie komórek macierzystych [N = 18], stan po przeszczepie narządu [N = 8], guz lity [N = 3] lub inne stany [N = 10]). Do rozpoznania inwazyjnej aspergilozy oraz określenia odpowiedzi na leczenie (odpowiedź klasyfikowano jako korzystną w przypadku znamiennej klinicznie poprawy w badaniu radiologicznym oraz ustępowania objawów podmiotowych i przedmiotowych) zastosowano ściśle kryteria opracowane według Mycoses Study Group Criteria. Średni okres leczenia wyniósł 33,7 dnia, w przedziale od 1 do 162 dni. Niezależna grupa ekspertów stwierdziła, że korzystna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 41% pacjentów (26/63), którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę kaspofunginy. W grupie pacjentów, którzy przyjmowali kaspofunginę przez ponad 7 dni korzystną odpowiedź na leczenie stwierdzono w 50% przypadków (26/52). Korzystną odpowiedź odnotowano u 36% (19/53) pacjentów, u których występowała oporność na poprzednio stosowane leczenie oraz u 70% (7/10) pacjentów, u których wystąpiła nietolerancja poprzednio stosowanego leczenia. U 5 pacjentów włączonych do badania w związku z opornością na stosowane dotychczasowe leczenie przeciwgrzybicze, dawki stosowanych pierwotnie leków przeciwgrzybiczych były niższe od dawek zazwyczaj stosowanych w leczeniu inwazyjnej aspergilozy. Pomimo to, wskaźnik korzystnej odpowiedzi podczas leczenia kaspofunginą był zbliżony do wskaźników obserwowanych u pozostałych pacjentów opornych na leczenie (odpowiednio 2/5 vs. 17/48). Odsetek odpowiedzi wyniósł 47% (21/45) u pacjentów z lokalizacją infekcji w płucach oraz 28% (5/18) w przypadku lokalizacji pozapłucnej. Korzystną odpowiedź na leczenie uzyskano u 2 z 8 pacjentów z infekcją pozapłucną, u których występowała potwierdzona, prawdopodobna lub przypuszczalna infekcja ośrodkowego układu nerwowego.

Leczenie empiryczne pacjentów dorosłych z neutropenią i gorączką: Ogółem 1 111 pacjentów z utrzymującą się gorączką i neutropenią włączono do badania klinicznego, w którym podawano kaspofunginę w dawce 50 mg raz na dobę, po dawce nasycającej 70 mg albo liposomalny preparat amfoterycyny B w dawce 3 mg/kg mc. na dobę. Pacjenci, którzy mogli zostać włączeni do badania, otrzymywali chemioterapię z powodu nowotworu złośliwego lub zostali poddani przeszczepowi komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Występowała u nich neutropenia (< 500 komórek/mm³ przez 96 godzin) i gorączka (> 38°C) nieustępująca po ≥ 96 godzinach stosowania leków przeciwbakteryjnych, podawanych pozajelitowo. Pacjenci mieli być leczeni do 72 godzin po ustąpieniu neutropenii, maksymalnie do 28 dni. Niemniej jednak, pacjenci z potwierdzonym zakażeniem grzybiczym mogli być leczeni dłużej. Jeżeli lek był dobrze tolerowany, ale gorączka nie ustępowała, a stan kliniczny ulegał pogorszeniu po 5 dniach leczenia, można było zwiększyć dawkę leku do 70 mg kaspofunginy na dobę (13,3% leczonych pacjentów) albo do 5 mg/kg mc. na dobę liposomalnego preparatu amfoterycyny B (14,3% leczonych pacjentów). W głównej, zmodyfikowanej, analizie skuteczności, zgodnej z zaplanowanym leczeniem (MITT),

opartej na ogólnym kryterium korzystnej odpowiedzi na leczenie, uwzględniono dane uzyskane od 1095 pacjentów; stwierdzono porównywalną skuteczność kaspofunginy (33,9%) i liposomalnego preparatu amfoterycyny B (33,7%) [różnica w %: 0,2 (95,2% przedział ufności: -5,6 do 6,0)]. Korzystną odpowiedź na leczenie stwierdzano w przypadku spełnienia 5 kryteriów: (1) skutecznego wyleczenia zakażenia grzybiczego występującego podczas włączania do badania klinicznego (kaspofungina 51,9% [14/27], liposomalny preparat amfoterycyny B 25,9% [7/27]), (2) niewystępowania zakażeń grzybiczych z przełamania w okresie podawania leku badanego albo w ciągu 7 dni po zakończeniu leczenia (kaspofungina 94,8% [527/556], liposomalny preparat amfoterycyny B 95,5% [515/539]), (3) przeżycia przez 7 dni po zakończeniu przyjmowania leku badanego (kaspofungina 92,6% [515/556], liposomalny preparat amfoterycyny B 89,2% [481/539]), (4) nieprzerywania przyjmowania leku badanego z powodu jego działania toksycznego lub braku skuteczności (kaspofungina 89,7% [499/556], liposomalny preparat amfoterycyny B 85,5% [461/539]), (5) ustąpienia gorączki w okresie neutropenii (kaspofungina 41,2% [229/556], liposomalny preparat amfoterycyny B 41,4% [223/539]). Wskaźniki odpowiedzi na leczenie kaspofunginą i liposomalnym preparatem amfoterycyny B w odniesieniu do zakażeń występujących podczas włączania do badania klinicznego, spowodowanych przez grzyby z rodzaju *Aspergillus*, wynosiły odpowiednio 41,7% (5/12) oraz 8,3% (1/12); odpowiednie wskaźniki w odniesieniu do zakażeń grzybami z rodzaju *Candida* wynosiły 66,7% (8/12) oraz 41,7% (5/12). U pacjentów leczonych kaspofunginą obserwowano dołączające się zakażenia następującymi, rzadko spotykanymi drożdżakami i pleśniami: *Trichosporon* species (1), *Fusarium* species (1), *Mucor* species (1), *Rhizopus* species (1).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania kaspofunginy oceniano u dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do 17 lat w dwóch wieloośrodkowych badaniach prospektywnych. Projekt badania, kryteria diagnostyczne oraz kryteria oceny skuteczności były podobne jak w odpowiednich badaniach prowadzonych z udziałem pacjentów dorosłych (patrz punkt 5.1).

Badanie pierwsze, do którego włączono 82 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat, było badaniem randomizowanym z podwójnie ślełą próbą, dotyczącym porównania działania kaspofunginy (podawanej dożylnie w dawce 50 mg/m² pc. raz na dobę po podaniu w dniu 1. dawki uderzeniowej 70 mg/m² pc. [nie przekraczać dawki 70 mg na dobę]) i liposomalnej amfoterycyny B (podawanej dożylnie w dawce 3 mg/kg na dobę) w stosunku liczebności grup 2:1 (56 pacjentów przyjmujących kaspofunginę i 26 przyjmujących liposomalną amfoterycynę B) w leczeniu empirycznym dzieci i młodzieży z uporczywą gorączką i neutropenią. Współczynnik powodzenia w analizie MITT po skorygowaniu według warstw ryzyka wyniósł: 46,6% (26/56) dla kaspofunginy oraz 32,2% (8/25) dla liposomalnej amfoterycyny B.

Badanie drugie było to prospektywne, otwarte badanie nieporównawcze, dotyczące oceny bezpieczeństwa i skuteczności leczenia kaspofunginą dzieci i młodzieży (w wieku od 6 miesięcy do 17 lat) z inwazyjną postacią drożdżycy, drożdżycą przełyku oraz inwazyjną postacią aspergilozy (w ramach terapii ratunkowej). Do badania włączono 49 pacjentów, którym w dniu 1. podano dożylnie kaspofunginę w dawce uderzeniowej 70 mg/m² pc. (nie przekraczać dawki 70 mg na dobę), a następnie w dawce 50 mg/m² pc. raz na dobę. 48 spośród tych pacjentów włączono do analizy MITT. U 37 spośród nich stwierdzono inwazyjną postać drożdżycy, u 10 inwazyjną postać aspergilozy, a u 1 pacjenta drożdżycę przełyku. W analizie MITT na zakończenie leczenia kaspofunginą korzystny współczynnik odpowiedzi na leczenie według wskazań był następujący: 81% (30/37) w inwazyjnej postaci drożdżycy, 50% (5/10) w inwazyjnej postaci aspergilozy i 100% (1/1) w drożdżycy przełyku.

