

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Caspofungin Viatrix 50 mg
prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 50 mg kaspofungínu (vo forme acetátu).
Po rekonštitúcii s 10,5 ml vody na injekciu, 1 ml koncentrátu obsahuje 5,2 mg kaspofungínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.
Pred rekonštitúciou je liek biely až takmer biely, kompaktný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Dospelí pacienti

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

Pediatrickí pacienti (vo veku 12 mesiacov až 17 rokov)

U pediatrických pacientov (vo veku 12 mesiacov až 17 rokov) má byť dávkovanie upravené podľa plochy povrchu tela pacienta (pozri „Pokyny na použitie u pediatrických pacientov“, Mostellerov vzorec). Pri všetkých indikáciách sa má v 1. deň liečby podať jednorazová nasycovacia dávka 70 mg/m² (neprekročiť skutočnú dávku 70 mg), ďalej sa potom podáva 50 mg/m² denne (neprekročiť skutočnú dávku 70 mg denne). Ak je dávka 50 mg/m² denne dobre znášaná, ale neposkytuje

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/03399-Z1B

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/03311-Z1B

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

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

Trvanie liečby

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

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

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

Údaje o bezpečnosti liečby trvajúcej dlhšie ako 4 týždne sú obmedzené. Dostupné údaje však naznačujú, že kaspofungín je pri dlhších cykloch liečby naďalej dobre znášaný (až do 162 dní u dospelých pacientov a až do 87 dní u pediatrických pacientov).

Osobitné skupiny populácie

Staršie osoby

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

U dospelých pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 až 6) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U dospelých pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) sa na základe farmakokinetických údajov odporúča dávka kaspofungínu 35 mg denne. V 1. liečby deň sa má podať úvodná 70 mg nasycovacia dávka.

U dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre viac ako 9) a u pediatrických pacientov s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie pečene nie je žiadna klinická skúsenosť (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie s induktormi metabolických enzýmov

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

Spôsob podávania

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/03399-Z1B

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/03311-Z1B

Po rekonštitúcii a zriedení sa má roztok podať formou pomalej intravenózne infúzie trvajúcej približne 1 hodinu. Rekonštituovaný roztok je číry a má sa vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc alebo zmenu zafarbenia.

Pokyny na rekonštitúciu, pozri časť 6.6.

Dostupné sú 70 mg aj 50 mg injekčné liekovky.

Kasprofungín sa má podať denne ako jednorazová infúzia.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

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

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

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

Počas používania kasprofungínu po jeho uvedení na trh sa hlásili prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN). U pacientov s alergickými kožnými reakciami v anamnéze je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/03399-Z1B

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/03311-Z1B

In vitro štúdie naznačujú, že kaspofungín nie je inhibítorom žiadneho enzýmu z cytochrómového systému P450 (CYP). V klinických štúdiách kaspofungín neindukoval metabolizmus iných látok sprostredkovaný CYP3A4. Kaspofungín nie je substrátom pre P-glykoproteín a je slabým substrátom pre enzýmy cytochrómu P450. Vo farmakologických a klinických štúdiách sa však preukázalo, že kaspofungín interaguje s inými liekmi (pozri nižšie).

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

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

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

Rifampicín spôsobil u zdravých dospelých dobrovoľníkov zvýšenie AUC kaspofungínu o 60 % a zvýšenie minimálnej koncentrácie kaspofungínu o 170 % v prvý deň súbežného podávania, ak bolo podávanie oboch liečiv zahájené súbežne. V priebehu opakovaného podávania sa minimálne hladiny kaspofungínu postupne znížili. Po dvoch týždňoch podávania mal rifampicín obmedzený vplyv na AUC, ale minimálne hladiny boli o 30 % nižšie ako u dospelých jedincov, ktorí dostávali samotný kaspofungín. Mechanizmus interakcie môže spočívať v počiatočnej inhibícii a následnej indukcii transportných proteínov. Podobný účinok možno očakávať aj pri ostatných liekoch, ktoré indukujú metabolické enzýmy. Obmedzené údaje z populačných farmakokinetických štúdií naznačujú, že súbežné používanie kaspofungínu spolu s induktormi ako efavirenz, nevirapín, rifampicín, dexametazón, fenytoín alebo karbamazepín môže vyústiť do zníženej AUC kaspofungínu. Pri súbežnom podávaní induktorov metabolických enzýmov sa má u dospelých pacientov po úvodnej 70 mg nasycovacej dávke zvážiť zvýšenie dennej dávky kaspofungínu na 70 mg (pozri časť 4.2).

