

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DALVOCANS, 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
DALVOCANS, 70 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 50 mg fiolka zawiera 50 mg kaspofunginy (*Caspofunginum*) w postaci kaspofunginy octanu).

Każda 70 mg fiolka zawiera 70 mg kaspofunginy (*Caspofunginum*) w postaci kaspofunginy octanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda 50 mg fiolka zawiera 35,7 mg sacharozy.

Każda 70 mg fiolka zawiera 50 mg sacharozy.

Po rozpuszczeniu w 10,5 ml wody do wstrzykiwań 1 ml koncentratu zawiera 5,2 mg lub 7,2 mg kaspofunginy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
Biały lub prawie biały, liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie inwazyjnej kandydozy u dorosłych lub dzieci i młodzieży.
- Leczenie inwazyjnej aspergilozy u dorosłych lub dzieci i młodzieży, u których występuje oporność na terapię lub nietolerancja amfoterycyny B, preparatów lipidowych amfoterycyny B i (lub) itrakonazolu. Oporność definiowana jest jako progresja zakażenia lub brak poprawy po co najmniej 7 dniach stosowania terapeutycznych dawek skutecznych w leczeniu przeciwgrzybiczym.
- Leczenie empiryczne przy podejrzeniu zakażenia grzybiczego (na przykład grzybami z rodzaju *Candida* lub *Aspergillus*) u dorosłych lub dzieci i młodzieży z gorączką i neutropenią.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie kaspofunginy powinno zostać rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Dawkowanie

Dorośli

W dniu 1. należy podać pojedynczą dawkę nasycającą wynoszącą 70 mg, następnie 50 mg na dobę. U pacjentów o masie ciała większej niż 80 kg po podaniu początkowej dawki nasycającej wynoszącej 70 mg zalecane jest podawanie 70 mg kapsofunginy na dobę (patrz punkt 5.2). Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania w zależności od płci lub rasy (patrz punkt 5.2).

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

U dzieci i młodzieży (w wieku od 12 miesięcy do 17 lat) dawkowanie powinno opierać się na polu powierzchni ciała pacjenta (patrz Instrukcja stosowania u dzieci i młodzieży, wzór Mostellera¹). We wszystkich wskazaniach, w dniu 1. należy podać pojedynczą dawkę nasycającą 70 mg/m² (nie przekraczać rzeczywistej dawki 70 mg), następnie 50 mg/m² na dobę (nie przekraczać rzeczywistej dawki 70 mg na dobę). Jeśli dawka dobową 50 mg/m² jest dobrze tolerowana, ale nie zapewnia odpowiedzi klinicznej, dawkę dobową można zwiększyć do 70 mg/m² (nie przekraczać rzeczywistej dawki 70 mg na dobę).

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kaspofunginy nie zostały wystarczająco zbadane w badaniach klinicznych z udziałem noworodków i niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia tej grupy wiekowej. Ograniczone dane wskazują, że można brać pod uwagę podawanie kaspofunginy noworodkom i niemowlętom (w wieku poniżej 3 miesięcy) w dawce 25 mg/m² na dobę oraz małym dzieciom (w wieku od 3 do 11 miesięcy) w dawce 50 mg/m² (patrz punkt 5.2).

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia empirycznego powinien opierać się na odpowiedzi klinicznej pacjenta. Leczenie należy kontynuować do 72 godzin po ustąpieniu neutropenii (ANC $\geq$ 500). Pacjenci z rozpoznaniem 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 powinien opierać się na odpowiedzi klinicznej i mikrobiologicznej pacjenta. Po uzyskaniu poprawy przedmiotowych i podmiotowych objawów 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 jest określany indywidualnie dla każdego przypadku i powinien opierać się na stopniu nasilenia choroby podstawowej pacjenta, ustępowania immunosupresji i odpowiedzi klinicznej. Na ogół leczenie należy kontynuować, przez co najmniej 7 dni po ustąpieniu objawów.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa leczenia trwającego dłużej niż 4 tygodnie są ograniczone. Jednak dostępne dane wskazują, że kaspofungina stosowana przez dłuższy czas (do 162 dni u dorosłych i do 87 dni u dzieci i młodzieży) nadal jest dobrze tolerowana.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub starszych) pole pod krzywą (AUC) jest zwiększone o około 30%. Nie jest jednak wymagane systematyczne dostosowanie dawkowania. Doświadczenie w leczeniu pacjentów w wieku 65 lat i starszych jest ograniczone (patrz punkt 5.2).

¹ Mosteller RD: Uproszczone obliczanie pól powierzchni ciała... *N Engl J Med* 1987 22 października;317(17):1098 (list)

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania w zależności od zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U dorosłych pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik od 5 do 6 według Childa i Pugh'a) nie jest konieczna modyfikacja dawkowania. U dorosłych pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik od 7 do 9 według Childa i Pugh'a), w oparciu o dane farmakokinetyczne, zalecana jest dobową dawkę kaspofunginy wynoszącą 35 mg. W dniu 1. należy podać początkową dawkę nasycającą wynoszącą 70 mg. Nie istnieje doświadczenie kliniczne u dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (wynik ponad 9 punktów według Childa-Pugh'a) oraz u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby dowolnego stopnia (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie z induktorami enzymów metabolicznych

Ograniczone dane wskazują, że należy rozważyć zwiększenie dobowej dawki kaspofunginy do 70 mg, po podaniu dawki nasycającej 70 mg podczas jednoczesnego podawania kaspofunginy z niektórymi induktorami enzymów metabolicznych u dorosłych pacjentów (patrz punkt 4.5). W przypadku jednoczesnego podawania kaspofunginy z tymi samymi induktorami enzymów metabolicznych u dzieci i młodzieży (w wieku od 12 miesięcy do 17 lat) (patrz punkt 4.5) należy rozważyć podanie dawki 70 mg/m² na dobę (nie przekraczać rzeczywistej dawki 70 mg na dobę).

Sposób podawania

Po rekonstrukcji i rozcieńczeniu roztwór powinien być podawany w powolnej infuzji dożylniej przez około 1 godzinę. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Dostępne są fiołki zawierające 70 mg oraz 50 mg.

Kaspofunginę należy podawać codziennie w pojedynczej infuzji.

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 przypadki anafilaksji. W przypadku jej wystąpienia należy przerwać podawanie kaspofunginy i zastosować odpowiednie leczenie. Odnotowano działania niepożądane, prawdopodobnie, których mediatorem jest histamina, w tym wysypkę, obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy, świąd, odczucie gorąca lub skurcz oskrzeli i mogą wymagać przerwania podawania kaspofunginy i (lub) zastosowania odpowiedniego leczenia.

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

Jednoczesne stosowanie kaspofunginy i cyklosporyny oceniano u zdrowych, dorosłych ochotników oraz u dorosłych pacjentów. U niektórych zdrowych, dorosłych ochotników, którzy otrzymali cyklosporynę w dwóch dawkach po 3 mg/kg i kaspofunginę wykazano przejściowy wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST) mniejszy lub równy trzykrotności górnej granicy normy (GGN), który ustępował po przerwaniu leczenia. Nie odnotowano żadnych poważnych działań

niepożądanych dotyczących wątroby w badaniu retrospektywnym 40 pacjentów leczonych kaspofunginą po wprowadzeniu jej do obrotu i cyklosporyną przez okres od 1 do 290 dni (mediana 17,5 dnia). Dane te wskazują, że kaspofungina może być stosowana u pacjentów otrzymujących cyklosporynę, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Należy rozważyć ściśle monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych, jeśli stosuje się jednocześnie kaspofunginę i cyklosporynę.