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym (2:1), kontrolowanym lekiem porównawczym badaniu oceniano bezpieczeństwo stosowania, tolerancję i skuteczność kaspofunginy (2 mg/kg mc. na dobę w 2-godzinym wlewie dożylnym) w porównaniu z deoksycholanem amfoterycyny B (1 mg/kg mc. na dobę) u noworodków i niemowląt w wieku poniżej 3 miesięcy z inwazyjną kandydozą (potwierdzoną posiewem). Ze względu na niedostateczny nabór pacjentów do badania, zostało ono zakończone przedterminowo, a randomizacji poddano zaledwie 51 pacjentów. Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od grzybicy (ang. fungal-free survival, FFS) po upływie 2 tygodni od leczenia w grupie

przyjmującej kaspofunginę (71,0%) był zbliżony do obserwowanego w grupie otrzymującej deoksycholan amfoterycyny B (68,8%). Ustalenie zaleceń dotyczących dawkowania u noworodków i niemowląt na podstawie tego badania jest niemożliwe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Kaspofungina w znacznym stopniu wiąże się z albuminami. Frakcja niezwiązanej kaspofunginy w osoczu waha się od 3,5% u zdrowych ochotników do 7,6% u pacjentów z inwazyjną kandydozą. Dystrybucja pełni ważną funkcję w farmakokinetyce kaspofunginy w osoczu i decyduje o przebiegu fazy alfa i beta. Maksymalna dystrybucja do tkanek następuje po 1,5 do 2 dni po podaniu, gdy do tkanek przeniknęło 92% dawki. Prawdopodobnie jedynie niewielka frakcja kaspofunginy, która przeniknęła do tkanek, powraca później do osocza w postaci substancji macierzystej. Z tego względu eliminacja zachodzi przy braku równowagi dystrybucji. Dlatego aktualnie nie jest możliwe obliczenie rzeczywistej objętości dystrybucji kaspofunginy.

Metabolizm

Kaspofungina ulega samoistnemu rozpadowi do związku z otwartym pierścieniem. Dalszy metabolizm obejmuje hydrolizę peptydu i N-acetylację. Dwa związki pośrednie, powstające podczas rozpadu kaspofunginy do związku z otwartym pierścieniem wiążą się kowalencyjnie z białkami osocza. W wyniku tego powstaje niewielka ilość nieodwracalnych połączeń z białkami osocza.

Badania *in vitro* wykazały, że kaspofungina nie jest inhibitorem izoenzymów 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 lub 3A4 cytochromu P450. W badaniach klinicznych kaspofungina nie indukowała, ani nie hamowała metabolizmu innych leków z udziałem CYP3A4. Kaspofungina nie jest substratem dla glikoproteiny P i wykazuje słabe powinowactwo do enzymów cytochromu P450.

Eliminacja

Eliminacja kaspofunginy z osocza zachodzi powoli, a klirens wynosi 10–12 ml/min. Stężenia kaspofunginy w osoczu po jednorazowym, 1-godzinnym wlewie dożylnym zmniejszają się wielofazowo. Bezpośrednio po wlewie następuje krótka faza alfa, po której następuje faza beta z okresem półtrwania od 9 do 11 godzin. Występuje także dodatkowa faza gamma z okresem półtrwania wynoszącym 45 godzin. Decydującym mechanizmem wpływającym na klirens osoczowy leku jest dystrybucja, a nie wydalanie lub biotransformacja.

Około 75% podanej dawki radioaktywnej odzyskiwano w ciągu 27 dni: 41% w moczu i 34% w kale. W pierwszych 30 godzinach po podaniu wydalanie lub biotransformacja kaspofunginy są nieznaczne. Wydalanie jest powolne, a okres półtrwania radioaktywności w końcowej fazie eliminacji wynosił od 12 do 15 dni. Niewielka ilość kaspofunginy jest wydalana w moczu w postaci niezmięnionej (około 1,4% dawki).

Farmakokinetyka kaspofunginy jest umiarkowanie nieliniowa. Kumulacja leku zwiększa się w miarę zwiększania dawki. Czas osiągnięcia stanu równowagi po podaniu wielokrotnym zależy od dawki.

Specjalne grupy pacjentów

U pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek i łagodną niewydolnością wątroby, u kobiet oraz u pacjentów w wieku podeszłym stwierdzono zwiększoną ekspozycję na kaspofunginę. Na ogół zwiększenie ekspozycji było umiarkowane i nie wymagało dostosowania dawki leku. U pacjentów dorosłych z umiarkowaną niewydolnością wątroby lub u pacjentów o dużej masie ciała może być konieczne dostosowanie dawki (patrz niżej).

Masa ciała: W analizie farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów dorosłych z kandydozą stwierdzono, że masa ciała wpływa na farmakokinetykę kaspofunginy. Stężenia leku w osoczu maleją wraz ze zwiększeniem masy ciała pacjenta dorosłego. Przewiduje się, że średnia ekspozycja na lek, pacjenta dorosłego o masie ciała 80 kg jest o 23% mniejsza niż pacjenta dorosłego o masie ciała 60 kg (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby: U pacjentów dorosłych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartość AUC jest zwiększona odpowiednio o około 20% i 75%. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania leku u pacjentów dorosłych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby dowolnego stopnia. W badaniach z wielokrotnym dawkowaniem, zmniejszenie dobowej dawki podtrzymującej do 35 mg u pacjentów dorosłych z umiarkowaną niewydolnością wątroby, zapewniło uzyskanie wartości AUC zbliżonych do występujących u pacjentów dorosłych z prawidłową czynnością wątroby, u których stosowano zalecane dawkowanie (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek: W badaniu klinicznym dotyczącym pojedynczej dawki 70 mg, farmakokinetyka kaspofunginy była zbliżona u dorosłych ochotników z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) do farmakokinetyki obserwowanej w grupie kontrolnej. Umiarkowane (klirens kreatyniny 31-49 ml/min), zaawansowane (klirens kreatyniny 5-30 ml/min) i krańcowe zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min i zależny od dializy) powodowały umiarkowane zwiększenie stężenia kaspofunginy w osoczu po podaniu pojedynczej dawki (przedział: 30 do 49% dla AUC). Jednakże u pacjentów dorosłych z inwazyjną kandydozą, kandydozą przełyku lub inwazyjną aspergilozą, którzy otrzymali wiele dawek dobowych kaspofunginy w wysokości 50 mg, łagodne do zaawansowanych zaburzenia czynności nerek nie miały znaczącego wpływu na stężenia kaspofunginy. U pacjentów dorosłych z niewydolnością nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki. Kaspofungina nie jest usuwana za pomocą dializy, dlatego po hemodializie nie trzeba podawać dawek uzupełniających.

Płeć: Stężenia kaspofunginy w osoczu u kobiet były większe niż u mężczyzn średnio o około 17-38%.

Osoby w wieku podeszłym: U mężczyzn w podeszłym wieku stwierdzono umiarkowane zwiększenie AUC (o 28%) i $C_{24 \text{ godz.}}$ (o 32%) w porównaniu do młodych mężczyzn. U starszych pacjentów leczonych empirycznie lub u starszych pacjentów z inwazyjną kandydozą obserwowano podobny, nieznaczny wpływ wieku, w porównaniu do pacjentów młodszych.

Rasa: Dane dotyczące farmakokinetyki u poszczególnych pacjentów wskazują na brak klinicznie znamienych różnic w farmakokinetyce kaspofunginy u osób rasy białej, czarnej, Latynosów oraz Metysów.

Dzieci i młodzież:

U młodzieży (w wieku 12 do 17 lat) stosującej kaspofunginę w dawce 50 mg/m² pc. na dobę (maksymalnie 70 mg na dobę) wartość pola pod krzywą ($AUC_{0-24 \text{ h}}$) dla stężenia osoczkowego była na ogół porównywalna z obserwowaną u dorosłych przyjmujących kaspofunginę w dawce wynoszącej 50 mg na dobę. Młodzież przyjmowała lek w dawce >50 mg na dobę, a faktycznie 6 na 8 osób przyjmowało lek w dawce maksymalnej 70 mg/dobę. U tej młodzieży stężenie kaspofunginy w osoczu było niższe w porównaniu z obserwowanym u dorosłych, przyjmujących lek w dawce 70 mg na dobę (najczęściej stosowanej u młodzieży).

U dzieci (w wieku 2 do 11 lat) przyjmujących kaspofunginę w dawce 50 mg/m² pc. na dobę (maksymalnie 70 mg na dobę) wartość pola pod krzywą ($AUC_{0-24 \text{ h}}$) dla stężenia osoczkowego po podaniu kaspofunginy w dawkach wielokrotnych była porównywalna z wartością obserwowaną u dorosłych przyjmujących kaspofunginę w dawce wynoszącej 50 mg na dobę.