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

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

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Dojčenie

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

Fertilita

V štúdiách vykonaných na samcoch a samiciach potkanov sa nepozorovali žiadne účinky kaspofungínu na fertilitu (pozri časť 5.3). K posúdeniu účinku kaspofungínu na fertilitu nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

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

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

Dospelí pacienti

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

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

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

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

<i>Trieda orgánového systému</i>	<i>Časté (≥ 1/100 až < 1/10)</i>	<i>Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)</i>	<i>Neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)</i>

<i>Trieda orgánového systému</i>	<i>Časté (≥ 1/100 až < 1/10)</i>	<i>Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)</i>	<i>Neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)</i>
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	znížená hladina hemoglobínu, znížený hematokrit, znížený počet bielych krviniek	anémia, trombocytopenia, koagulopatia, leukopénia, zvýšený počet eozinofilov, znížený počet trombocytov, zvýšený počet trombocytov, znížený počet lymfocytov, zvýšený počet bielych krviniek, znížený počet neutrofilov	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	hypokaliémia	hyperhydratácia, hypomagneziémia, anorexia, nerovnováha elektrolytov, hyperglykémia, hypokalcémia, metabolická acidóza	
<i>Psychické poruchy</i>		úzkosť, dezorientácia, insomnia	
<i>Poruchy nervového systému</i>	bolesť hlavy	závrat, porucha chuti, parestézia, somnolencia, tremor, hypestézia	
<i>Poruchy oka</i>		okulárny ikterus, rozmazané videnie, opuch viečka, zvýšené slzenie	
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>		palpitácie, tachykardia, arytmia, atriálna fibrilácia, kongestívne zlyhávanie srdca	
<i>Poruchy ciev</i>	flebitída	tromboflebitída, sčervenenie, nával tepla, hypertenzia, hypotenzia	
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	dyspnoe	nazálna kongescia, faryngolaryngeálna bolesť, tachypnoe, bronchospazmus, kašeľ, nočné paroxyzmálne dyspnoe, hypoxia, šelest, sipot	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	nauzea, hnačka, vracanie	bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, sucho v ústach, dyspepsia, žalúdočný diskomfort, abdominálna distenzia, ascites, zápcha, dysfágia, flatulencia	
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	zvýšené hodnoty pečeňových testov	cholestáza, hepatomegália,	

<i>Trieda orgánového systému</i>	<i>Časté (≥ 1/100 až < 1/10)</i>	<i>Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)</i>	<i>Neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)</i>
	(alanínaminotransferáza, aspartátaminotransferáza, alkalická fosfatáza v krvi, konjugovaný bilirubín, bilirubín v krvi)	hyperbilirubinémia, žltacka, abnormálna funkcia pečene, hepatotoxicita, porucha pečene, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy	
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	vyrážka, pruritus, erytém, hyperhidróza	multiformný erytém, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, svrbivá vyrážka, urtikária, alergická dermatitída, generalizovaný pruritus, erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, morbiliformná vyrážka, kožná lézia	toxická epidermálna nekrolýza a Stevensov-Johnsonov syndróm (pozri časť 4.4)
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	artralgia	bolesť chrbta, bolesť v končatine, bolesť kostí, svalová slabosť, myalgia	
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		renálne zlyhanie, akútne renálne zlyhanie	
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	horúčka, triaška, pruritus v mieste podania infúzie	bolesť, bolesť v mieste zavedenia katétra, únava, pocit chladu, pocit tepla, erytém v mieste podania infúzie, indurácia v mieste podania infúzie, bolesť v mieste podania infúzie, opuch v mieste podania infúzie, flebitída v mieste podania injekcie, periférny edém, citlivosť, diskomfort v oblasti hrudníka, bolesť na hrudi, opuch tváre, pocit zmeny teploty tela, indurácia, extravazácia v mieste podania infúzie, podráždenie v mieste podania infúzie, flebitída v mieste podania infúzie, vyrážka v mieste podania infúzie, urtikária v mieste podania infúzie, erytém v mieste podania injekcie, edém v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, opuch v mieste podania injekcie, nepokoj, edém	