U dorosłych pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby AUC jest zwiększone odpowiednio o około 20% i 75%. Zalecane jest zmniejszenie dawki dobowej do 35 mg u dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak jest doświadczenia klinicznego u dorosłych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby dowolnego stopnia. Oczekiwana jest większa ekspozycja niż w przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby i u tych pacjentów kaspofungina powinna być stosowana z ostrożnością (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U zdrowych ochotników i dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży leczonych kaspofunginą obserwowano nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych czynności wątroby. U niektórych dorosłych oraz u dzieci i młodzieży z poważnymi stanami wyjściowymi, którzy otrzymywali jednocześnie wiele leków i kaspofunginę, zgłaszano przypadki znaczących klinicznie zaburzeń czynności wątroby, zapalenia oraz niewydolności wątroby. Nie określono związku przyczynowego ze stosowaniem kaspofunginy. Pacjenci, u których w trakcie leczenia kaspofunginą stwierdzano nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, powinni być monitorowani w kierunku dowodów na pogarszanie się czynności wątroby, a ryzyko i korzyści wynikające z ciągłego leczenia kaspofunginą należy ponownie ocenić.

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

Ten produkt leczniczy zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego (patrz punkt 2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wykazują, że kaspofungina nie jest inhibitorem żadnego z enzymów 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. Jednakże w badaniach farmakologicznych i klinicznych wykazano, że istnieją interakcje kaspofunginy z innymi produktami leczniczymi (patrz niżej).

W dwóch badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem zdrowych, dorosłych osób cyklosporyna A (w jednorazowej dawce 4 mg/kg lub w dwóch dawkach po 3 mg/kg w odstępie 12 godzin) zwiększała AUC kaspofunginy o około 35%. Te wzrosty AUC są prawdopodobnie spowodowane zmniejszonym wychwytem kaspofunginy przez wątrobę. Kaspofungina nie zwiększała stężeń cyklosporyny w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowania kaspofunginy i cyklosporyny występowały przemijające wzrosty aktywności ALT i AST w wątrobie mniejsze lub równe trzykrotności górnej granicy normy (GGN), które ustępowały po odstawieniu produktów leczniczych. Nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych dotyczących wątroby w badaniu retrospektywnym 40 pacjentów leczonych kaspofunginą po wprowadzeniu jej do obrotu i cyklosporyną przez okres od 1 do 290 dni (mediana 17,5 dnia) (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć ściśle monitorowanie

aktywności enzymów wątrobowych, jeśli te dwa produkty lecznicze są stosowane jednocześnie.

Kaspofungina zmniejszała minimalne stężenie takrolimusu o 26% u zdrowych, dorosłych ochotników. U pacjentów otrzymujących oba rodzaje leczenia obowiązkowe jest standardowe monitorowanie stężenia takrolimusu we krwi oraz odpowiednie dostosowanie jego dawki.

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 wpływała na farmakokinetykę amfoterycyny B, itrakonazolu, ryfampicyny lub mykofenolanu mofetylu. Mimo że dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone, wydaje się, że nie są konieczne specjalne środki ostrożności podczas jednoczesnego stosowania kaspofunginy z amfoterycyną B, itrakonazolem, nelfinawirem lub mykofenolanem mofetylu.

Ryfampicina powodowała zwiększenie AUC o 60% i zwiększenie minimalnego stężenia kaspofunginy o 170% pierwszego dnia jednoczesnego podawania, kiedy rozpoczynano podawanie obu produktów leczniczych jednocześnie u zdrowych, dorosłych ochotników. Minimalne stężenia kaspofunginy stopniowo zmniejszały się po wielokrotnym podaniu. Po dwóch tygodniach podawania ryfampicina miała ograniczony wpływ na AUC, ale minimalne stężenia były o 30% niższe niż u dorosłych osób, które otrzymywały samą kaspofunginę. Mechanizm interakcji prawdopodobnie polega na początkowym hamowaniu, a następnie indukcji białek transportowych. Podobnego wpływu można spodziewać się w przypadku innych produktów leczniczych, które indukują enzymy metaboliczne. Ograniczona liczba danych z badań farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że jednoczesne stosowanie kaspofunginy z induktorami: efawirenzem, newirapiną, ryfampiciną, deksametazonem, fenytoiną lub karbamazepiną, może skutkować zmniejszeniem AUC kaspofunginy. Podczas jednoczesnego stosowania induktorów enzymów metabolicznych u dorosłych pacjentów należy rozważyć zwiększenie dobowej dawki kaspofunginy do 70 mg, po podaniu dawki nasycającej 70 mg (patrz punkt 4.2).

Wszystkie opisane powyżej badania interakcji lekowych u dorosłych były przeprowadzone z użyciem kaspofunginy w dawce 50 lub 70 mg na dobę. Interakcje większych dawek kaspofunginy z innymi produktami leczniczymi nie zostały oficjalnie zbadane.

Wyniki analiz regresji danych farmakokinetycznych wskazują, że u dzieci i młodzieży jednoczesne podawanie deksametazonu z kaspofunginą może skutkować znaczącym klinicznie zmniejszeniem minimalnych stężeń kaspofunginy. Ta obserwacja może wskazywać, że u dzieci i młodzieży będą występować podobne reakcje związane z induktorami jak u osób dorosłych. W przypadku jednoczesnego podawania u dzieci i młodzieży (w wieku od 12 miesięcy do 17 lat) kaspofunginy z induktorami klirensu leku, takimi jak ryfampicina, efawirenz, newirapina, fenytoina, deksametazon lub karbamazepina, należy rozważyć podanie dawki 70 mg/m² na dobę (nie przekraczać rzeczywistej dawki 70 mg na dobę).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania kaspofunginy u kobiet w ciąży. Kaspofungina nie powinna być stosowana w okresie ciąży, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozwój potomstwa (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. Dostępne dane farmakodynamiczne/toksikologiczne dotyczące zwierząt wykazały przenikanie kaspofunginy do mleka. Kobiety otrzymujące kaspofunginę nie powinny karmić piersią.

Płodność

W badaniach prowadzonych u samców i samic szczurów nie stwierdzono wpływu kaspofunginy na płodność (patrz punkt 5.3). Brak jest danych klinicznych dotyczących kaspofunginy, które pozwoliłyby na ocenę jej wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zgłaszane były reakcje nadwrażliwości (anafilaksja i działania niepożądane, których mediatorem prawdopodobnie jest histamina) (patrz punkt 4.4)

U pacjentów z inwazyjną aspergilozą zgłaszano także: obrzęk płuc, zespół niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS) oraz nacieki widoczne w badaniu radiograficznym.

Dorośli

W badaniach klinicznych 1865 dorosłych osób otrzymywało 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, 297 pacjentów ze zlokalizowanym zakażeniem wywołanym przez *Candida* oraz 394 osób włączonych do badań klinicznych I fazy. W badaniu dotyczącym leczenia empirycznego pacjenci otrzymywali chemioterapię z powodu nowotworu złośliwego lub zostali poddani przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych (w tym 39 przeszczepom allogenicznym). W badaniach prowadzonych u pacjentów z potwierdzonymi zakażeniami *Candida*, u większości pacjentów z inwazyjnym zakażeniem *Candida* występowały poważne wyjściowe stany medyczne (np. złośliwy nowotwór hematologiczny lub inny, niedawno przeżyty poważny zabieg chirurgiczny, HIV) wymagające jednoczesnego podawania wielu leków. U pacjentów uczestniczących w badaniu nieporównawczym dotyczącym zakażenia grzybami *Aspergillus* często występowały poważne stany medyczne predysponujące do takiego zakażenia (np. przeszczepy szpiku kostnego lub przeszczepy obwodowych komórek macierzystych, złośliwy nowotwór hematologiczny, guzy lite lub przeszczepy narządu) wymagające jednoczesnego podawania wielu leków.