U małych dzieci (w wieku 12 do 23 miesięcy) przyjmujących kaspofunginę w dawce 50 mg/m² pc. na dobę (maksymalnie 70 mg na dobę), wartość $AUC_{0-24 \text{ h}}$ dla stężenia osoczkowego kaspofunginy po podaniu leku w dawkach wielokrotnych była porównywalna z obserwowaną u dorosłych przyjmujących kaspofunginę w dawce wynoszącej 50 mg na dobę i z obserwowaną u starszych dzieci (w wieku od 2 do 11 lat) przyjmujących kaspofunginę w dawce 50 mg/m² pc. na dobę.

Ogółem jednak ilość dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa leczenia dzieci w wieku 3. do 10. miesiąca życia jest ograniczona. Dane farmakokinetyczne pochodzące od 10-miesięcznego dziecka, przyjmującego kaspofunginę w dawce 50 mg/m² pc. na dobę wskazują, że wartość $AUC_{0-24 \text{ h}}$ znajdowała się w obrębie zakresu, jaki obserwowano u starszych

dzieci i dorosłych przyjmujących odpowiednio kaspofunginę w dawce 50 mg/m² pc. i 50 mg na dobę, podczas gdy u 6-miesięcznego dziecka, przyjmującego kaspofunginę w dawce 50 mg/m² pc. na dobę wykazano nieco wyższą wartość AUC_{0-24 h}.

U noworodków i niemowląt (< 3 miesięcy) przyjmujących kaspofunginę w dawce 25 mg/m² pc. na dobę (odpowiadająca średnia dawka dobową wynosząca 2,1 mg/kg mc.), szczytowa wartość stężenia kaspofunginy (C_{1 h}) oraz najniższa wartość stężenia kaspofunginy (C_{24 h}) po podaniu leku w dawkach wielokrotnych były porównywalne do wartości obserwowanych u dorosłych przyjmujących kaspofunginę w dawce 50 mg na dobę. W dniu 1. terapii wartość C_{1 h} była u tych noworodków i niemowląt porównywalna, a wartość C_{24 h} umiarkowanie wyższa (36%) niż u dorosłych. Obserwowano jednak zmienność zarówno wartości C_{1 h} (w dniu 4., średnia geometryczna wynosiła 11,73 µg/ml, zakres 2,63 do 22,05 µg/ml), jak i C_{24 h} (w dniu 4., średnia geometryczna wynosiła 3,55 µg/ml, zakres 0,13 do 7,17 µg/ml). W tym badaniu nie oznaczono wartości AUC_{0-24 h} ze względu na rzadkie pobieranie próbek osocza. Należy zaznaczyć, że nie przeprowadzono odpowiednich prospektywnych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia kaspofunginą z udziałem noworodków i niemowląt w wieku poniżej 3 miesięcy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przeprowadzonych na szczurach i małpach badaniach toksyczności po wielokrotnym podaniu dożylnym dawek do 7–8 mg/kg mc. obserwowano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy reakcji uwolnienia histaminy u szczurów oraz objawy niepożądanego działania na wątrobę u małp. Badania toksycznego wpływu na rozwój potomstwa u szczurów wykazały, że kaspofungina stosowana w dawkach 5 mg/kg mc. powodowała spadek masy ciała płodu oraz wzrost przypadków niepełnego kostnienia kręgow, kości mostka oraz kości czaszki. Było to związane z działaniami niepożądanymi obserwowanymi u matek, takimi jak: uwalnianie histaminy u ciężarnych samic szczurów. Stwierdzano także zwiększenie częstości występowania żeber szyjnych. Kaspofungina nie wykazywała działania genotoksycznego w testach *in vitro*, a także w przeprowadzonym *in vivo* teście dotyczącym chromosomów szpiku kostnego myszy.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach w celu oceny działania rakotwórczego kaspofunginy. W badaniach prowadzonych na samcach i samicach szczurów nie odnotowano wpływu stosowania kaspofunginy w dawkach wynoszących do 5 mg/kg na dobę na płodność zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Mannitol (E421)
Kwas octowy lodowaty
Sodu wodorotlenek (do uzyskania właściwego pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać z roztworami zawierającymi glukozę, ponieważ CANCIDAS nie jest stabilny w roztworach zawierających glukozę. Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

Przygotowany koncentrat: powinien być zastosowany natychmiast. Badania trwałości wykazały, że koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji może być przechowywany przez 24 godziny, jeżeli fiolki są przechowywane w temperaturze do 25°C, a do jego rozpuszczenia użyto wody do wstrzykiwań.

Rozcieńczony roztwór do infuzji dla pacjenta: powinien być zastosowany natychmiast. Badania trwałości wykazały, że produkt może być użyty w ciągu 24 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze do 25°C, bądź w ciągu 48 godzin, jeśli worek infuzyjny (butelka) jest przechowywany w lodówce (od 2°C do 8°C), a do sporządzenia roztworu do infuzji użyto roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%); 4,5 mg/ml (0,45%) lub 2,25 mg/ml (0,225%) lub roztworu Ringera z mleczanami.

CANCIDAS nie zawiera środków konserwujących. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być zastosowany natychmiast. Jeżeli nie zostanie wykorzystany natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada osoba podająca lek. Czas przechowywania nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, o ile rozpuszczenie i rozcieńczenie miały miejsce w kontrolowanych, zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarte fiolki: przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

CANCIDAS 50 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
10 ml fiolka ze szkła typu I, zamknięta szarym korkiem butylowym oraz zakrywką z tworzywa sztucznego, z czerwoną opaską aluminiową.

CANCIDAS 70 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
10 ml fiolka ze szkła typu I, zamknięta szarym korkiem butylowym oraz zakrywką z tworzywa sztucznego, z pomarańczową opaską aluminiową.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rozpuszczenie produktu CANCIDAS

NIE STOSOWAĆ ŻADNYCH ROZTWORÓW ZAWIERAJĄCYCH GLUKOZĘ, ponieważ produkt CANCIDAS nie jest stabilny w roztworach zawierających glukozę. **NIE MIESZAĆ, ANI NIE PODAWAĆ W TYM SAMYM WLEWIE Z INNYMI LEKAMI**, ponieważ nie ma danych dotyczących jednoczesnego podawania produktu CANCIDAS z innymi substancjami czynnymi stosowanymi dożylnie, substancjami pomocniczymi lub innymi produktami leczniczymi. Roztwór do infuzji należy obejrzeć, czy nie zawiera cząstek stałych oraz czy nie zmienia zabarwienia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

CANCIDAS 50 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

INSTRUKCJA STOSOWANIA LEKU U PACJENTÓW DOROSŁYCH

Etap 1 Rozpuszczenie zawartości fiolki

Aby rozpuścić proszek należy nieotwartą fiolkę doprowadzić do temperatury pokojowej, a następnie w sposób jałowy dodać 10,5 ml wody do wstrzykiwań. Stężenie otrzymanego koncentratu będzie wynosiło: 5,2 mg/ml.

Biały lub prawie biały, spoiisty, liofilizowany proszek rozpuścić mieszając delikatnie do uzyskania klarownego roztworu. Przygotowany roztwór należy obejrzeć, czy nie zawiera cząstek stałych oraz

czy nie zmienia zabarwienia. Przygotowany roztwór może być przechowywany przez 24 godziny w temperaturze do 25°C.

Etap 2 Dodanie rozpuszczonego produktu CANCIDAS do roztworu do infuzji dla pacjenta

Do sporządzenia finalnego roztworu do infuzji można używać następujących roztworów: roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań lub roztwór Ringera z mleczanami. Roztwór do infuzji należy sporządzić poprzez dodanie w sposób jałowy odpowiedniej objętości przygotowanego koncentratu (tak jak pokazano w tabeli poniżej) do worka lub butelki infuzyjnej o objętości 250 ml. Dawkę dobową 50 mg lub 35 mg, jeśli jest to wskazane, można podać we wlewie o objętości zmniejszonej do 100 ml. Nie stosować roztworu, jeśli występuje zmętnienie lub osad.

SPORZĄDZANIE ROZTWORU DO INFUZJI DLA OSÓB DOROSŁYCH

| Dawka* | Objętość rozpuszczonego produktu CANCIDAS, jaką należy przenieść do worka lub butelki do infuzji | Preparat standardowy (rozpuszczony produkt CANCIDAS dodany do 250 ml), stężenie końcowe | Zmniejszona objętość infuzji (rozpuszczony produkt CANCIDAS dodany do 100 ml), stężenie końcowe |
|---|---|--|--|
| 50 mg | 10 ml | 0,20 mg/ml | - |
| 50 mg w zmniejszonej objętości | 10 ml | - | 0,47 mg/ml |
| 35 mg w umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby (z jednej fiolki 50 mg) | 7 ml | 0,14 mg/ml | - |
| 35 mg w umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby (z jednej fiolki 50 mg) w zmniejszonej objętości | 7 ml | - | 0,34 mg/ml |

* Do rozpuszczenia zawartości każdej fiolki należy użyć 10,5 ml płynu.