Trieda orgánového systému	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	znížená hladina draslíka v krvi, znížená hladina albumínu v krvi	zvýšená hladina kreatinínu v krvi, prítomnosť erytrocytov v moči, zníženie celkových proteínov, prítomnosť proteínov v moči, predĺžený protrombínový čas, skrátený protrombínový čas, znížená hladina sodíka v krvi, zvýšená hladina sodíka v krvi, znížená hladina vápnika v krvi, zvýšená hladina vápnika v krvi, znížená hladina chloridov v krvi, zvýšená hladina glukózy v krvi, znížená hladina horčíka v krvi, znížená hladina fosforu v krvi, zvýšená hladina fosforu v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi, predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, znížená hladina bikarbonátov v krvi, zvýšená hladina chloridov v krvi, zvýšená hladina draslíka v krvi, zvýšený krvný tlak, znížená hladina kyseliny močovej v krvi, prítomnosť krvi v moči, nezvyčajné zvuky pri dýchaní, znížená hladina oxidu uhličitého, zvýšená hladina imunosupresívneho liečiva, zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer (international normalized ratio), valce v moči, prítomnosť bielych krviniek v moči a zvýšené pH moču	

Kasprofungín sa u 100 dospelých pacientov hodnotil aj v dávke 150 mg denne (až do 51 dní) (pozri časť 5.1). Štúdia porovnávala kasprofungín v dávke 50 mg denne (nasledujúcej po 70 mg nasycovacej dávke v 1. deň liečby) oproti dávke 150 mg denne v liečbe invazívnej kandidózy. V tejto skupine pacientov sa bezpečnosť kasprofungínu v takejto vyššej dávke ukázala vo všeobecnosti podobná ako

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/03399-Z1B

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/03311-Z1B

u pacientov, ktorí dostávali 50 mg dennú dávku kaspofungínu. Podiel pacientov so závažnou nežiaducou reakciou súvisiacou s liekom alebo nežiaducou reakciou súvisiacou s liekom, ktorá viedla k ukončeniu podávania kaspofungínu, bol medzi oboma liečebnými skupinami porovnateľný.

Pediatrická populácia

Údaje dostupné z 5 klinických štúdií ukončených u 171 pediatrických pacientov naznačujú, že celkový výskyt klinických nežiaducich účinkov (26,3 %; 95 % IS -19,9; 33,6) nie je horší ako výskyt klinických nežiaducich účinkov hlásený u dospelých liečených kaspofungínom (43,1 %; 95 % IS -40,0; 46,2). Pediatrickí pacienti majú však v porovnaní s dospelými pacientmi pravdepodobne odlišný profil nežiaducich udalostí. Najčastejšími klinickými nežiaducimi účinkami hlásenými u pediatrických pacientov liečených kaspofungínom, ktoré súviseli s liekom, boli pyrexia (11,7 %), vyrážka (4,7 %) a bolesť hlavy (2,9 %).

Hlásili sa nasledovné nežiaduce reakcie:

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

In vitro je kaspofungín účinný voči druhu *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [n = 75], *Aspergillus flavus* [n = 111], *Aspergillus niger* [n = 31], *Aspergillus nidulans* [n = 8], *Aspergillus terreus* [n = 52] a *Aspergillus candidus* [n = 3]). Kaspofungín je tiež účinný *in vitro* voči druhu *Candida* (*Candida albicans* [n = 1 032], *Candida dubliniensis* [n = 100], *Candida glabrata* [n = 151], *Candida guilliermondii* [n = 67], *Candida kefyr* [n = 62], *Candida krusei* [n = 147], *Candida lipolytica* [n = 20], *Candida lusitanae* [n = 80], *Candida parapsilosis* [n = 215], *Candida rugosa* [n = 1] a *Candida tropicalis* [n = 258]) vrátane izolátov s mutáciami v transportných mechanizmoch mnohopočetnej rezistencie a druhov so získanou alebo prirodzenou rezistenciou na flukonazol, amfotericín B a 5-flucytozín. Testovanie na citlivosť sa vykonalo v súlade s modifikáciami oboch metód Inštitútu klinických a laboratórnych štandardov (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI, predtým známy ako Národná komisia pre klinické laboratórne štandardy [National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS]), metódy M38-A2 (pre druh *Aspergillus*) a metódy M27-A3 (pre druh *Candida*).