Zapalenie żył było często zgłaszanym, miejscowym działaniem niepożądanym w miejscu wstrzyknięcia we wszystkich grupach pacjentów. Inne miejscowe reakcje obejmowały rumień, ból/tkliwość, świąd, wydzielinę oraz uczucie pieczenia.

Zgłoszone nieprawidłowości kliniczne i laboratoryjne wśród wszystkich dorosłych leczonych kaspofunginą (łącznie 1780) były zazwyczaj łagodne i rzadko prowadziły do przerwania leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane były zgłaszane podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu:

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, zmniejszenie liczby krwinek białych	niedokrwistość, małopłytkowość, koagulopatia, leukopenia, zwiększenie liczby eozynofili, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby krwinek białych, zmniejszenie liczby neutrofilów	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipokalemia	zatrzymanie płynów, hipomagnezemia, jadłowstręt, zaburzenia równowagi elektrolitowej, hiperglikemia, hipokalcemia, kwasica metaboliczna	
Zaburzenia psychiczne		niepokój, dezorientacja, bezsenność	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, zaburzenie smaku, parestezje, senność, drżenie, niedoczulica	
Zaburzenia oka		żółtaczka oczu, niewyraźne widzenie, obrzęk powiek, zwiększone łzawienie	
Zaburzenia serca		palpitacje, tachykardia, arytmia, migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca	
Zaburzenia naczyniowe	zapalenie żył	zakrzepowe zapalenie żył, zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszności	przekrwienie błony śluzowej nosa, ból gardła i krtani, przyspieszony oddech, skurcz oskrzeli, kaszel, nocna duszność napadowa, niedotlenienie narządów i tkanek, szmery oddechowe, świsty oddechowe	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, biegunka, wymioty	ból brzucha, ból nadbrzusza, suchość w jamie ustnej, niestrawność, dyskomfort w żołądku, rozdęcie brzucha, puchlina brzuszna, zaparcie, zaburzenie połykania, wzdęcia	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej,	zastój żółci, powiększenie wątroby, hiperbilirubinemia, żółtaczka, zaburzenie czynności wątroby, toksyczne działanie na wątrobę, zaburzenie dotyczące wątroby, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	

	fosfatazy zasadowej we krwi, bilirubiny związanej, bilirubiny we krwi)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, świąd, rumień, nadmierna potliwość	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 podania infuzji	ból, ból w miejscu cewnikowania, zmęczenie, odczucie zimna, odczucie gorąca, rumień w miejscu infuzji, stwardnienie w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji, obrzęk w miejscu infuzji, zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia, obrzęki obwodowe, tkliwość, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, obrzęk twarzy, uczucie zmiany temperatury ciała, stwardnienie, wynaczynienie w miejscu infuzji, podrażnienie w miejscu infuzji, zapalenie żył w miejscu infuzji, wysypka w miejscu infuzji, pokrzywka w miejscu infuzji, rumień w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzmienie w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, obrzęki	
Badania diagnostyczne	zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie stężenia albumin we krwi	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.	
--	--	--	--

Kaspofungina była także oceniana podczas stosowania dawek 150 mg na dobę (do 51 dni) u 100 dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1). W badaniu porównywano kaspofunginę w dawce 50 mg na dobę (po podaniu dawki nasycającej 70 mg w dniu 1.) z dawką 150 mg na dobę, w leczeniu inwazyjnej kandydozy. W tej grupie pacjentów bezpieczeństwo kaspofunginy przy tej większej dawce wydawało się na ogół podobne do bezpieczeństwa u pacjentów otrzymujących kaspofunginę w dawce 50 mg na dobę. Stosunek pacjentów z poważnymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku, lub działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku prowadzącymi do przerwania podawania kaspofunginy był porównywalny w obu grupach poddanych leczeniu.

Dzieci i młodzież

Dane z zakończonych 5 badań klinicznych u 171 dzieci i młodzieży wskazują, że ogólna częstość występowania klinicznych działań niepożądanych (26,3%; 95% CI -19,9, 33,6) nie jest większa niż zgłaszana u dorosłych leczonych kaspofunginą (43,1%; 95% CI -40,0,46,2). Prawdopodobnie jednak profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży jest inny, w porównaniu do dorosłych pacjentów. Najczęstszymi klinicznymi działaniami niepożądanymi związanymi z lekiem zgłaszanymi u dzieci i młodzieży leczonych kaspofunginą były: gorączka (11,7%), wysypka (4,7%) oraz ból głowy (2,9%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane były zgłaszane:

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		zwiększenie liczby eozynofiliów
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy
Zaburzenia serca		tachykardia

Zaburzenia naczyniowe		uderzenia gorąca, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AST, ALT)
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 oraz 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze podawane systemowo, kod ATC: J02AX04

Mechanizm działania

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

Działanie grzybobójcze kaspofunginy zostało wykazane wobec drożdżaków *Candida*. Badania *in vitro* i *in vivo* wskazują, że ekspozycja grzybów *Aspergillus* na kaspofunginę skutkuje rozpadem i śmiercią górnej części grzybni i miejsc jej rozgałęzienia, gdzie następuje wzrost i podział komórek.

Działania farmakodynamiczne

Kaspofungina *in vitro* wykazuje aktywność przeciw gatunkom z rodzaju *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31],

Aspergillus nidulans [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52] oraz *Aspergillus candidus* [N = 3]). Kaspofungina *in vitro* wykazuje również aktywność przeciw gatunkom z rodzaju *Candida* (*Candida albicans* [N = 1032], *Candida dubliniensis* [N = 100], *Candida glabrata* [N = 151], *Candida guilliermondii* [N = 67], *Candida kefyr* [N = 62], *Candida krusei* [N = 147], *Candida lipolytica* [N = 20], *Candida lusitanae* [N = 80], *Candida parapsilosis* [N = 215], *Candida rugosa* [N = 1] oraz *Candida tropicalis* [N = 258]), w tym izolatów grzybów z wieloma mutacjami oporności transportowej oraz izolatów grzybów z nabytą lub naturalną opornością na flukonazol, amfoterycynę B i 5-flucytozynę. Badanie wrażliwości zostało przeprowadzone zgodnie z modyfikacją obu metod *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, znanym wcześniej jako *National Committee for Clinical Laboratory Standards* [NCCLS]) M38-A2 (dla gatunków z rodzaju *Aspergillus*) i M27-A3 (dla gatunków z rodzaju *Candida*).

Standaryzowane techniki oznaczania wrażliwości dla drożdżaków 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

Izolaty z rodzaju *Candida* o zmniejszonej wrażliwości na kaspofunginę zidentyfikowano u małej liczby pacjentów w trakcie leczenia (zgłoszono wartości MIC dla kaspofunginy > 2 mg/l (zwiększenie wartości MIC od 4-krotnego do 30-krotnego) przy zastosowaniu standaryzowanej techniki oznaczania MIC, zatwierdzonej przez CLSI). Zidentyfikowany mechanizm powstawania oporności to mutacje w genach FKS1 i/lub FKS2 (dla *C. glabrata*). Przypadki te powiązano ze złymi wynikami klinicznymi.