INSTRUKCJA STOSOWANIA LEKU U DZIECI I MŁODZIEŻY

Obliczanie pola powierzchni ciała (Body Surface Area, BSA) w celu ustalenia dawki u dzieci i młodzieży

Przed przygotowaniem wlewu należy obliczyć pole powierzchni ciała pacjenta używając następującego wzoru: (wzór Mostellera)

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Wzrost (cm)} \times \text{Masa ciała (kg)}}{3600}}$$

Przygotowanie wlewu dożylnego zawierającego dawkę 70 mg/m² pc. dla dzieci i młodzieży w wieku > 3 miesięcy (z użyciem fiolki zawierającej 50 mg produktu)

- Należy określić wielkość rzeczywistej dawki uderzeniowej stosowanej u dzieci i młodzieży na podstawie wielkości pola powierzchni ciała (wyliczonej w sposób podany powyżej) za pomocą następującego równania:
BSA (m²) X 70 mg/m² = Dawka uderzeniowa
Maksymalna dawka uderzeniowa podawana w Dniu 1 terapii nie powinna przekraczać 70 mg, niezależnie od dawki wyliczonej dla danego pacjenta.
- Należy wyjąć z lodówki fiolkę produktu CANCIDAS i ogrzać ją do temperatury pokojowej.

3. Zachowując warunki aseptyki należy dodać 10,5 ml wody do wstrzykiwań.^a Tak przygotowany roztwór można przechowywać nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 25°C.^b W ten sposób w fiolce uzyskuje się kaspofunginę w stężeniu końcowym wynoszącym 5,2 mg/ml.
4. Z fiolki należy pobrać produkt leczniczy w objętości równej wyliczonej dawce uderzeniowej (etap 1). Zachowując warunki aseptyki należy tę objętość (ml)^c rozcieńczonego produktu CANCIDAS umieścić w worku (lub butelce) do wlewów dożylnych zawierającym 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwania o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo płynu Ringera z mleczanami do wstrzykiwania. Ewentualnie podaną objętość (ml)^c rozcieńczonego produktu CANCIDAS można dodać do mniejszej ilości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwania o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo płynu Ringera z mleczanami do wstrzykiwania, nie przekraczając stężenia końcowego wynoszącego 0,5 mg/ml. Gotowy roztwór do wlewów należy zużyć w ciągu 24 godzin, jeśli przechowywany jest w temperaturze nieprzekraczającej 25°C lub w ciągu 48 godzin, jeśli przechowywany jest w lodówce w temperaturze od 2 do 8°C.

Przygotowanie wlewu dożylnego zawierającego dawkę 50 mg/m² pc. dla dzieci i młodzieży w wieku >3 miesięcy (z użyciem fiolki zawierającej 50 mg produktu)

1. Należy określić wielkość rzeczywistej dobowej dawki podtrzymującej stosowanej u dzieci i młodzieży na podstawie wielkości pola powierzchni ciała (wyliczonej w sposób podany powyżej) za pomocą następującego równania:
$$BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Dobowa dawka podtrzymująca}$$

Dobowa dawka podtrzymująca nie powinna przekraczać 70 mg, niezależnie od dawki wyliczonej dla danego pacjenta.
2. Należy wyjąć z lodówki fiolkę produktu CANCIDAS i ogrzać ją do temperatury pokojowej.
3. Zachowując warunki aseptyki należy dodać 10,5 ml wody do wstrzykiwań.^a Tak przygotowany roztwór można przechowywać nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 25°C.^b W ten sposób w fiolce uzyskuje się kaspofunginę w stężeniu końcowym wynoszącym 5,2 mg/ml.
4. Z fiolki należy pobrać produkt leczniczy w objętości równej wyliczonej dobowej dawce podtrzymującej (etap 1). Zachowując warunki aseptyki, należy tę objętość (ml)^c rozcieńczonego produktu CANCIDAS umieścić w worku (lub butelce) do wlewów dożylnych zawierającym 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwania o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo płynu Ringera z mleczanami do wstrzykiwania. Ewentualnie podaną objętość (ml)^c rozcieńczonego produktu CANCIDAS można dodać do mniejszej ilości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwania o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo płynu Ringera z mleczanami do wstrzykiwania, nie przekraczając stężenia końcowego wynoszącego 0,5 mg/ml. Gotowy roztwór do wlewów należy zużyć w ciągu 24 godzin, jeśli przechowywany jest w temperaturze nieprzekraczającej 25°C lub w ciągu 48 godzin, jeśli przechowywany jest w lodówce w temperaturze od 2 do 8°C.

Uwagi dotyczące przygotowania leku:

- a. Zbita substancja barwy białej lub złamanej bieli powinna rozpuścić się całkowicie. Należy delikatnie mieszać zawartość do czasu uzyskania klarownego roztworu.
- b. Przygotowany roztwór w trakcie rozcieńczania oraz przed podaniem wlewu należy ocenić pod kątem obecności cząstek stałych lub zmian zabarwienia. Jeśli roztwór jest mętny lub zawiera osad, nie należy go podawać.
- c. Produkt CANCIDAS przygotowany jest tak, by umożliwić uzyskanie pełnej dawki podanej na etykiecie fiolki (50 mg) po pobraniu z fiolki 10 ml roztworu.

CANCIDAS 70 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

INSTRUKCJA STOSOWANIA LEKU U PACJENTÓW DOROSŁYCH

Etap 1 Rozpuszczenie zawartości fiolki

Aby rozpuścić proszek należy nieotwartą fiolkę doprowadzić do temperatury pokojowej, a następnie w sposób jałowy dodać 10,5 ml wody do wstrzykiwań. Stężenie otrzymanego koncentratu będzie wynosiło: 7,2 mg/ml.

Biały lub prawie biały, spoisty, liofilizowany proszek rozpuścić mieszając delikatnie do uzyskania klarownego roztworu. Przygotowany roztwór należy obejrzeć, czy nie zawiera cząstek stałych oraz czy nie zmienia zabarwienia. Przygotowany roztwór może być przechowywany przez 24 godziny w temperaturze do 25°C.

Etap 2 Dodanie rozpuszczonego produktu CANCIDAS do roztworu do infuzji dla pacjenta

Do sporządzenia finalnego roztworu do infuzji można używać następujących roztworów: roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań lub roztwór Ringera z mleczanami. Roztwór do infuzji należy sporządzić poprzez dodanie w sposób jałowy odpowiedniej objętości przygotowanego koncentratu (tak jak pokazano w tabeli poniżej) do worka lub butelki infuzyjnej o objętości 250 ml. Dawkę dobową 50 mg lub 35 mg, jeśli jest to wskazane, można podać we wlewie o objętości zmniejszonej do 100 ml. Nie stosować roztworu, jeśli występuje zmętnienie lub osad.

SPORZĄDZANIE ROZTWORU DO INFUZJI DLA OSÓB DOROSŁYCH

| Dawka* | Objętość rozpuszczonego produktu CANCIDAS, jaką należy przenieść do worka lub butelki do infuzji | Preparat standardowy (rozpuszczony produkt CANCIDAS dodany do 250 ml), stężenie końcowe | Zmniejszona objętość infuzji (rozpuszczony produkt CANCIDAS dodany do 100 ml), stężenie końcowe |
|--|---|--|--|
| 70 mg | 10 ml | 0,28 mg/ml | Nie jest zalecane |
| 70 mg (z dwóch fiolek po 50 mg)** | 14 ml | 0,28 mg/ml | Nie jest zalecane |
| 35 mg w umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby (z jednej fiolki 70 mg) | 5 ml | 0,14 mg/ml | 0,34 mg/ml |

* Do rozpuszczenia zawartości każdej fiolki należy użyć 10,5 ml płynu.