Štandardizované techniky na testovanie citlivosti kvasiniek boli stanovené normou EUCAST. Hraničné hodnoty normy EUCAST pre kaspofungín sa doteraz nestanovili pre významnú variabilitu medzi laboratórne stanovenými rozsahmi MIC pre kaspofungín. Namiesto hraničných hodnôt sa izoláty druhu *Candida*, ktoré sú citlivé na anidulafungín, rovnako ako aj mikafungín, majú považovať za citlivé na kaspofungín. Podobne sa môžu izoláty *C. parapsilosis* intermediárne citlivé voči anidulafungínu a mikafungínu považovať za intermediárne citlivé voči kaspofungínu.

Mechanizmus rezistencie

U malého počtu pacientov sa počas liečby identifikovali izoláty druhu *Candida* so zníženou citlivosťou na kaspofungín (hodnoty MIC pre kaspofungín > 2 mg/l (4- až 30-násobné zvýšenia MIC) boli hlásené pri použití štandardizovaných techník na testovanie MIC schválených CLSI). Mechanizmom vzniku zistenej rezistencie je mutácia génov FKS a/alebo FKS2 (pre *C. glabrata*). Tieto prípady boli spojené so slabými klinickými výsledkami.

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/03399-Z1B

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/03311-Z1B

odpovede u neutropenických pacientov boli 7/14 (50 %) v skupine s kaspofungínom a 4/10 (40 %) v skupine s amfotericínom B. Tieto obmedzené údaje sú podporené výsledkami štúdie empirickej liečby.

V druhej štúdií dostávali pacienti s invazívnou kandidózou denné dávky kaspofungínu 50 mg/deň (nasledujúce po 70 mg nárazovej dávky v 1. deň) alebo kaspofungín v dávke 150 mg/deň (pozri časť 4.8). V tejto štúdií sa dávka kaspofungínu podávala počas 2 hodín (namiesto bežného podania počas 1 hodiny). Zo štúdie boli vylúčení pacienti s podozrením na kandidovú endokarditídu, meningitídu alebo osteomyelitídu. Keďže išlo o štúdiu primárnej liečby, boli z nej tiež vylúčení pacienti refraktérni na predtým podávané antimykotiká. Taktiež bol obmedzený počet neutropenických pacientov (8,0 %) zaradených do tejto štúdie. Účinnosť bola v tejto štúdií sekundárnym koncovým ukazovateľom. Do analýzy účinnosti boli zaradení pacienti, ktorí spĺňali vstupné kritériá a dostali jednu alebo viac dávok skúmanej liečby kaspofungínom. Miery priaznivej celkovej odpovede na konci liečby kaspofungínom boli v oboch liečebných skupinách podobné: 72 % (73/102) v liečebnej skupine s 50 mg kaspofungínu a 78 % (74/95) v liečebnej skupine so 150 mg kaspofungínu (rozdiel 6,3 % [95 % IS -5,9; 18,4]).

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

Empirická liečba u febrilných neutropenických dospelých pacientov: do klinickej štúdie bolo zaradených celkom 1 111 pacientov s pretrvávajúcou horúčkou a neutropéniou, ktorí boli liečení buď kaspofungínom v dávke 50 mg raz denne po 70 mg nasycovacej dávke alebo lipozomálnym amfotericínom B v dávke 3,0 mg/kg/deň. Vhodní pacienti dostávali chemoterapiu pre malignitu alebo podstúpili transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek a mali neutropéniu (< 500 buniek/mm³ počas 96 hodín) a horúčku (> 38,0 °C) nereagujúcu na ≥ 96-hodinovú parenterálnu antibakteriálnu liečbu. Pacienti mali byť liečení do 72 hodín po úprave neutropénie, maximálne po dobu 28 dní. Pacienti, ktorí mali preukázanú mykotickú infekciu, však mohli byť liečení dlhšie. Ak bol liek dobre znášaný, ale po 5 dňoch liečby horúčka u pacienta pretrvávala a klinický stav sa zhoršil, dávkovanie skúšaného lieku sa mohlo zvýšiť na 70 mg/deň kaspofungínu (13,3 % liečených pacientov) alebo na 5,0 mg/kg/deň lipozomálneho amfotericínu B (14,3 % liečených pacientov). Do primárnej modifikovanej analýzy účinnosti celkovej priaznivej odpovede u všetkých pacientov zaradených do štúdie (modified intention-to-treat, MITT) bolo zaradených 1 095 pacientov; kaspofungín (33,9 %) bol rovnako účinný ako lipozomálny amfotericín B (33,7 %) [% rozdiel 0,2 (95,2 % IS -5,6; 6,0)]. Celková priaznivá odpoveď vyžadovala splnenie každého z 5 kritérií: (1) úspešná liečba akékoľvek základnej mykotickej infekcie (kaspofungín 51,9 % [14/27], lipozomálny amfotericín B 25,9 %