Stwierdzono rozwój oporności *in vitro* na kaspofunginę u gatunków z rodzaju *Aspergillus*. Podczas ograniczonego stosowania klinicznego obserwowano oporność na kaspofunginę u pacjentów z inwazyjną aspergilozą. Mechanizm powstawania oporności nie został ustalony. Oporność na kaspofunginę różnych klinicznych izolatów *Aspergillus* występuje rzadko. Zaobserwowano oporność na kaspofunginę u *Candida*, ale częstość występowania może różnić się w zależności od gatunku lub obszaru.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Inwazyjna kandydoza u dorosłych pacjentów: Do badania początkowego porównującego kaspofunginę i amfoterycynę B w leczeniu inwazyjnej kandydozy zostało włączonych dwustu trzydziestu dziewięciu pacjentów. U dwudziestu czterech pacjentów występowała neutropenia. Najczęstszymi diagnozami były: zakażenie krwi (kandydemia) (77%, n=186) oraz zapalenie otrzewnej z zakażeniem *Candida* (8%, n=19); pacjenci z wywołanym przez *Candida* zapaleniem wsierdza, zapaleniem szpiku kostnego lub zapaleniem opon mózgowych zostali wykluczeni z tego badania. Kaspofungina była podawana w dawce 50 mg raz na dobę po podaniu dawki nasycającej 70 mg, podczas gdy amfoterycyna B była podawana w dawce od 0,6 do 0,7 mg/kg/dobę pacjentom bez neutropenii lub w dawce od 0,7 do 1,0 mg/kg/dobę pacjentom z neutropenią. Średni czas trwania terapii dożylną wyniósł 11,9 dnia, w zakresie od 1 do 28 dni. Korzystna odpowiedź wymagała zarówno ustąpienia objawów, jak i mikrobiologicznego wyeliminowania zakażenia *Candida*. Dwustu dwudziestu czterech pacjentów zostało włączonych do podstawowej analizy skuteczności (analiza MITT) odpowiedzi na koniec leczenia dożylnego w ramach badania; 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 -0,7, 26,0]). Wśród pacjentów z kandydemią wskaźniki korzystnej odpowiedzi na koniec leczenia dożylnego w ramach badania były porównywalne dla kaspofunginy (72% [66/92]) i amfoterycyny B

(63% [59/94]) w podstawowej analizie skuteczności (analiza MITT) (% różnicy 10,0 [95% CI -4,5, 24,5]). Dane pacjentów z zakażeniami innymi niż zakażenie krwi były bardziej ograniczone. Wskaźniki korzystnej odpowiedzi u pacjentów z neutropenią wyniosły 7/14 (50%) w grupie kaspofunginy i 4/10 (40%) w grupie amfoterycyny B. Te ograniczone dane zostały potwierdzone wynikami badań dotyczących leczenia empirycznego.

W drugim badaniu pacjenci z inwazyjną kandydozą otrzymywali kaspofunginę w dawce 50 mg/dobę (po podaniu w dniu 1. dawki nasycającej 70 mg) lub kaspofunginę w dawce 150 mg/dobę (patrz punkt 4.8). W tym badaniu dawka kaspofunginy była podawana ponad 2 godziny (zamiast rutynowego 1-godzinowego podawania). Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z podejrzeniem wywołanego przez *Candida* zapalenia wsierdza, zapalenia opon mózgowych lub zapalenia szpiku kostnego. Ponieważ było to badanie dotyczące leczenia pierwszego rzutu, wykluczono również pacjentów opornych na wcześniej stosowane środki przeciwgrzybicze. Liczba pacjentów z neutropenią włączonych do tego badania także była ograniczona (8,0%). Skuteczność była drugorzędowym punktem końcowym w tym badaniu. Pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia i otrzymali, co najmniej jedną dawkę kaspofunginy w trakcie badania dotyczącego leczenia, zostali włączeni do analizy skuteczności. Korzystne ogólne wskaźniki odpowiedzi na koniec leczenia kaspofunginą były podobne w 2 grupach leczenia: 72% (73/102) i 78% (74/95) dla grup leczonych kaspofunginą odpowiednio w dawce 50 mg i 150 mg (różnica 6,3% [95% CI -5,9, 18,4]).

Inwazyjna aspergiloza u dorosłych pacjentów: Sześćdziesięciu dziewięciu dorosłych pacjentów (w wieku 18-80 lat) z inwazyjną aspergilozą włączono do otwartego, nieporównawczego badania w celu oceny bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności kaspofunginy. U pacjentów musiała występować albo oporność (postęp choroby lub brak poprawy przy zastosowaniu innych terapii przeciwgrzybiczych przez co najmniej 7 dni) (84% włączonych pacjentów) albo nietolerancja (16% włączonych pacjentów) na inne standardowe terapie przeciwgrzybicze. U większości pacjentów występowały stany wyjściowe (złośliwy nowotwór hematologiczny [N = 24], allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub przeszczep komórek macierzystych [N = 18], przeszczep narządu [N = 8], lity guz [N = 3] lub inne stany [N = 10]). Do diagnozowania inwazyjnej aspergilozy oraz oceny odpowiedzi na terapię zastosowano rygorystyczne definicje, wzorowane na kryteriach *Mycoses Study Group* (odpowiedź korzystna wymagała klinicznie znaczącej poprawy radiogramów, jak również objawów podmiotowych i przedmiotowych). Średni czas trwania terapii wyniósł 33,7 dnia, w zakresie od 1 do 162 dni. Niezależny zespół ekspertów ustalił, że u 41% (26/63) pacjentów, którzy otrzymali, co najmniej jedną dawkę kaspofunginy, wystąpiła odpowiedź korzystna. Wśród tych pacjentów, których poddano dłuższej niż 7-dniowej terapii kaspofunginą, u 50% (26/52) wystąpiła odpowiedź korzystna. Wskaźniki korzystnej odpowiedzi u pacjentów, którzy wykazywali albo oporność albo nietolerancję na wcześniejsze terapie wyniósł odpowiednio 36% (19/53) i 70% (7/10). Mimo, że dawki we wcześniejszych terapiach przeciwgrzybiczych u 5 pacjentów włączonych, jako wykazujących oporność były niższe niż te często podawane w przypadku inwazyjnej aspergilozy, wskaźnik korzystnej odpowiedzi podczas terapii kaspofunginą u tych pacjentów był podobny do obserwowanego u pozostałych pacjentów wykazujących oporność (odpowiednio 2/5 kontra 17/48). Wskaźniki odpowiedzi wśród pacjentów z chorobą płucną i pozapłucną wyniosły odpowiednio 47% (21/45) i 28% (5/18). Wśród pacjentów z chorobą pozapłucną, u 2 z 8 pacjentów, którzy mieli także potwierdzoną, prawdopodobną lub przypuszczalną zmianę OUN, wystąpiła odpowiedź korzystna.

Leczenie empiryczne u dorosłych pacjentów z gorączką i neutropenią: Łącznie 1111 pacjentów z utrzymującą się gorączką i neutropenią zostało włączonych do badania klinicznego i leczono albo 50 mg kaspofunginy raz na dobę, po podaniu dawki nasycającej 70 mg, albo liposomalną amfoterycyną B w dawce 3,0 mg/kg/dobę. Pacjenci spełniający kryteria otrzymywali chemioterapię w celu leczenia nowotworu złośliwego lub zostali poddani przeszczepowi komórek macierzystych układu krwiotwórczego oraz zgłosili się