** Jeśli nie jest dostępna fiolka zawierająca 70 mg, dawkę 70 mg można uzyskać z dwóch fiolek po 50 mg.

INSTRUKCJA STOSOWANIA LEKU U DZIECI I MŁODZIEŻY

Obliczanie pola powierzchni ciała (ang. Body Surface Area, BSA) w celu ustalenia dawki u dzieci i młodzieży

Przed przygotowaniem wlewu należy obliczyć pole powierzchni ciała pacjenta używając następującego wzoru: (wzór Mostellera)

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Wzrost (cm)} \times \text{Masa ciała (kg)}}{3600}}$$

Przygotowanie wlewu dożylnego zawierającego dawkę 70 mg/m² pc. dla dzieci i młodzieży w wieku > 3 miesięcy (z użyciem fiolki zawierającej 70 mg produktu)

1. Należy określić wielkość rzeczywistej dawki uderzeniowej stosowanej u dzieci i młodzieży na podstawie wielkości pola powierzchni ciała (wyliczonej w sposób podany powyżej) za pomocą następującego równania:
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Dawka uderzeniowa}$
Maksymalna dawka uderzeniowa podawana w Dniu 1 terapii nie powinna przekraczać 70 mg, niezależnie od dawki wyliczonej dla danego pacjenta.
2. Należy wyjąć z lodówki fiolkę produktu CANCIDAS i ogrzać ją do temperatury pokojowej.
3. Zachowując warunki aseptyki należy dodać 10,5 ml wody do wstrzykiwań.^a Tak przygotowany roztwór można przechowywać nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 25°C.^b W ten sposób w fiolce uzyskuje się kaspofunginę w stężeniu końcowym wynoszącym 7,2 mg/ml.
4. Z fiolki należy pobrać produkt leczniczy w objętości równej wyliczonej dawce uderzeniowej (etap 1). Zachowując warunki aseptyki należy tę objętość (ml)^c rozcieńczonego produktu CANCIDAS umieścić w worku (lub butelce) do wlewów dożylnych zawierającym 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwania o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo płynu Ringera z mleczanami do wstrzykiwania. Ewentualnie podaną objętość (ml)^c rozcieńczonego produktu CANCIDAS można dodać do mniejszej ilości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwania o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo płynu Ringera z mleczanami do wstrzykiwania, nie przekraczając stężenia końcowego wynoszącego 0,5 mg/ml. Gotowy roztwór do wlewów należy zużyć w ciągu 24 godzin, jeśli przechowywany jest w temperaturze nieprzekraczającej 25°C lub w ciągu 48 godzin, jeśli przechowywany jest w lodówce w temperaturze od 2 do 8°C.

Przygotowanie wlewu dożylnego zawierającego dawkę 50 mg/m² pc. dla dzieci i młodzieży w wieku > 3 miesięcy (z użyciem fiolki zawierającej 70 mg produktu)

1. Należy określić wielkość rzeczywistej dobowej dawki podtrzymującej stosowanej u dzieci i młodzieży na podstawie wielkości pola powierzchni ciała (wyliczonej w sposób podany powyżej) za pomocą następującego równania:
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Dobowa dawka podtrzymująca}$
Dobowa dawka podtrzymująca nie powinna przekraczać 70 mg, niezależnie od dawki wyliczonej dla danego pacjenta.
2. Należy wyjąć z lodówki fiolkę produktu CANCIDAS i ogrzać ją do temperatury pokojowej.
3. Zachowując warunki aseptyki należy dodać 10,5 ml wody do wstrzykiwań.^a Tak przygotowany roztwór można przechowywać nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 25°C.^b W ten sposób w fiolce uzyskuje się kaspofunginę w stężeniu końcowym wynoszącym 7,2 mg/ml.
4. Z fiolki należy pobrać produkt leczniczy w objętości równej wyliczonej dobowej dawce podtrzymującej (etap 1). Zachowując warunki aseptyki, należy tę objętość (ml)^c rozcieńczonego produktu CANCIDAS umieścić w worku (lub butelce) do wlewów dożylnych zawierającym 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwania o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo płynu Ringera z mleczanami do wstrzykiwania. Ewentualnie podaną objętość (ml)^c rozcieńczonego produktu CANCIDAS można dodać do mniejszej ilości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwania o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo płynu Ringera z mleczanami do wstrzykiwania, nie przekraczając stężenia końcowego wynoszącego 0,5 mg/ml. Gotowy roztwór do wlewów należy zużyć w ciągu 24 godzin, jeśli przechowywany jest w temperaturze nieprzekraczającej 25°C lub w ciągu 48 godzin, jeśli przechowywany jest w lodówce w temperaturze od 2 do 8°C.

Uwagi dotyczące przygotowania leku:

- a. Zbita substancja barwy białej lub złamanej bieli powinna rozpuścić się całkowicie. Należy delikatnie mieszać zawartość do czasu uzyskania klarownego roztworu.
- b. Przygotowany roztwór w trakcie rozcieńczania oraz przed podaniem wlewu należy ocenić pod kątem obecności cząstek stałych lub zmian zabarwienia. Jeśli roztwór jest mętny lub zawiera osad, nie należy go podawać.
- c. Produkt CANCIDAS przygotowany jest tak, by umożliwić uzyskanie pełnej dawki podanej na etykiecie fiołki (70 mg) po pobraniu z fiołki 10 ml roztworu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 października 2001 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 7 września 2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Holandia
lub

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CANCIDAS 50 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji kaspofungina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera: 50 mg kaspofunginy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sacharozę, mannitol (E421), kwas octowy lodowaty, sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po uprzednim rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/196/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

CANCIDAS 50 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
kaspofungina
Podanie dożylnie **iv.**

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CANCIDAS 70 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji kaspofungina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera: 70 mg kaspofunginy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sacharozę, mannitol (E421), kwas octowy lodowaty, sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po uprzednim rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/196/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

CANCIDAS 70 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
kaspofungina
Podanie dożylnie **iv.**

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Cancidas 50 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
Cancidas 70 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
kaspofungina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku u pacjenta lub jego dziecka, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Cancidas i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cancidas
3. Jak stosować lek Cancidas
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Cancidas
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Cancidas i w jakim celu się go stosuje

Co to jest Cancidas

Cancidas zawiera lek o nazwie kaspofungina, który należy do grupy leków przeciwgrzybiczych.

W jakim celu stosuje się lek Cancidas

Cancidas stosowany jest w leczeniu wymienionych niżej zakażeń u dzieci, młodzieży i dorosłych:

- ciężkie zakażenia grzybicze tkanek i narządów (zwane „kandydozą inwazyjną”). Jest to zakażenie wywoływane przez grzyby (drożdżaki) o nazwie *Candida*.
Do osób, u których może rozwinąć się tego rodzaju zakażenie, należą pacjenci po świeżo przebytej operacji lub z osłabionym układem odpornościowym. Najczęstsze objawy tego rodzaju zakażeń to gorączka i dreszcze nieodpowiadające na leczenie antybiotykami.
- zakażenia grzybicze nosa, zatok przynosowych lub płuc (zwane „aspergilozą inwazyjną”), jeśli inne leki przeciwgrzybicze nie zadziałały lub spowodowały wystąpienie działań niepożądanych.
Te zakażenia wywoływane są przez pleśniaka o nazwie *Aspergillus*.
Do osób, u których może rozwinąć się tego rodzaju zakażenie, należą pacjenci stosujący chemioterapię, po przeszczepieniu narządów i z osłabionym układem odpornościowym.
- podejrzenie zakażenia grzybiczego u osób z gorączką i małą liczbą krwinek białych, których stan nie uległ poprawie po leczeniu antybiotykiem. Do osób, u których istnieje ryzyko rozwoju zakażenia grzybiczego, zalicza się pacjentów po świeżo przebytej operacji lub z osłabionym układem odpornościowym.

Jak działa lek Cancidas

Cancidas osłabia komórki grzyba i hamuje jego prawidłowy wzrost. Powstrzymuje to rozprzestrzenianie się zakażenia i umożliwia naturalnym mechanizmom obronnym organizmu jego całkowite wyeliminowanie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cancidas

Kiedy nie stosować leku Cancidas

- jeśli pacjent ma uczulenie na kaspofunginę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W razie wątpliwości przed podaniem leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Cancidas należy omówić to z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą:

- jeśli pacjent jest uczulony na jakiegokolwiek leki;
- jeśli pacjent kiedykolwiek miał zaburzenia czynności wątroby – może być konieczne podanie innej dawki leku;
- jeśli pacjent przyjmuje cyklosporynę (lek stosowany po to, by zapobiec odrzuceniu przeszczepu albo w celu supresji układu immunologicznego), gdyż wtedy lekarz może zlecić przeprowadzenie dodatkowych badań krwi w trakcie leczenia;
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek występowały jakiegokolwiek inne problemy natury medycznej.

Jeśli którekolwiek z powyższych stwierdzeń odnosi się do pacjenta (lub istnieje takie podejrzenie), przed zastosowaniem leku Cancidas należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Lek Cancidas może również powodować ciężkie skórne reakcje niepożądane, takie jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS) oraz martwicę toksyczno-rozplywną naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN).

Cancidas a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym lekach dostępnych bez recepty z preparatami ziołowymi włącznie, ponieważ lek Cancidas może wpływać na sposób działania innych leków. Również niektóre inne leki mogą mieć wpływ na sposób działania leku Cancidas.

Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych niżej leków, należy powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie:

- cyklosporyna lub takrolimus (leki stosowane po to, by zapobiec odrzuceniu przeszczepu albo w celu supresji układu immunologicznego), gdyż wtedy lekarz może zlecić przeprowadzenie dodatkowych badań krwi w trakcie leczenia;
- niektóre leki stosowane w zakażeniu HIV, takie jak efawirenz lub newirapina;
- fenytoina lub karbamazepina (stosowane w leczeniu napadów drgawek);
- deksametazon (lek steroidowy);
- ryfampicyna (antybiotyk).

Jeśli którekolwiek z powyższych stwierdzeń odnosi się do pacjenta (lub istnieje takie podejrzenie), przed zastosowaniem leku Cancidas należy powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentka powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku, jeśli jest w ciąży lub karmi piersią lub przypuszcza, że może być w ciąży.

- Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku Cancidas u kobiet w ciąży. W czasie ciąży lek należy stosować jedynie wtedy, jeśli potencjalne korzyści wynikające z leczenia uzasadniają ewentualne ryzyko dla nienarodzonego dziecka.
- Kobiety przyjmujące lek Cancidas nie powinny karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak informacji sugerujących, że Cancidas może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

Cancidas zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Cancidas

Cancidas zawsze będzie przygotowany i podawany przez personel medyczny.

Cancidas będzie podawany:

- codziennie raz na dobę;
- w dowolnym wlewie dożylnym (infuzja dożylna);
- w ciągu około 1 godziny.

Czas trwania leczenia oraz dobową dawkę leku Cancidas określi lekarz prowadzący. Będzie on kontrolował skuteczność działania leku u pacjenta. U pacjentów o masie ciała powyżej 80 kg może być konieczne podanie innej dawki.

Dzieci i młodzież

Dawka przeznaczona dla dzieci i młodzieży może się różnić od dawki stosowanej u dorosłych.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Cancidas

Lekarz prowadzący zdecyduje, jak dużej dawki dobowej leku Cancidas wymaga pacjent i jak długo ma trwać leczenie. Jeżeli jednak pojawi się obawa, czy pacjent nie otrzymał zbyt dużej dawki leku Cancidas, należy natychmiast zwrócić się do lekarza prowadzącego lub pielęgniarki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku zauważenia któregokolwiek z wymienionych niżej działań niepożądanych należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę, gdyż może być konieczne natychmiastowe udzielenie pomocy medycznej:

- wysypka, świąd, uczucie ciepła, obrzęk twarzy, warg lub gardła albo trudności w oddychaniu – możliwe wystąpienie reakcji histaminowej na lek;
- trudności w oddychaniu ze świszczącym oddechem albo nasilająca się wysypka – możliwe wystąpienie reakcji alergicznej na lek;
- kaszel, ciężkie zaburzenia oddychania – u osób dorosłych z inwazyjną aspergilozą mogą się pojawić ciężkie zaburzenia oddychania, które mogą przekształcić się w niewydolność oddechową;
- wysypka, łuszczenie się skóry, owrzodzenia błon śluzowych, pokrzywka, łuszczenie się skóry na dużej powierzchni.

Jak w przypadku wszystkich leków wydawanych na receptę, niektóre z działań niepożądanych mogą być ciężkie. Należy zwrócić się do lekarza prowadzącego z prośbą o dodatkowe informacje.

Inne działania niepożądane występujące u dorosłych to:

Często: mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10:

- Zmniejszenie stężenia hemoglobiny (zmniejszenie stężenia we krwi substancji transportującej

- tlen), zmniejszenie liczby krwinek białych
- Zmniejszenie stężenia albuminy (rodzaj białka) we krwi, zmniejszenie stężenia potasu lub małe stężenie potasu we krwi
- Bóle głowy
- Zapalenie żył
- Duszność
- Biegunka, nudności lub wymioty
- Zmiana wyników niektórych badań laboratoryjnych krwi (w tym zwiększenie wartości wyników niektórych prób wątrobowych)
- Świąd, wysypka, zaczerwienienie skóry lub silniejsze niż zwykle wydzielanie potu.
- Bóle stawów
- Dreszcze, gorączka
- Świąd w miejscu wstrzyknięcia.

Niezbyt często: mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100:

- Zmiany wyników niektórych laboratoryjnych badań krwi (w tym krzepnięcia krwi, liczby płytek krwi, krwinek czerwonych i krwinek białych)
- Brak apetytu, zwiększenie ilości płynów ustrojowych, brak równowagi stężeń soli w organizmie, duże stężenie cukru we krwi, małe stężenie wapnia we krwi, zwiększenie stężenia wapnia we krwi, małe stężenie magnezu we krwi, zwiększenie kwasowości krwi
- Dezorientacja, uczucie podenerwowania, niemożność snu
- Zawroty głowy, osłabienie czucia lub wrażliwości (zwłaszcza skóry), drżenie, senność, zmiana smaku, uczucie drętwienia lub mrowienia
- Niewyraźne widzenie, zwiększone wydzielanie łez, obrzęk powiek, zażółcenie twardówek (białkówki oczu)
- Uczucie przyspieszonego lub nieregularnego bicia serca, szybkie bicie serca, nieregularne bicie serca, nieprawidłowy rytm serca, niewydolność serca
- Zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca, wysokie ciśnienie krwi, niskie ciśnienie krwi, zaczerwienienie skóry w okolicy przebiegu żyły, niezwykle wrażliwe na dotyk
- Skurcz mięśni w drogach oddechowych powodujący świszczący oddech lub kaszel, szybki oddech, duszność powodująca wybudzenie ze snu, niedobór tlenu we krwi, nieprawidłowe szmery oddechowe, trzeszczenia w płucach, świszczący oddech, zatkanie nosa, kaszel, ból gardła
- Ból brzucha, ból w nadbrzuszu, wzdęcie, zaparcie, trudności w przełykaniu, suchość w ustach, niestrawność, wiatry, pobołowanie żołądka, obrzmienie spowodowane nagromadzeniem płynu w jamie brzusznej
- Zmniejszony przepływ żółci, powiększenie wątroby, zażółcenie skóry i(lub) twardówek (białkówki oczu), chemiczne lub polekowe uszkodzenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby
- Nieprawidłowe zmiany skórne, uogólniony świąd, pokrzywka, wielopostaciowa wysypka, nieprawidłowy wygląd skóry, obecność czerwonych, często swędzących plam na rękach i nogach, a czasami na twarzy i reszcie ciała
- Ból kręgosłupa, ból rąk lub nóg, ból kości, ból mięśni, osłabienie mięśni
- Pogorszenie czynności nerek, nagłe pogorszenie czynności nerek
- Ból w miejscu założenia cewnika, zmiany w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, twarde zgrubienie, ból, obrzęk, podrażnienie, wysypka, pokrzywka, wypływanie płynu z cewnika do tkanek), zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia
- Podwyższenie ciśnienia krwi oraz zmiany wyników niektórych laboratoryjnych badań krwi (w tym dotyczących oceny czynności nerek, elektrolitów i krzepnięcia krwi), zwiększenie stężeń przyjmowanych leków osłabiających układ immunologiczny
- Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, uczucie zmiany temperatury ciała, ogólne złe samopoczucie, uogólnione bóle, obrzęk twarzy, obrzęk kostek, dłoni lub stóp, obrzęk, tkliwość, uczucie zmęczenia.

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Bardzo często: mogą występować częściej niż u 1 osoby na 10:

- Gorączka.

Często: mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10:

- Ból głowy
- Szybkie bicie serca
- Nagłe zarumienienie twarzy, niskie ciśnienie krwi
- Zmiany wyników niektórych laboratoryjnych badań krwi (zwiększenie wartości wyników niektórych prób wątrobowych)
- Świąd, wysypka
- Ból w miejscu założenia cewnika
- Dreszcze
- Zmiany wyników niektórych laboratoryjnych badań krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Cancidas

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na etykiecie fiołki (pierwsze dwie cyfry oznaczają miesiąc; kolejne cztery cyfry oznaczają rok). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Po przygotowaniu lek Cancidas należy wykorzystać natychmiast, ponieważ nie zawiera on żadnych składników hamujących wzrost bakterii. Lek powinien być przygotowany wyłącznie przez przeszkolony personel medyczny, który zapoznał się ze wszystkimi wskazówkami (patrz poniżej „Instrukcja dotycząca sposobu rozpuszczenia i rozcieńczenia produktu Cancidas”).

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Cancidas

- Substancją czynną leku jest kaspofungina.

Cancidas 50 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

Każda fiołka leku Cancidas zawiera 50 mg kaspofunginy.