[7/27]), (2) žiadne nové mykotické infekcie s náhlym rozvojom (breakthrough) infekcie počas podávania skúšaného lieku alebo do 7 dní po ukončení liečby (kaspofungín 94,8 % [527/556], lipozomálny amfotericín B 95,5 % [515/539]), (3) prežívanie po dobu 7 dní po ukončení skúšanej liečby (kaspofungín 92,6 % [515/556], lipozomálny amfotericín B 89,2 % [481/539]), (4) žiadne ukončenie užívania skúšaného lieku pre toxicitu spojenú s liekom alebo pre nedostatočnú účinnosť (kaspofungín 89,7 % [499/556], lipozomálny amfotericín B 85,5 % [461/539]) a (5) ústup horúčky počas obdobia neutropénie (kaspofungín 41,2 % [229/556], lipozomálny amfotericín B 41,4 % [223/539]). Miery odpovede na kaspofungín a lipozomálny amfotericín B boli pri základných infekciách zapríčinených druhom *Aspergillus* 41,7 % (5/12) a 8,3 % (1/12), v uvedenom poradí a pri infekciách zapríčinených druhom *Candida* 66,7 % (8/12) a 41,7 % (5/12), v uvedenom poradí. U pacientov v skupine s kaspofungínom došlo k novému náhlemu rozvoju infekcií zapríčinených nasledovnými menej častými kvasinkami a plesňami: druh *Trichosporon* (1), druh *Fusarium* (1), druh *Mucor* (1) a druh *Rhizopus* (1).

Pediatrická populácia

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

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

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/03399-Z1B

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/03311-Z1B

dochádza k eliminácii bez vytvorenia distribučnej rovnováhy a v súčasnosti nie je možné získať presný odhad distribučného objemu kaspofungínu.

Biotransformácia

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

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

Eliminácia

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

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

Kaspofungín má stredne nelineárnu farmakokinetiku, so zvýšenou kumuláciou pri zvyšovaní dávky a závislosť od dávky pri čase potrebnom na dosiahnutie rovnovážneho stavu pri podávaní opakovaných dávok.

Osobitné skupiny populácie

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

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

Porucha funkcie pečene: u dospelých pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene je hodnota AUC zvýšená asi o 20 % a 75 %, v uvedenom poradí. K dispozícii nie sú žiadne klinické skúsenosti u dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a u pediatrických pacientov s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie pečene. V štúdiu s opakovanými dávkami sa preukázalo, že zníženie dennej dávky na 35 mg zabezpečilo u dospelých pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene hodnotu AUC podobnú tej, ktorá sa dosiahla u dospelých jedincov s normálnou funkciou pečene, ktorí dostávali štandardný dávkovací režim (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek: v klinickej štúdiu s jednorazovou dávkou 70 mg bola farmakokinetika kaspofungínu podobná u dospelých dobrovoľníkov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 50 až 80 ml/min) a kontrolnej skupiny jedincov. Stredne závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu 31 až 49 ml/min), pokročilá porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu 5 až 30 ml/min) a terminálne štádium poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 10 ml/min a závislé od dialýzy) mierne zvýšilo plazmatické koncentrácie kaspofungínu po podaní jednorazovej dávky (rozsah od 30 % do 49 % pre AUC). U dospelých pacientov s invazívnou kandidózou, ezofágovou

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/03399-Z1B

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/03311-Z1B

kandidózou alebo invazívnou aspergilózou, ktorí dostávali opakované denné dávky kaspofungínu 50 mg, však nemala mierna až pokročilá porucha funkcie obličiek významný vplyv na koncentrácie kaspofungínu. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Kaspofungín nie je dialyzovateľný, preto po hemodialýze nie sú potrebné doplňujúce dávky.

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

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní u potkanov a opíc pri použití intravenózných dávok až do 7 – 8 mg/kg preukázali reakcie v mieste podania injekcie u potkanov a opíc, prejavy uvoľnenia histamínu u potkanov a dôkaz nežiaducich účinkov na pečeň u opíc. Štúdie vývojovej toxicity u potkanov preukázali, že kaspofungín v dávkach 5 mg/kg spôsobil zníženie hmotnosti plodu a zvýšenie incidencie neúplnej osifikácie stavcov, sterna a kostí lebky, pričom tieto dávky boli spojené s nežiaducimi účinkami u matky, ako sú prejavy uvoľnenia histamínu u gravidných potkanov.