z neutropenią (<500 komórek/ mm^3 przez 96 godzin) i gorączką ($>38,0^\circ\text{C}$) nie odpowiadającymi na ≥ 96 godzin pozajelitowego leczenia przeciwbakteryjnego. Pacjenci mieli być leczeni do 72 godzin po ustąpieniu neutropenii, z maksymalnym czasem trwania 28 dni. Natomiast pacjenci, u których stwierdzono udokumentowane zakażenie grzybicze, mogli być leczeni dłużej. Jeśli lek był dobrze tolerowany, ale gorączka u pacjenta utrzymywała się oraz stan kliniczny pogarszał się po 5 dniach leczenia, dawkowanie badanego leku mogło zostać zwiększone do 70 mg/dobę kaspofunginy (13,3% leczonych pacjentów) lub do 5,0 mg/kg/dobę liposomalnej amfoterycyny B (14,3% leczonych pacjentów). Do głównej, zmodyfikowanej analizy skuteczności zgodnej z intencją leczenia (MITT) pod względem ogólnej korzystnej odpowiedzi włączono 1095 pacjentów; kaspofungina (33,9%) była tak samo skuteczna jak liposomalna amfoterycyna B (33,7%) [% różnicy 0,2 (95,2% CI -5,6, 6,0)]. Ogólna korzystna odpowiedź wymagała spełnienia każdego z 5 kryteriów: (1) skutecznego wyleczenia jakiegokolwiek wyjściowego zakażenia grzybiczego (kaspofungina 51,9% [14/27], liposomalna amfoterycyna B 25,9% [7/27]), (2) niewystępowania zakażeń grzybiczych z przełamania podczas podawania badanego leku lub w ciągu 7 dni po zakończeniu leczenia (kaspofungina 94,8% [527/556], liposomalna amfoterycyna B 95,5% [515/539]), (3) przeżycia przez 7 dni po zakończeniu podawania badanego leku (kaspofungina 92,6% [515/556], liposomalna amfoterycyna B 89,2% [481/539]), (4) nieprzerwywania przyjmowania badanego leku z powodu jego działania toksycznego lub braku skuteczności (kaspofungina 89,7% [499/556], liposomalna amfoterycyna B 85,5% [461/539]) oraz (5) ustąpienia gorączki w okresie neutropenii (kaspofungina 41,2% [229/556], liposomalna amfoterycyna B 41,4% [223/539]). Wskaźniki odpowiedzi na kaspofunginę i liposomalną amfoterycynę B w przypadku wyjściowych zakażeń wywołanych przez gatunki z rodzaju *Aspergillus* wyniosły odpowiednio 41,7% (5/12) i 8,3% (1/12) oraz przez gatunki z rodzaju *Candida* wyniosły 66,7% (8/12) i 41,7% (5/12). Pacjenci leczeni kaspofunginą doświadczyli zakażeń przełomowych wywołanych następującymi, rzadko spotykanymi drożdżakami i pleśniami: *Trichosporon* species (1), *Fusarium* species (1), *Mucor* species (1) oraz *Rhizopus* species (1).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność kaspofunginy oceniono u dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do 17 lat w dwóch prospektywnych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych. Projekt badania, kryteria diagnostyczne oraz kryteria oceny skuteczności były podobne jak w analogicznych badaniach u osób dorosłych (patrz punkt 5.1).

Pierwsze badanie, do którego włączono 82 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat, było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem porównującym kaspofunginę (50 mg/ m^2 raz na dobę, podawana dożylnie, po podaniu w dniu 1. dawki nasycającej 70 mg/ m^2 [nie przekraczać 70 mg na dobę]) z liposomalną amfoterycyną B (3 mg/kg na dobę, podawana dożylnie) w stosunku 2:1 (56 przyjmowało kaspofunginę, a 26 liposomalną amfoterycynę B) jako terapię empiryczną u dzieci i młodzieży z utrzymującą się gorączką i neutropenią. Ogólne wskaźniki powodzenia w wynikach analizy MITT skorygowane według warstw ryzyka, przedstawiały się następująco: 46,6% (26/56) dla kaspofunginy i 32,2% (8/25) dla liposomalnej amfoterycyny B.

Drugie badanie było prospektywnym, otwartym, nieporównawczym badaniem oszacowującym bezpieczeństwo i skuteczność kaspofunginy u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 miesięcy do 17 lat) z inwazyjną kandydozą, kandydozą przełyku i inwazyjną aspergilozą (jako terapia ratunkowa). Włączono czterdziestu dziewięciu pacjentów, którzy otrzymywali kaspofunginę w dawce 50 mg/ m^2 dożylnie raz na dobę po podaniu w dniu 1. dawki nasycającej 70 mg/ m^2 (nie przekraczać 70 mg na dobę), z których 48 uwzględniono w analizie MITT. Spośród tych osób, u 37 występowała inwazyjna kandydoza, u 10 inwazyjna aspergiloza, a u 1 pacjenta kandydoza przełyku. Wskaźnik korzystnej odpowiedzi, według objawów, na koniec leczenia kaspofunginą wynosił w analizie MITT odpowiednio: 81%

(30/37) w inwazyjnej kandydozie, 50% (5/10) w inwazyjnej aspergillozie oraz 100% (1/1) w kandydozie przełyku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Kaspofungina jest w znacznym stopniu wiązana z albuminami. Frakcja niezwiązana kaspofunginy w osoczu wynosi od 3,5% u zdrowych ochotników do 7,6% u pacjentów z inwazyjną kandydozą. Dystrybucja odgrywa istotną rolę w farmakokinetyce kaspofunginy w osoczu i stanowi etap decydujący zarówno w fazie dystrybucji alfa, jak i beta. Dystrybucja do tkanek osiągnęła najwyższy poziom 1,5 do 2 dni po podaniu, gdy 92% dawki zostało rozprowadzane do tkanek. Prawdopodobnie tylko niewielka frakcja kaspofunginy wchłonięta do tkanek wraca później do osocza jako związek macierzysty. W związku z tym eliminacja następuje przy braku równowagi dystrybucji, a oszacowanie faktycznej objętości dystrybucji kaspofunginy jest aktualnie niemożliwe.

Metabolizm

Kaspofungina ulega samoistnemu rozpadowi do związku z otwartym pierścieniem. Dalszy metabolizm obejmuje hydrolizę peptydów oraz N-acetylację. Dwa pośrednie produkty, utworzone podczas rozpadu kaspofunginy do tego związku z otwartym pierścieniem, tworzą kowalencyjne addukty z białkami osocza, co skutkuje niewielką ilością nieodwracalnych połączeń z białkami osocza.

W badaniach *in vitro* wykazano, że kaspofungina nie jest inhibitorem enzymów 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 lub 3A4 cytochromu P450 (CYP). W badaniach klinicznych kaspofungina nie indukowała ani nie hamowała metabolizmu innych produktów leczniczych poprzez enzym CYP3A4. Kaspofungina nie jest substratem glikoproteiny P i wykazuje słabe powinowactwo do enzymów cytochromu P450.

Eliminacja

Eliminacja kaspofunginy z osocza zachodzi powoli, z klirensiem 10–12 ml/min. Stężenia kaspofunginy w osoczu zmniejszają się w sposób wielofazowy po pojedynczych 1-godzinnych infuzjach dożylnych. Bezpośrednio po infuzji występuje krótka faza alfa, po czym następuje faza beta z okresem półtrwania od 9 do 11 godzin. Pojawia się również dodatkowa faza gamma z okresem półtrwania 45 godzin. Dystrybucja, a nie wydalanie lub biotransformacja jest decydującym mechanizmem wpływającym na klirens osoczowy.

Około 75% dawki radioaktywnej zostało odzyskane w ciągu 27 dni: 41% z moczem i 34% z kałem. Przez pierwsze 30 godzin po podaniu wydalanie lub biotransformacja kaspofunginy są nieznaczne. Wydalanie jest powolne, a końcowy okres półtrwania radioaktywności wynosił od 12 do 15 dni. Niewielka ilość kaspofunginy jest wydalana bez zmian w moczu (około 1,4% dawki).

Kaspofungina charakteryzuje się umiarkowaną, nieliniową farmakokinetyką z kumulacją rosnącą wraz ze wzrostem dawki, a czas osiągnięcia stanu równowagi po podaniu wielokrotnym zależy od dawki.

Specjalne grupy pacjentów

Zwiększoną ekspozycją na kaspofunginę zaobserwowano u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, u kobiet oraz u osób w podeszłym wieku. Na ogół wzrost był niewielki i jego wartość nie uzasadniała dostosowania dawkowania. U dorosłych pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby lub pacjentów o większej masie ciała może być konieczne dostosowanie dawkowania (patrz niżej).