Cancidas 70 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

Każda fiołka leku Cancidas zawiera 70 mg kaspofunginy.

- Pozostałe składniki to: sacharoza, mannitol (E421), lodowaty kwas octowy i wodorotlenek sodu (patrz punkt 2 „Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cancidas”).

Jak wygląda lek Cancidas i co zawiera opakowanie

Cancidas jest jałowym, białym lub białawym, spoistym proszkiem.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę z proszkiem.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

lub

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
 Tel.: +370 5 278 02 47
 msd_lietuva@merck.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

MSD Danmark ApS
 Tlf: +45 44 82 40 00
 dkmail@merck.com

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
 Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
 e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
 Tel.: +372 6144 200
 msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
 Tlf: +47 32 20 73 00
 msdnorge@msd.no

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Österreich

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

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja dotycząca rozpuszczenia i rozcieńczenia produktu CANCIDAS:

Rozpuszczenie produktu CANCIDAS

NIE STOSOWAĆ ŻADNYCH ROZTWORÓW ZAWIERAJĄCYCH GLUKOZĘ, ponieważ produkt CANCIDAS nie jest stabilny w roztworach zawierających glukozę. NIE MIESZAĆ ANI NIE PODAWAĆ W TYM SAMYM WLEWIE Z INNYMI LEKAMI, ponieważ nie ma danych dotyczących jednoczesnego podawania produktu CANCIDAS z innymi substancjami czynnymi stosowanymi dożylnie, substancjami pomocniczymi lub innymi produktami leczniczymi. Roztwór do infuzji należy obejrzeć czy nie zawiera cząstek stałych oraz czy nie zmienia zabarwienia.

CANCIDAS 50 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

INSTRUKCJA STOSOWANIA LEKU U PACJENTÓW DOROSŁYCH (fiolka 50 mg)

Etap 1 Rozpuszczenie zawartości fiolki

Aby rozpuścić proszek należy nieotwartą fiolkę doprowadzić do temperatury pokojowej, a następnie w sposób jałowy dodać 10,5 ml wody do wstrzykiwań. Stężenie otrzymanego koncentratu będzie wynosiło: 5,2 mg/ml.

Biały lub prawie biały, spoisty, liofilizowany proszek rozpuścić mieszając delikatnie do uzyskania klarownego roztworu. Przygotowany roztwór należy obejrzeć czy nie zawiera cząstek stałych oraz czy nie zmienia zabarwienia. Przygotowany roztwór może być przechowywany przez 24 godziny w temperaturze do 25°C.

Etap 2 Dodanie rozpuszczonego produktu CANCIDAS do roztworu do infuzji dla pacjenta

Do sporządzenia finalnego roztworu do infuzji można używać następujących roztworów: roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań lub roztwór Ringera z mleczanami. Roztwór do infuzji należy sporządzić poprzez dodanie w sposób jałowy odpowiedniej objętości przygotowanego koncentratu (tak jak pokazano w tabeli poniżej) do worka lub butelki infuzyjnej o objętości 250 ml. Dawkę dobową 50 mg lub 35 mg, jeśli jest to wskazane, można podać we wlewie o objętości zmniejszonej do 100 ml. Nie stosować roztworu, jeśli występuje zmętnienie lub osad.

FIOLKA 50 mg: SPORZĄDZANIE ROZTWORU DO INFUZJI DLA OSÓB DOROSŁYCH

| DAWKA* | Objętość rozpuszczonego produktu CANCIDAS, jaką należy przenieść do worka lub butelki do infuzji | Preparat standardowy (rozpuszczony produkt CANCIDAS dodany do 250 ml), stężenie końcowe | Zmniejszona objętość infuzji (rozpuszczony produkt CANCIDAS dodany do 100 ml), stężenie końcowe |
|---|---|--|--|
| 50 mg | 10 ml | 0,20 mg/ml | - |
| 50 mg w zmniejszonej objętości | 10 ml | - | 0,47 mg/ml |
| 35 mg w umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby (z jednej fiolki 50 mg) | 7 ml | 0,14 mg/ml | - |
| 35 mg w umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby (z jednej fiolki 50 mg) w zmniejszonej objętości | 7 ml | - | 0,34 mg/ml |

* Do rozpuszczenia zawartości każdej fiolki należy użyć 10,5 ml płynu.

INSTRUKCJA STOSOWANIA LEKU U DZIECI I MŁODZIEŻY (fiolka 50 mg)

Obliczanie pola powierzchni ciała (Body Surface Area, BSA) w celu ustalenia dawki u dzieci i młodzieży

Przed przygotowaniem wlewu należy obliczyć pole powierzchni ciała pacjenta używając następującego wzoru: (wzór Mostellera²)

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Wzrost (cm)} \times \text{Masa ciała (kg)}}{3600}}$$

Przygotowanie wlewu dożylnego zawierającego dawkę 70 mg/m²pc. dla dzieci i młodzieży w wieku >3 miesięcy (z użyciem fiolki zawierającej 50 mg produktu)

1. Należy określić wielkość rzeczywistej dawki uderzeniowej stosowanej u dzieci i młodzieży na podstawie wielkości pola powierzchni ciała (wyliczonej w sposób podany powyżej) za pomocą następującego równania:
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Dawka uderzeniowa}$
Maksymalna dawka uderzeniowa podawana w Dniu 1 terapii nie powinna przekraczać 70 mg, niezależnie od dawki wyliczonej dla danego pacjenta.
2. Należy wyjąć z lodówki fiolkę produktu CANCIDAS i ogrzać ją do temperatury pokojowej.
3. Zachowując warunki aseptyki należy dodać 10,5 ml wody do wstrzykiwań.^a Tak przygotowany roztwór można przechowywać nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 25°C.^b W ten sposób w fiolce uzyskuje się kaspofunginę w stężeniu końcowym wynoszącym 5,2 mg/ml.
4. Z fiolki należy pobrać lek w objętości równej wyliczonej dawce uderzeniowej (etap 1). Zachowując warunki aseptyki należy tę objętość (ml)^c rozcieńczonego produktu CANCIDAS umieścić w worku (lub butelce) do wlewów dożylnych zawierającym 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwania o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo płynu Ringera z mleczanami do wstrzykiwania. Ewentualnie podaną objętość (ml)^c rozcieńczonego produktu CANCIDAS można dodać do mniejszej ilości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwania o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo płynu Ringera z mleczanami do wstrzykiwania, nie przekraczając stężenia końcowego wynoszącego 0,5 mg/ml. Gotowy roztwór do wlewów należy zużyć w ciągu 24 godzin, jeśli przechowywany jest w temperaturze nieprzekraczającej 25°C lub w ciągu 48 godzin, jeśli przechowywany jest w lodówce w temperaturze od 2 do 8°C.

Przygotowanie wlewu dożylnego zawierającego dawkę 50 mg/m²pc. dla dzieci i młodzieży w wieku >3 miesięcy (z użyciem fiolki zawierającej 50 mg produktu)

1. Należy określić wielkość rzeczywistej dobowej dawki podtrzymującej stosowanej u dzieci i młodzieży na podstawie wielkości pola powierzchni ciała (wyliczonej w sposób podany powyżej) za pomocą następującego równania:
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Dobowa dawka podtrzymująca}$
Dobowa dawka podtrzymująca nie powinna przekraczać 70 mg, niezależnie od dawki wyliczonej dla danego pacjenta.
2. Należy wyjąć z lodówki fiolkę produktu CANCIDAS i ogrzać ją do temperatury pokojowej.
3. Zachowując warunki aseptyki należy dodać 10,5 ml wody do wstrzyknięć.^a Tak przygotowany roztwór można przechowywać nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 25°C.^b W ten sposób w fiolce uzyskuje się kaspofunginę w stężeniu końcowym wynoszącym 5,2 mg/ml.
4. Z fiolki należy pobrać lek w objętości równej wyliczonej dobowej dawce podtrzymującej (etap 1). Zachowując warunki aseptyki, należy tę objętość (ml)^c rozcieńczonego produktu CANCIDAS umieścić w worku (lub butelce) do wlewów dożylnych zawierającym 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwania o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo płynu Ringera z mleczanami do wstrzykiwania. Ewentualnie podaną objętość (ml)^c rozcieńczonego produktu CANCIDAS można dodać do mniejszej ilości roztworu chlorku sodu do

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

wstrzykiwania o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo płynu Ringera z mleczanami do wstrzykiwania, nie przekraczając stężenia końcowego wynoszącego 0,5 mg/ml. Gotowy roztwór do wlewów należy zużyć w ciągu 24 godzin, jeśli przechowywany jest w temperaturze nieprzekraczającej 25°C lub w ciągu 48 godzin, jeśli przechowywany jest w lodówce w temperaturze od 2 do 8°C.