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/03399-Z1B

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/03311-Z1B

Zaznamenala sa tiež zvýšená incidencia krčných rebier. In vitro testy kaspofungínu na možnú genotoxicitu boli negatívne, rovnako ako aj *in vivo* chromozómový test kostnej drene myší. Na stanovenie karcinogénneho potenciálu sa nevykonali žiadne dlhodobé testy na zvieratách. V štúdiách vykonaných na samcoch a samiciach potkanov sa pri dávkach až do 5 mg/kg/deň nevyskytli žiadne účinky kaspofungínu na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza

manitol

kyselina chlorovodíková, koncentrovaná (na úpravu pH)

hydroxid sodný (na úpravu pH)

oxid uhličitý (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Nemiešajte s rozpúšťadlami obsahujúcimi glukózu, pretože Caspofungin Viatrix nie je stabilný v rozpúšťadlách obsahujúcich glukózu. Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Rekonštituovaný koncentrát: chemická a fyzikálna stabilita počas používania sa preukázala počas 24 hodín pri teplote 25 °C alebo nižšej, keď rekonštitúcia prebehla s vodou na injekciu.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď, pokiaľ metóda otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nevytlúči riziko mikrobiálnej kontaminácie.

Riedený infúzny roztok pre pacienta: chemická a fyzikálna stabilita počas používania riedeného infúzneho roztoku pre pacienta sa preukázala počas 48 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C a 24 hodín pri teplote 25 °C alebo nižšej, keď sa riedil s infúznym roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) alebo 2,25 mg/ml (0,225 %) alebo Ringerovým roztokom s laktátom.

Caspofungin Viatrix 50 mg neobsahuje žiadne konzervačné látky.

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml injekčná liekovka zo skla typu I s brómbutylou zátka a hliníkovým tesnením s červeným plastovým vyklápacím uzáverom.

Dodáva sa v baleniach po 1, 8 alebo 10 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rekonštitúcia lieku Caspofungin Viatris

Caspofungin Viatris je číry a bezfarebný roztok bez akýchkoľvek častíc.

Infúzny roztok vizuálne skontrolujte na prítomnosť častíc alebo zmenu zafarbenia.

Informácie o čase použiteľnosti po rekonštitúcii a riedení z hľadiska chemickej a fyzikálnej stability si pozrite v časti 6.3.

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

POKYNY NA POUŽITIE U DOSPELÝCH PACIENTOV

Krok 1. Rekonštitúcia obsahu bežných injekčných liekoviek

Na rekonštitúciu prášku má injekčná liekovka dosiahnuť izbovú teplotu a potom za aseptických podmienok pridajte 10,5 ml vody na injekciu. Koncentrácia rekonštituovaného obsahu injekčnej liekovky bude 5,2 mg/ml.

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

Krok 2. Pridanie rekonštituovaného lieku Caspofungin Viatris do infúzneho roztoku pacienta

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

PRÍPRAVA INFÚZNEHO ROZTOKU PRE DOSPELÝCH

DÁVKA*	Objem rekonštituovaného lieku Caspofungin Viatris, ktorý sa preniesie do infúzneho vaku alebo fľaše	Štandardná príprava (rekonštituovaný Caspofungin Viatris pridaný do 250 ml) výsledná koncentrácia	Redukovaný objem infúzie (rekonštituovaný Caspofungin Viatris pridaný do 100 ml) výsledná koncentrácia
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg pri redukovanom objeme	10 ml	-	0,47 mg/ml

35 mg pri stredne závažnej poruche funkcie pečene (z jednej 50 mg injekčnej liekovky)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg pri stredne závažnej poruche funkcie pečene (z jednej 50 mg injekčnej liekovky) pri redukovanom objeme)	7 ml	-	0,34 mg/ml

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

POKYNY NA POUŽITIE U PEDIATRICKÝCH PACIENTOV

Výpočet plochy povrchu tela (BSA – body surface area) pri pediatrickom dávkovaní

Pred prípravou infúzie vypočítajte podľa nasledovného vzorca (Mostellerov vzorec) plochu povrchu tela pacienta.