Masa ciała: Analiza farmakokinetyczna u dorosłych pacjentów z kandydozą wykazała wpływ masy ciała na farmakokinetykę kaspofunginy. Stężenia w osoczu zmniejszają się wraz ze wzrostem masy ciała. U dorosłych pacjentów o masie ciała 80 kg przewidywany średni poziom ekspozycji był o około 23% niższy niż u dorosłych pacjentów o masie ciała 60 kg (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby: u dorosłych pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby AUC jest zwiększone odpowiednio o około 20% i 75%. Brak jest doświadczenia klinicznego u dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby dowolnego stopnia. W badaniu z zastosowaniem kilku dawek wykazano, że obniżenie dawki dobowej do 35 mg u dorosłych pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zapewnia AUC podobne do uzyskanego u dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, otrzymujących standardowy schemat leczenia (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek: W badaniu klinicznym z zastosowaniem pojedynczych dawek 70 mg farmakokinetyka kaspofunginy była podobna u dorosłych ochotników z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50 do 80 ml/min) oraz u osób z grupy kontrolnej. Umiarkowane (klirens kreatyniny 31 do 49 ml/min), zaawansowane (klirens kreatyniny 5 do 30 ml/min) oraz schyłkowe (klirens kreatyniny <10 ml/min i konieczność stosowania dializy) zaburzenia czynności nerek powodowały umiarkowany wzrost stężenia kaspofunginy w osoczu po podaniu pojedynczej dawki (rozpiętość: 30 do 49% dla AUC). Jednak u dorosłych pacjentów z inwazyjną kandydozą, kandydozą przełyku lub inwazyjną aspergilozą, którzy otrzymywali wielokrotne dawki dobowe kaspofunginy po 50 mg, nie stwierdzono istotnego wpływu łagodnych do zaawansowanych zaburzeń czynności nerek na stężenia kaspofunginy. Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Kaspofungina nie ulega dializie, więc nie jest wymagane dodatkowe dawkowanie po hemodializie.

Płeć: Stężenia kaspofunginy w osoczu były średnio o 17–38% wyższe u kobiet niż u mężczyzn.

Osoby w podeszłym wieku: umiarkowane obserwowano zwiększenie AUC (o 28%) i C_{24h} (32%) u mężczyzn w podeszłym wieku, w porównaniu z młodymi mężczyznami. U pacjentów leczonych empirycznie lub którzy mieli inwazyjne kandydozy obserwowano podobny niewielki wpływ wieku u starszych pacjentów w stosunku do młodszych pacjentów.

Rasa: Dane farmakokinetyczne pacjentów wskazują, że nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce kaspofunginy u osób rasy białej, czarnej, Latynosów oraz Metysów.

Dzieci i młodzież

U nastolatków (w wieku od 12 do 17 lat) otrzymujących kaspofunginę w dawce 50 mg/m² na dobę (maksymalnie 70 mg na dobę) AUC_{0-24hr} kaspofunginy w osoczu było zasadniczo porównywalne do obserwowanego u dorosłych otrzymujących kaspofunginę w dawce 50 mg na dobę. Wszyscy nastolatki otrzymywali dawki >50 mg na dobę, a 6 na 8 otrzymywało w rzeczywistości maksymalną dawkę 70 mg/dobę. Stężenia kaspofunginy w osoczu u tych nastolatków były niższe w stosunku do dorosłych otrzymujących 70 mg na dobę, czyli dawkę najczęściej podawaną nastolatkom.

U dzieci (w wieku od 2 do 11 lat) otrzymujących kaspofunginę w dawce 50 mg/m² na dobę (maksymalnie 70 mg na dobę) AUC_{0-24hr} kaspofunginy w osoczu po podaniu kilku dawek było porównywalne do obserwowanego u dorosłych otrzymujących kaspofunginę w dawce 50 mg na dobę.

U małych dzieci i niemowląt (w wieku od 12 do 23 miesięcy) otrzymujących kaspofunginę w dawce 50 mg/m² na dobę (maksymalnie 70 mg na dobę) AUC_{0-24hr} kaspofunginy w osoczu po podaniu kilku dawek było porównywalne do obserwowanego u dorosłych otrzymujących kaspofunginę w dawce 50 mg na dobę oraz u starszych dzieci (w wieku od 2 do 11 lat) otrzymujących dawkę dobową 50 mg/m².

Ogólnie dostępne dane na temat farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów w wieku od 3 do 10 miesięcy są ograniczone. Dane farmakokinetyczne pochodzące od jednego 10-miesięcznego dziecka otrzymującego dawkę dobową 50 mg/m² wskazywały, że AUC_{0-24hr} było w tym samym zakresie co odnotowane u starszych dzieci i dorosłych przy dawce odpowiednio 50 mg/m² i 50 mg, podczas gdy u 6-miesięcznego dziecka otrzymującego dawkę 50 mg/m² AUC_{0-24hr} było nieco wyższe.

U noworodków i niemowląt (w wieku <3 miesięcy) otrzymujących kaspofunginę w dawce 25 mg/m² na dobę (co odpowiada średniej dawce dobowej na poziomie 2,1 mg/kg) szczytowa wartość stężenia (C_{1hr}) oraz najniższa wartość stężenia (C_{24hr}) kaspofunginy po podaniu kilku dawek były porównywalne do obserwowanego u dorosłych otrzymujących kaspofunginę w dawce 50 mg na dobę. W dniu 1. C_{1hr} była porównywalna, a C_{24h} nieznacznie zwiększona (36%) u tych noworodków i niemowląt w stosunku do dorosłych. Jednocześnie zaobserwowano zmienność zarówno C_{1hr} (średnia geometryczna w dniu 4. 11,73 µg/ml, zakres od 2,63 do 22,05 µg/ml), jak i C_{24hr} (średnia geometryczna w dniu 4. 3,55 µg/ml, zakres od 0,13 do 7,17 µg/ml). W tym badaniu nie przeprowadzono oznaczenia AUC_{0-24hr} z powodu niewystarczającej liczby próbek osocza. Należy zwrócić uwagę, że skuteczność i bezpieczeństwo kaspofunginy nie zostały odpowiednio zbadane w prospektywnych badaniach klinicznych z udziałem noworodków i niemowląt w wieku poniżej 3 miesięcy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności powtarzanych dawek u szczurów i małp, przy zastosowaniu dawek do 7–8 mg/kg podawanych dożylnie, ujawniły reakcje w miejscu wstrzyknięcia u szczurów i małp, oznaki wydzielania histaminy u szczurów oraz dowody działań niepożądanych na wątrobę u małp. Badania toksycznego wpływu na rozwój potomstwa u szczurów wykazały, że kaspofungina powoduje spadek masy ciała płodu oraz wzrost częstości występowania niepełnego kostnienia kręgów, mostka i kości czaszki przy dawkach 5 mg/kg, co było powiązane z działaniami niepożądanymi wpływającymi na ciążę, takimi jak oznaki wydzielania histaminy u ciężarnych samic szczurów. Odnotowano także wzrost częstości występowania żeber szyjnych. Wyniki badań potencjalnej genotoksyczności kaspofunginy były ujemne w testach *in vitro*, jak i w badaniu chromosomalnym szpiku kostnego u myszy *in vivo*. Nie prowadzono długookresowych badań na zwierzętach w celu oceny potencjalnego działania rakotwórczego. W badaniach prowadzonych u samców i samic szczurów nie stwierdzono wpływu kaspofunginy na płodność przy dawce 5 mg/kg/dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać z rozpuszczalnikami zawierającymi glukozę, ponieważ produkt DALVOCANS nie jest stabilny w roztworach zawierających glukozę. Ze względu na brak badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata

DALVOCANS nie zawiera konserwantów. Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań przez okres do 24 godzin, w temperaturze 25°C lub niższej oraz w temperaturze 5°C ± 3°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba, że metoda otwierania/rozpuszczania/rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeżeli nie zostanie wykorzystany natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada osoba podająca lek.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną w trakcie stosowania rozcieńczonego roztworu infuzyjnego dla pacjenta przez 48 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C oraz w temperaturze pokojowej (25°C) po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), 4,5 mg/ml (0,45%) lub 2,25 mg/ml (0,225%) lub roztworem Ringera z dodatkiem mleczanu.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie wykorzystany natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada osoba podająca lek i czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba, że rozpuszczanie i rozcieńczanie miało miejsce w kontrolowanych, zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

DALVOCANS 50 mg

Fiolka o pojemności 10 ml z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem oraz wieczkiem z PP typu flip-off, w tekturowym pudełku.