Uwagi dotyczące przygotowania leku:

- a. Zbita substancja barwy białej lub złamanej bieli powinna rozpuścić się całkowicie. Należy delikatnie mieszać zawartość do czasu uzyskania klarownego roztworu.
- b. Przygotowany roztwór w trakcie rozcieńczania oraz przed podaniem wlewu należy ocenić pod kątem obecności cząstek stałych lub zmian zabarwienia. Jeśli roztwór jest mętny lub zawiera osad, nie należy go podawać.
- c. Produkt CANCIDAS przygotowany jest tak, by umożliwić uzyskanie pełnej dawki podanej na etykiecie fiolki (50 mg) po pobraniu z fiolki 10 ml roztworu.

CANCIDAS 70 mg proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

INSTRUKCJA STOSOWANIA LEKU U PACJENTÓW DOROSŁYCH (fiolka 70 mg)

Etap 1 Rozpuszczenie zawartości fiolki

Aby rozpuścić proszek należy nieotwartą fiolkę doprowadzić do temperatury pokojowej, a następnie w sposób jałowy dodać 10,5 ml wody do wstrzykiwań. Stężenie otrzymanego koncentratu będzie wynosiło: 7,2 mg/ml.

Biały lub prawie biały, spoisty, liofilizowany proszek rozpuścić mieszając delikatnie do uzyskania klarownego roztworu. Przygotowany roztwór należy obejrzeć czy nie zawiera cząstek stałych oraz czy nie zmienia zabarwienia. Przygotowany roztwór może być przechowywany przez 24 godziny w temperaturze do 25°C.

Etap 2 Dodanie rozpuszczonego produktu CANCIDAS do roztworu do infuzji dla pacjenta

Do sporządzenia finalnego roztworu do infuzji można używać następujących roztworów: roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań lub roztwór Ringera z mleczanami. Roztwór do infuzji należy sporządzić poprzez dodanie w sposób jałowy odpowiedniej objętości przygotowanego koncentratu (tak jak pokazano w tabeli poniżej) do worka lub butelki infuzyjnej o objętości 250 ml. Dawkę dobową 50 mg lub 35 mg, jeśli jest to wskazane, można podać we wlewie o objętości zmniejszonej do 100 ml. Nie stosować roztworu, jeśli występuje zmętnienie lub osad.

FIOLKA 70 mg: SPORZĄDZANIE ROZTWORU DO INFUZJI DLA OSÓB DOROSŁYCH

| DAWKA* | Objętość rozpuszczonego produktu CANCIDAS, jaką należy przenieść do worka lub butelki do infuzji | Preparat standardowy (rozpuszczony produkt CANCIDAS dodany do 250 ml), stężenie końcowe | Zmniejszona objętość infuzji (rozpuszczony produkt CANCIDAS dodany do 100 ml), stężenie końcowe |
|--|---|--|--|
| 70 mg | 10 ml | 0,28 mg/ml | nie jest zalecane |
| 70 mg (z dwóch fiolek po 50 mg)** | 14 ml | 0,28 mg/ml | nie jest zalecane |
| 35 mg w umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby (z jednej fiołki 70 mg) | 5 ml | 0,14 mg/ml | 0,34 mg/ml |

* Do rozpuszczenia zawartości każdej fiołki należy użyć 10,5 ml płynu.

** Jeśli nie jest dostępna fiołka zawierająca 70 mg, dawkę 70 mg można uzyskać z dwóch fiolek po 50 mg.

INSTRUKCJA STOSOWANIA LEKU U DZIECI I MŁODZIEŻY (fiołka 70 mg)

Obliczanie pola powierzchni ciała (Body Surface Area, BSA) w celu ustalenia dawki u dzieci i młodzieży

Przed przygotowaniem wlewu należy obliczyć pole powierzchni ciała pacjenta używając następującego wzoru: (wzór Mostellera³)

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Wzrost (cm)} \times \text{Masa ciała (kg)}}{3600}}$$

Przygotowanie wlewu dożylnego zawierającego dawkę 70 mg/m² pc. dla dzieci i młodzieży w wieku >3 miesięcy (z użyciem fiołki zawierającej 70 mg produktu)

- Należy określić wielkość rzeczywistej dawki uderzeniowej stosowanej u dzieci i młodzieży na podstawie wielkości pola powierzchni ciała (wyliczonej w sposób podany powyżej) za pomocą następującego równania:
BSA (m²) X 70 mg/m² = Dawka uderzeniowa
Maksymalna dawka uderzeniowa podawana w Dniu 1 terapii nie powinna przekraczać 70 mg, niezależnie od dawki wyliczonej dla danego pacjenta.
- Należy wyjąć z lodówki fiołkę produktu CANCIDAS i ogrzać ją do temperatury pokojowej.
- Zachowując warunki aseptyki należy dodać 10,5 ml wody do wstrzykiwań.^a Tak przygotowany roztwór można przechowywać nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 25°C.^b W ten sposób w fiołce uzyskuje się kaspofunginę w stężeniu końcowym wynoszącym 7,2 mg/ml.
- Z fiołki należy pobrać lek w objętości równej wyliczonej dawce uderzeniowej (etap 1). Zachowując warunki aseptyki należy tę objętość (ml)^c rozcieńczonego produktu CANCIDAS umieścić w worku (lub butelce) do wlewów dożylnych zawierającym 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwania o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo płynu Ringera z mleczanami do wstrzykiwania. Ewentualnie podaną objętość (ml)^c rozcieńczonego produktu CANCIDAS można dodać do mniejszej ilości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwania o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo płynu Ringera z mleczanami do wstrzykiwania, nie przekraczając stężenia końcowego wynoszącego 0,5 mg/ml. Gotowy roztwór do wlewów należy zużyć w ciągu 24 godzin, jeśli przechowywany jest w temperaturze nieprzekraczającej 25°C lub w ciągu 48 godzin, jeśli przechowywany jest w lodówce w temperaturze od 2 do 8°C.

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

Przygotowanie wlewu dożylnego zawierającego dawkę 50 mg/m² pc. dla dzieci i młodzieży w wieku >3 miesięcy (z użyciem fiolki zawierającej 70 mg produktu)

1. Należy określić wielkość rzeczywistej dobowej dawki podtrzymującej stosowanej u dzieci i młodzieży na podstawie wielkości pola powierzchni ciała (wyliczonej w sposób podany powyżej) za pomocą następującego równania:
$$BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Dobowa dawka podtrzymująca}$$
Dobowa dawka podtrzymująca nie powinna przekraczać 70 mg, niezależnie od dawki wyliczonej dla danego pacjenta.
2. Należy wyjąć z lodówki fiolkę produktu CANCIDAS i ogrzać ją do temperatury pokojowej.
3. Zachowując warunki aseptyki należy dodać 10,5 ml wody do wstrzyknięć. ^a Tak przygotowany roztwór można przechowywać nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze nieprzekraczającej 25°C. ^b W ten sposób w fiolce uzyskuje się kaspofunginę w stężeniu końcowym wynoszącym 7,2 mg/ml.
4. Z fiolki należy pobrać lek w objętości równej wyliczonej dobowej dawce podtrzymującej (etap 1). Zachowując warunki aseptyki, należy tę objętość (ml)^c rozcieńczonego produktu CANCIDAS umieścić w worku (lub butelce) do wlewów dożylnych zawierającym 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwania o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo płynu Ringera z mleczanami do wstrzykiwania. Ewentualnie podaną objętość (ml)^c rozcieńczonego produktu CANCIDAS można dodać do mniejszej ilości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwania o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo płynu Ringera z mleczanami do wstrzykiwania, nie przekraczając stężenia końcowego wynoszącego 0,5 mg/ml. Gotowy roztwór do wlewów należy zużyć w ciągu 24 godzin, jeśli przechowywany jest w temperaturze nieprzekraczającej 25°C lub w ciągu 48 godzin, jeśli przechowywany jest w lodówce w temperaturze od 2 do 8°C.

Uwagi dotyczące przygotowania leku:

- a. Zbita substancja barwy białej lub złamanej bieli powinna rozpuścić się całkowicie. Należy delikatnie mieszać zawartość do czasu uzyskania klarownego roztworu.
- b. Przygotowany roztwór w trakcie rozcieńczania oraz przed podaniem wlewu należy ocenić pod kątem obecności cząstek stałych lub zmian zabarwienia. Jeśli roztwór jest mętny lub zawiera osad, nie należy go podawać.
- c. Produkt CANCIDAS przygotowany jest tak, by umożliwić uzyskanie pełnej dawki podanej na etykiecie fiolki (70 mg) po pobraniu z fiolki 10 ml roztworu.