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

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

1. Stanovte skutočnú nasycovaciu dávku pre pediatrického pacienta podľa pacientovho BSA (podľa výpočtu vyššie) a nasledovného vzorca:
 $BSA(m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{nasycovacia dávka}$
 Maximálna nasycovacia dávka v 1. deň nesmie prekročiť 70 mg bez ohľadu na pacientovu vypočítanú dávku.
2. Vychladenú injekčnú liekovku lieku Caspofungin Viatrix nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.
3. Asepticky pridajte 10,5 ml vody na injekciu^a. Tento rekonštituovaný roztok sa môže uchovávať do 24 hodín pri teplote neprevyšujúcej 25 °C^b. Takto sa dosiahne výsledná koncentrácia kaspofungínu v injekčnej liekovke 7,2 mg/ml.
4. Z injekčnej liekovky odoberte objem lieku zodpovedajúci vypočítanej nasycovacej dávke (krok 1). Tento objem (ml)^c rekonštituovaného lieku Caspofungin Viatrix asepticky preneste do intravenózneho vaku (alebo fľaše) obsahujúceho 250 ml roztoku chloridu sodného na injekciu s koncentráciou 0,9 %, 0,45 % alebo 0,225 % alebo Ringerovho roztoku s laktátom na injekciu. Prípadne objem (ml)^c rekonštituovaného lieku Caspofungin Viatrix preneste do menšieho objemu roztoku chloridu sodného na injekciu s koncentráciou 0,9 %, 0,45 % alebo 0,225 % alebo Ringerovho roztoku s laktátom na injekciu, neprekročte pritom výslednú koncentráciu 0,5 mg/ml. Tento infúzny roztok sa musí použiť do 24 hodín, ak sa uchováva pri teplote neprevyšujúcej 25 °C alebo do 48 hodín, ak sa uchováva v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C (pozri časť 6.3).

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

1. Stanovte skutočnú dennú udržiavaciu dávku pre pediatrického pacienta podľa pacientovho BSA (podľa výpočtu vyššie) a nasledovného vzorca:

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/03399-Z1B

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/03311-Z1B

$BSA(m^2) \times 50 \text{ mg}/m^2 = \text{denná udržiavacia dávka}$

Maximálna denná udržiavacia dávka nesmie prekročiť 70 mg bez ohľadu na pacientovu vypočítanú dávku.

2. Vychladenú injekčnú liekovku lieku Caspofungin Viatrix nechajte dosiahnuť izbovú teplotu. Asepticky pridajte 10,5 ml vody na injekciu^a. Tento rekonštituovaný roztok sa môže uchovávať do 24 hodín pri teplote neprevyšujúcej 25 °C^b. Takto sa dosiahne výsledná koncentrácia kaspofungínu v injekčnej liekovke 5,2 mg/ml.
3. Z injekčnej liekovky odoberte objem lieku zodpovedajúci vypočítanej dennej udržiavacej dávke (krok 1). Tento objem (ml)^c rekonštituovaného lieku Caspofungin Viatrix asepticky preneste do intravenózneho vaku (alebo fľaše) obsahujúceho 250 ml roztoku chloridu sodného na injekciu s koncentráciou 0,9 %, 0,45 % alebo 0,225 % alebo Ringerovho roztoku s laktátom na injekciu. Prípadne objem (ml)^c rekonštituovaného lieku Caspofungin Viatrix preneste do menšieho objemu roztoku chloridu sodného na injekciu s koncentráciou 0,9 %, 0,45 % alebo 0,225 % alebo Ringerovho roztoku s laktátom na injekciu, neprekročte pritom výslednú koncentráciu 0,5 mg/ml. Tento infúzny roztok sa musí použiť do 24 hodín, ak sa uchováva pri teplote neprevyšujúcej 25 °C alebo do 48 hodín, ak sa uchováva v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C (pozri časť 6.3).

Poznámky k príprave:

^a Biely až takmer biely koláč sa úplne rozpustí. Miešajte jemne, až kým získate číry roztok.

^b Vizúálne skontrolujte rekonštituovaný roztok na prítomnosť častíc alebo zmenu zafarbenia počas rekonštitúcie a pred podaním infúzie. Nepoužívajte, ak je roztok zakalený alebo sa vyzrážal.

^c Caspofungin Viatrix je vyrobený tak, aby po odobratí 10 ml z injekčnej liekovky poskytoval celú dávku vyznačenú na štítku injekčnej liekovky (50 mg).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublín 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

26/0268/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. septembra 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. marca 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2023