DALVOCANS 70 mg

Fiolka o pojemności 10 ml z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem oraz wieczkiem z PP typu flip-off, w tekturowym pudełku.

Dostarczane w opakowaniach zawierających 1 fiolkę.

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

Rozpuszczanie produktu DALVOCANS

NIE STOSOWAĆ ŻADNYCH ROZPUSZCZALNIKÓW ZAWIERAJĄCYCH GLUKOZĘ, ponieważ produkt DALVOCANS nie jest stabilny w roztworach zawierających glukozę. NIE

MIESZAĆ ANI NIE PODAWAĆ W TYM SAMYM WLEWIE PRODUKTU DALVOCANS Z INNYMI LEKAMI, ponieważ brak jest dostępnych danych na temat zgodności produktu DALVOCANS z innymi substancjami stosowanymi dożylnie, substancjami pomocniczymi lub produktami leczniczymi. Obejrzeć roztwór do infuzji w celu wykrycia cząstek stałych lub zabarwienia.

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

DALVOCANS, 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

INSTRUKCJA UŻYCIA U PACJENTÓW DOROSŁYCH

Krok 1 Rekonstytucja standardowych fiolek

Aby rozpuścić proszek, fiolkę należy doprowadzić do temperatury pokojowej i w sposób aseptyczny dodać 10,5 ml wody do wstrzykiwań. Stężenie po rekonstytucji w fiolkach będzie wynosić 5,2 mg/ml.

Biały lub prawie biały, spoisty, liofilizowany proszek rozpuści się całkowicie. Delikatnie wymieszać, aż do uzyskania klarownego roztworu. Roztwór po rekonstytucji należy obejrzeć w celu wykrycia cząstek stałych lub zabarwienia. Taki roztwór po rekonstytucji może być przechowywany przez czas do 24 godzin w temperaturze 25°C lub niższej, albo w temperaturze 5°C ± 3°C.

Krok 2 Dodanie rozpuszczonego produktu DALVOCANS do roztworu do infuzji dla pacjenta

Rozpuszczalnikami do przygotowania końcowego roztworu do infuzji są: roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań lub roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu. Roztwór do infuzji sporządza się przez dodanie w sposób aseptyczny odpowiedniej ilości koncentratu po rekonstytucji (jak pokazano w tabeli poniżej) do worka lub butelki do infuzji o pojemności 250 ml. Gdy jest to konieczne z medycznego punktu widzenia, dawkę dobową 50 mg lub 35 mg można podać w infuzji o objętości zmniejszonej do 100 ml. Nie podawać, jeżeli roztwór jest mętny lub zawiera osad.

PRZYGOTOWANIE ROZTWORU DO INFUZJI U DOROSŁYCH

DAWKA*	Objętość produktu DALVOCANS po rekonstytucji, którą należy przenieść do worka lub butelki do infuzji dożylniej	Standardowe przygotowanie (DALVOCANS po rekonstytucji dodany do 250 ml) stężenie końcowe	Zmniejszona objętość infuzji (DALVOCANS po rekonstytucji 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 fiołki 50 mg)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg w umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby (z jednej fiołki 50 mg) w zmniejszonej objętości	7 ml	-	0,34 mg/ml

* Do rekonstytucji każdej fiołki należy zastosować 10,5 ml płynu.

INSTRUKCJA UŻYCIA U DZIECI I MŁODZIEŻY

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

Przed przygotowaniem infuzji należy obliczyć pole powierzchni ciała (BSA) pacjenta stosując następujący wzór (wzór Mostellera):

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

Przygotowanie infuzji 70 mg/m² dla dzieci i młodzieży w wieku >3 miesięcy (z użyciem fiolki 50 mg).

1. Określić rzeczywistą dawkę nasycającą do stosowania u dzieci i młodzieży za pomocą BSA pacjenta (wyliczonego w sposób podany wyżej) i następującego równania:
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{dawka nasycająca}$
Maksymalna dawka nasycająca w dniu 1. nie powinna przekraczać 70 mg, niezależnie od dawki wyliczonej dla pacjenta.
2. Doprowadzić temperaturę ochłodzonej fiolki produktu DALVOCANS do temperatury pokojowej.
3. W sposób aseptyczny dodać 10,5 ml wody do wstrzykiwań^a. Tak przygotowany roztwór może być przechowywany przez okres do 24 godzin w temperaturze 25°C lub niższej lub w temperaturze 5°C ± 3°C^b. Uzyskane w ten sposób końcowe stężenie kaspofunginy w fiolce wynosi 5,2 mg/ml.
4. Pobrać z fiolki objętość produktu leczniczego równą wyliczonej dawce nasycającej (krok 1). W sposób aseptyczny przenieść tę objętość (ml)^c rozpuszczonego produktu DALVOCANS do worka (lub butelki) do infuzji dożylnych, zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo roztworu Ringera do wstrzykiwań z dodatkiem mleczanu. Alternatywnie, daną objętość (ml)^c rozpuszczonego produktu DALVOCANS można dodać do zmniejszonej objętości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo roztworu Ringera do wstrzykiwań z dodatkiem mleczanu, nie przekraczając stężenia końcowego 0,5 mg/ml. Taki roztwór do infuzji należy zużyć w ciągu 48 godzin, jeśli przechowywany jest w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C lub w temperaturze pokojowej (25°C).

Przygotowanie infuzji 50 mg/m² dla dzieci i młodzieży w wieku >3 miesięcy (z użyciem fiolki 50 mg).

1. Określić rzeczywistą dobową dawkę podtrzymującą do stosowania u dzieci i młodzieży za pomocą BSA pacjenta (wyliczonego w sposób podany wyżej) i 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 pacjenta.
2. Doprowadzić temperaturę ochłodzonej fiolki produktu DALVOCANS do temperatury pokojowej.
3. W sposób aseptyczny dodać 10,5 ml wody do wstrzykiwań^a. Tak przygotowany roztwór może być przechowywany przez okres do 24 godzin w temperaturze 25°C lub niższej lub w temperaturze 5°C ± 3°C^b. Uzyskane w ten sposób końcowe stężenie kaspofunginy w fiolce wynosi 5,2 mg/ml.
4. Pobrać z fiolki objętość produktu leczniczego równą wyliczonej dobowej dawce podtrzymującej (krok 1). W sposób aseptyczny przenieść tę objętość (ml)^c

rozpuszczonego produktu DALVOCANS do worka (lub butelki) do infuzji dożylnych, zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo roztworu Ringera do wstrzykiwań z dodatkiem mleczanu. Alternatywnie, daną objętość (ml)^c rozpuszczonego produktu DALVOCANS można dodać do zmniejszonej objętości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo roztworu Ringera do wstrzykiwań z dodatkiem mleczanu, nie przekraczając stężenia końcowego 0,5 mg/ml. Taki roztwór do infuzji należy zużyć w ciągu 48 godzin, jeśli przechowywany jest w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C lub w temperaturze pokojowej (25°C).

Uwagi dotyczące przygotowania leku:

- a** Biała lub prawie biała bryłka rozpuści się całkowicie. Delikatnie wymieszać, aż do uzyskania klarownego roztworu.
- b** Obejrzeć odtworzony roztwór w celu wykrycia cząstek stałych lub zabarwienia w trakcie rozcieńczania i przed podaniem infuzji. Nie podawać, jeżeli roztwór jest mętny lub zawiera osad.
- c** Produkt DALVOCANS jest tak przygotowany, aby zapewnić pełną dawkę deklarowaną na etykiecie fiołki (50 mg) podczas pobierania z fiołki 10 ml roztworu.

DALVOCANS, 70 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

INSTRUKCJA UŻYCIA U PACJENTÓW DOROSŁYCH

Krok 1 Rekonstytucja standardowych fiolek

Aby rozpuścić proszek, fiolkę należy doprowadzić do temperatury pokojowej i w sposób aseptyczny dodać 10,5 ml wody do wstrzykiwań. Stężenia po rekonstytucji w fiolkach będą wynosić 7,2 mg/ml.

Biały lub prawie biały, spoisty, liofilizowany proszek rozpuści się całkowicie. Delikatnie wymieszać, aż do uzyskania klarownego roztworu. Roztwór po rekonstytucji należy obejrzeć w celu wykrycia cząstek stałych lub zabarwienia. Taki roztwór po rekonstytucji może być przechowywany przez okres do 24 godzin w temperaturze 25°C lub niższej, albo w temperaturze 5°C ± 3°C.

Krok 2 Dodanie rozpuszczonego produktu DALVOCANS do roztworu do infuzji dla pacjenta

Rozpuszczalnikami do przygotowania końcowego roztworu do infuzji są: roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań lub roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu. Roztwór do infuzji jest przygotowywany przez dodanie w sposób aseptyczny odpowiedniej ilości koncentratu po rekonstytucji (jak pokazano w tabeli poniżej) do worka lub butelki do infuzji o pojemności 250 ml. Gdy jest to konieczne z medycznego punktu widzenia, dawkę dobową 50 mg lub 35 mg można podać w infuzji o objętości zmniejszonej do 100 ml. Nie podawać, jeżeli roztwór jest mętny lub zawiera osad.

PRZYGOTOWANIE ROZTWORU DO INFUZJI U DOROSŁYCH

DAWKA*	Objętość produktu DALVOCANS po rekonstytucji, którą należy przenieść do worka lub butelki do infuzji dożyłnej	Standardowe przygotowanie (DALVOCANS po rekonstytucji dodany do 250 ml) stężenie końcowe	Zmniejszona objętość infuzji (DALVOCANS po rekonstytucji dodany do 100 ml) stężenie końcowe
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Nie zalecane
70 mg (z dwóch fiolek po 50 mg)**	14 ml	0,28 mg/ml	Nie zalecane
35 mg w umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby (z jednej fiołki 70 mg)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

* Do rekonstytucji każdej fiołki należy zastosować 10,5 ml płynu.

** Jeśli nie jest dostępna fiołka 70 mg, dawka 70 mg może zostać przygotowana z dwóch fiolek po 50 mg.

INSTRUKCJA UŻYCIA U DZIECI I MŁODZIEŻY

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

Przed przygotowaniem infuzji należy obliczyć pole powierzchni ciała (BSA) pacjenta stosując następujący wzór (wzór Mostellera):

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

Przygotowanie infuzji 70 mg/m² dla dzieci i młodzieży w wieku >3 miesięcy (z użyciem fiolki 70 mg).

1. Określić rzeczywistą dawkę nasycającą do stosowania u dzieci i młodzieży za pomocą BSA pacjenta (wyliczonego w sposób podany wyżej) i następującego równania:
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{dawka nasycająca}$
 Maksymalna dawka nasycająca w dniu 1. nie powinna przekraczać 70 mg, niezależnie od dawki wyliczonej dla pacjenta.
2. Zrównoważyć temperaturę ochłodzonej fiolki produktu DALVOCANS do temperatury pokojowej.
3. W sposób aseptyczny dodać 10,5 ml wody do wstrzykiwań^a. Tak przygotowany roztwór może być przechowywany przez okres do 24 godzin w temperaturze 25°C lub niższej, albo w temperaturze 5°C ± 3°C^b. Uzyskane w ten sposób końcowe stężenie kaspofunginy w fiolce wynosi 7,2 mg/ml.
4. Pobrać z fiolki objętość produktu leczniczego równą wyliczonej dawce nasycającej (krok 1). W sposób aseptyczny przenieść tę objętość (ml)^c rozpuszczonego produktu DALVOCANS do worka (lub butelki) do infuzji dożylnych, zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo roztworu Ringera do wstrzykiwań z dodatkiem mleczanu. Alternatywnie, daną objętość (ml)^c rozpuszczonego produktu DALVOCANS może dodać do zmniejszonej objętości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo roztworu Ringera do wstrzykiwań z dodatkiem mleczanu, nie przekraczając stężenia końcowego 0,5 mg/ml. Taki roztwór do infuzji należy zużyć w ciągu 48 godzin, jeśli przechowywany jest w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C lub w temperaturze pokojowej (25°C).

Przygotowanie infuzji 50 mg/m² dla dzieci i młodzieży w wieku >3 miesięcy (z użyciem fiolki 70 mg).

1. Określić rzeczywistą dobową dawkę podtrzymującą do stosowania u dzieci i młodzieży za pomocą BSA pacjenta (wyliczonego w sposób podany wyżej) i 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 pacjenta.
2. Zrównoważyć temperaturę ochłodzonej fiolki produktu DALVOCANS do temperatury pokojowej.
3. W sposób aseptyczny dodać 10,5 ml wody do wstrzykiwań^a. Tak przygotowany roztwór może być przechowywany przez okres do 24 godzin w temperaturze 25°C lub niższej, albo w temperaturze 5°C ± 3°C^b. Uzyskane w ten sposób końcowe stężenie kaspofunginy w fiolce wynosi 7,2 mg/ml.
4. Pobrać z fiolki objętość produktu leczniczego równą wyliczonej dobowej dawce podtrzymującej (krok 1). W sposób aseptyczny przenieść tę objętość (ml)^c rozpuszczonego produktu DALVOCANS do worka (lub butelki) do infuzji dożylnych, zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo roztworu Ringera do wstrzykiwań z dodatkiem mleczanu. Alternatywnie, daną objętość (ml)^c rozpuszczonego produktu DALVOCANS może zostać dodana do zmniejszonej objętości roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,9%, 0,45% lub 0,225% albo roztworu Ringera do wstrzykiwań z dodatkiem mleczanu, nie przekraczając stężenia końcowego 0,5 mg/ml. Taki roztwór do infuzji należy zużyć w ciągu 48 godzin, jeśli przechowywany jest w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C lub w temperaturze pokojowej (25°C).

Uwagi dotyczące przygotowania leku:

- a** Biała lub prawie biała bryłka rozpuści się całkowicie. Delikatnie wymieszać, aż do uzyskania klarownego roztworu.
- b** Obejrzeć odtworzony roztwór w celu wykrycia cząstek stałych lub zabarwienia w trakcie rozcieńczania i przed podaniem infuzji. Nie podawać, jeżeli roztwór jest mętny lub zawiera osad.
- c** Produkt DALVOCANS jest tak przygotowywany, aby zapewnić pełną dawkę deklarowaną na etykiecie fiolki (70 mg) podczas pobierania z fiolki 10 ml roztworu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alvogen Pharma Trading Europe EOOD
86, Bulgaria blvd.,
1680 Sofia
Bułgaria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dalvocans 50 mg: pozwolenie nr 23803
Dalvocans 70 mg: pozwolenie nr 23804

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 marca 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO