

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kaspofungin Sandoz 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Kaspofungin Sandoz 70 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Kaspofungin Sandoz 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje: Ena viala vsebuje 50 mg kaspofungina (v obliki acetata). Po rekonstituciji ene viala je koncentracija 5,2 mg/ml.

Kaspofungin Sandoz 70 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje: Ena viala vsebuje 70 mg kaspofungina (v obliki acetata). Po rekonstituciji ene viala je koncentracija 7,2 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Prašek je bel do skoraj bel.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

- Zdravljenje invazivne kandidiaze pri odraslih ali pediatričnih bolnikih.
- Zdravljenje invazivne aspergiloze pri odraslih ali pediatričnih bolnikih, ki so neodzivni na zdravljenje z amfotericinom B, lipidnimi pripravki amfotericina B in/ali itraconazolom ali teh zdravil ne prenašajo. Neodzivnost pomeni, da po najmanj 7 dneh prejemanja terapevtskih odmerkov učinkovitega protiglivičnega zdravila okužba še vedno napreduje ali se stanje ne izboljša.
- Empirično zdravljenje domnevnih glivičnih okužb (npr. s *Candido* ali *Aspergillusom*) pri odraslih ali pediatričnih bolnikih s febrilno nevtropenijo.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Kaspofungin Sandoz mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju invazivnih glivičnih okužb.

Odmerjanje

Odrasli bolniki

Prvi dan je potreben en uvajalni odmerek 70 mg, ki mu nato sledijo odmerki 50 mg dnevno. Pri bolnikih, težjih od 80 kg, po začetnem uvajalnem odmerku 70 mg priporočamo kaspofungin v odmerku 70 mg dnevno (glejte poglavje 5.2). Odmerjanja ni potrebno prilagajati glede na spol ali raso (glejte poglavje 5.2).

Pediatrični bolniki (stari od 12 mesecev do 17 let)

Pri pediatričnih bolnikih (starih od 12 mesecev do 17 let) je treba odmerjanje določiti glede na bolnikovo telesno površino (glejte Navodila za uporabo pri pediatričnih bolnikih, Mostellerjeva¹ formula). Za vse indikacije je treba prvi dan uporabiti en uvaljni odmerek 70 mg/m² (vendar absolutni odmerek ne sme preseči 70 mg), čemur sledi uporaba 50 mg/m² dnevno (pri čemer absolutni odmerek ne sme preseči 70 mg na dan). Če bolnik dnevni odmerek 50 mg/m² dobro prenaša, vendar ta odmerek ne prinese ustreznega kliničnega odziva, je mogoče dnevni odmerek povečati na 70 mg/m² na dan (pri čemer absolutni dnevni odmerek ne sme preseči 70 mg).

Varnost in učinkovitost kaspofungina nista bili dovolj raziskani v kliničnih preskušanjih, ki bi vključevala novorojenčke in dojenčke, mlajše od 12 mesecev. Pri zdravljenju bolnikov iz te starostne skupine je potrebna previdnost. Omejena količina podatkov nakazuje, da pride pri novorojenčkih in dojenčkih (starih manj kot 3 mesece) v poštev zdravljenje s kaspofunginom v odmerku 25 mg/m² na dan, pri majhnih otrocih (starih od 3 do 11 mesecev) pa v odmerku 50 mg/m² na dan (glejte poglavje 5.2).

Trajanje zdravljenja

Trajanje empiričnega zdravljenja mora temeljiti na kliničnem odzivu bolnika. Zdravljenje se mora nadaljevati še 72 ur po tem, ko nevtropenija izgine (absolutno število nevtrofilcev ≥ 500). Bolnike s potrjeno glivično okužbo je treba zdraviti najmanj 14 dni, zdravljenje pa se mora nadaljevati vsaj še 7 dni po tem, ko nevtropenija in klinični simptomi izginejo.

Trajanje zdravljenja invazivne kandidiaze mora temeljiti na bolnikovem kliničnem in mikrobiološkem odzivu. Ko se znaki in simptomi invazivne kandidiaze izboljšajo in so kulture negativne, lahko razmislite o prehodu na peroralno antimikotično zdravljenje. Na splošno je treba antimikotično zdravljenje nadaljevati vsaj še 14 dni po zadnji pozitivni kulturi.

Trajanje zdravljenja invazivne aspergiloze določimo za vsak primer posebej. Temelji naj na resnosti bolnikove osnovne bolezni, okrevanju od imunosupresije in kliničnem odzivu. Na splošno naj zdravljenje traja vsaj še 7 dni po prenehanju simptomov.

Podatkov o varnosti zdravljenja, daljšega od 4 tednov, je malo. Vendar pa razpoložljivi podatki kažejo, da bolniki kaspofungin dobro prenašajo tudi pri dolgotrajnejši terapiji (do 162 dni pri odraslih bolnikih in do 87 dni pri pediatričnih bolnikih).

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) se je površina pod krivuljo (AUC) povečala za približno 30 %. Vendar pa sistematična prilagoditev odmerka ni potrebna. Izkušenj z zdravljenjem bolnikov, starih 65 let ali več, je malo (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka glede na ledvično okvaro ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

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

Okvara jeter

Pri odraslih bolnikih z blago jetrno okvaro (stopnja Child-Pugh 5 do 6 točk) prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri odraslih bolnikih z zmerno jetrno okvaro (stopnja Child-Pugh 7 do 9 točk) glede na farmakokinetične podatke priporočamo kaspofungin v odmerku 35 mg dnevno. Prvi dan je treba dati začetni 70 mg uvajalni odmerek. Kliničnih izkušenj pri odraslih bolnikih s hudo jetrno okvaro (stopnja Child-Pugh nad 9 točk) in pri pediatričnih bolnikih s katero koli stopnjo jetrne okvare ni (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba z induktorji presnovnih encimov

Malo podatkov nakazuje, da je treba pri odraslih bolnikih v primeru sočasne uporabe kaspofungina z določenimi induktorji presnovnih encimov razmisliti o povečanju dnevnega odmerka kaspofungina na 70 mg (po 70-mg uvajalnem odmerku) (glejte poglavje 4.5). Če se kaspofungin uporablja pri pediatričnih bolnikih (starih od 12 mesecev do 17 let) sočasno s temi induktorji presnovnih encimov (glejte poglavje 4.5), je treba razmisliti o uporabi kaspofungina v odmerku 70 mg/m² na dan (pri čemer pa absolutni dnevni odmerek ne sme preseči 70 mg).

Način uporabe

Po rekonstituciji in redčenju je treba raztopino aplicirati v počasni, približno enourni intravenski infuziji. Za navodila glede rekonstitucije glejte poglavje 6.6.

Na voljo so tako 70 mg kot 50 mg viala.

Kaspofungin Sandoz se daje v obliki infuzije enkrat na dan.

4.3. Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med uporabo kaspofungina so poročali o anafilaksiji. Če se le-ta pojavi, je treba kaspofungin ukiniti in uporabiti ustrezno zdravljenje. Poročali so o verjetno histaminsko posredovanih neželenih učinkih, ki so vključevali izpuščaj, otekanje obraza, angioedem, pruritus, občutek toplote ali bronhospazem in, ki lahko zahtevajo ukinitve kaspofungina in/ali ustrezno zdravljenje.

Nekaj podatkov kaže, da kaspofungin ne deluje proti manj običajnim glivam, ki niso iz vrst *Candida* ali *Aspergillus*. Učinkovitost kaspofungina proti tem glivnim patogenom ni bila ugotovljena.

Sočasno zdravljenje s kaspofunginom in ciklosporinom so preučevali tako pri zdravih odraslih prostovoljcih kot pri odraslih bolnikih. Pri nekaterih zdravih odraslih prostovoljcih, ki so sočasno dobili dva odmerka ciklosporina 3 mg/kg ter kaspofungin, je prišlo do prehodnega povečanja alanin transaminaze (ALT) in aspartat transaminaze (AST), ki je bilo manjše ali enako 3-kratni zgornji meji normalne vrednosti in ki se je normaliziralo po prekinitvi zdravljenja. V retrospektivni študiji pri 40 bolnikih, ki so po prihodu zdravila na trg prejeli kaspofungin in ciklosporin od 1 do 290 dni (povprečno 17,5 dni), niso opazili resnih neželenih učinkov na jetra. Ti podatki kažejo, da se kaspofungin lahko uporablja pri bolnikih, ki prejema ciklosporin, če pričakovana korist odtehta morebitno tveganje. Pri sočasni uporabi kaspofungina in ciklosporina je treba razmisliti o skrbnem spremljanju vrednosti jetrnih encimov.

Pri odraslih bolnikih z blago jetrno okvaro se je AUC povečala za približno 20 %, pri odraslih bolnikih z zmerno jetrno okvaro pa za približno 75 %. Odraslim bolnikom z zmerno jetrno okvaro je priporočljivo dnevni odmerek zmanjšati na 35 mg. Kliničnih izkušenj pri odraslih bolnikih s hudo jetrno okvaro in pri pediatričnih bolnikih s katero koli stopnjo jetrne okvare ni na voljo. Pričakovati je večjo izpostavitve kot pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro, zato je treba pri njih kaspofungin uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri zdravih prostovoljcih in pri odraslih ter pediatričnih bolnikih, zdravljenih s kaspofunginom, so opazili nenormalne laboratorijske vrednosti izvidov jetrnih testov. Pri nekaterih odraslih in pediatričnih bolnikih z resnimi že obstoječimi boleznimi, ki so sočasno s kaspofunginom prejemali več zdravil, so poročali o primerih klinično pomembne motnje delovanja jeter, hepatitisa in odpovedi jeter. Vzročna povezava s kaspofunginom ni bila ugotovljena. Bolnike, pri katerih so se med zdravljenjem s kaspofunginom pojavili nenormalni izvidi jetrnih testov, je treba spremljati glede znakov poslabšanja delovanja jeter in pri njih ponovno oceniti razmerje med tveganjem in koristjo nadaljevanja zdravljenja s kaspofunginom.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije *in vitro* kažejo, da kaspofungin ne zavira nobenega od encimov sistema citokrom P450 (CYP). V kliničnih študijah kaspofungin ni induciral presnove drugih snovi z encimom CYP3A4. Kaspofungin ni substrat za P-glikoprotein in je šibek substrat za encime sistema citokrom P450. Vendar pa so se v farmakoloških in kliničnih študijah pokazale interakcije kaspofungina z drugimi zdravili (glejte spodaj v nadaljevanju).

V dveh kliničnih študijah pri zdravih odraslih preiskovancih je ciklosporin A (en odmerek 4 mg/kg ali dva odmerka 3 mg/kg v 12-urnem razmiku) povečal AUC kaspofungina za približno 35 %. To povečanje AUC je verjetno posledica manjšega privzema kaspofungina v jetra. Kaspofungin ni povečal plazemskih koncentracij ciklosporina. Pri sočasnem dajanju kaspofungina in ciklosporina je prišlo do prehodnega zvišanja vrednosti jetrne ALT in AST, ki je bilo manjše ali enako trikratni zgornji meji normalne vrednosti in ki se je po ukinitvi zdravil normaliziralo. V retrospektivni študiji pri 40 bolnikih, ki so se po prihodu zdravila na trg zdravili s kaspofunginom in ciklosporinom od 1 do 290 dni (povprečno 17,5 dni), niso zabeležili resnih neželenih učinkov na jetra (glejte poglavje 4.4). Pri sočasni uporabi teh dveh zdravil je treba razmisliti o skrbnem spremljanju vrednosti jetrnih encimov.

Kaspofungin je pri zdravih odraslih prostovoljcih zmanjšal najnižjo koncentracijo takrolimusa za 26 %. Pri bolnikih, ki prejemajo obe zdravili, sta nujno potrebna običajno spremljanje koncentracije takrolimusa v krvi in ustrezna prilagoditev odmerkov takrolimusa.

Klinične študije pri zdravih odraslih prostovoljcih kažejo, da itrakonazol, amfotericin B, mikofenolat, nelfinavir in takrolimus farmakokinetike kaspofungina ne spremenijo v klinično pomembni meri. Kaspofungin ni vplival na farmakokinetiko amfotericina B, itrakonazola, rifampicina ali mofetilmikofenolata. Čeprav je podatkov o varnosti malo, kaže, da med sočasno uporabo kaspofungina z amfotericinom B, itrakonazolom, nelfinavirjem ali mofetilmikofenolatom niso potrebni posebni previdnostni ukrepi.

Rifampicin je pri zdravih odraslih prostovoljcih prvi dan sočasnega zdravljenja s kaspofunginom povzročil 60 % povečanje AUC kaspofungina in 170 % zvečanje najnižje koncentracije kaspofungina, če je bilo zdravljenje z obema zdraviloma uvedeno hkrati. Najnižje ravni kaspofungina so se po ponavljajočih odmerkih postopoma zmanjšale. Po dveh tednih zdravljenja je imel rifampicin omejen učinek na AUC, najnižje koncentracije pa so bile 30 % manjše kot pri odraslih preiskovancih, ki so prejemali samo kaspofungin. Mehanizem interakcije bi morda lahko bila začetna inhibicija in kasnejša

indukcija transportnih beljakovin. Podoben učinek bi lahko pričakovali pri drugih zdravilih, ki inducirajo presnovne encime. Omejena količina podatkov iz populacijskih farmakokinetičnih študij kaže, da lahko sočasna uporaba kaspofungina z induktorji efavirenzom, nevirapinom, rifampicinom, deksametazonom, fenitoinom ali karbamazepinom povzroči zmanjšanje AUC kaspofungina. Pri sočasnem zdravljenju z induktorji presnovnih encimov je potrebno pri odraslih bolnikih razmisliti o povečanju dnevnega odmerka kaspofungina na 70 mg, po 70 mg uvajalnem odmerku (glejte poglavje 4.2).

Vse zgoraj opisane študije interakcij med učinkovinami pri odraslih so bile izvedene z odmerkom po 50 mg ali 70 mg kaspofungina na dan. Interakcij med večjimi odmerki kaspofungina in drugimi zdravili uradno niso raziskovali.

Rezultati regresijske analize farmakokinetičnih podatkov pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko sočasna uporaba deksametazona in kaspofungina klinično pomembno zmanjša najnižjo koncentracijo kaspofungina. To lahko kaže, da induktorji pri pediatričnih bolnikih povzročijo podobno zmanjšanje, kot je bilo ugotovljeno pri odraslih. Če se kaspofungin uporablja pri pediatričnih bolnikih (starih od 12 mesecev do 17 let) sočasno z induktorji očistka zdravila, kakršni so rifampicin, efavirenz, nevirapin, fenitoin, deksametazon ali karbamazepin, je treba razmisliti o uporabi kaspofungina v odmerku 70 mg/m² na dan (pri čemer pa absolutni dnevni odmerek ne sme preseči 70 mg).

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi kaspofungina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Kaspofungina se v nosečnosti ne sme uporabljati, razen če to ni nujno potrebno. Študije na živalih so pokazale toksični vpliv na razvoj (glejte poglavje 5.3). V študijah na živalih je kaspofungin prehajal skozi posteljico.

Dojenje

Ni znano, ali se kaspofungin izloča v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje kaspofungina v mleko. Ženske, ki prejemajo kaspofungin, ne smejo dojiti.

Plodnost

V študijah, izvedenih na samcih in samicah podgan, kaspofungin ni imel učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3). Za kaspofungin ni na voljo nobenih kliničnih podatkov, da bi lahko ocenili njegov vpliv na plodnost.

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8. Neželeni učinki

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah (anafilaksiji in verjetno histaminsko posredovanih neželenih učinkih) (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z invazivno aspergilozo so poročali tudi o pljučnem edemu, sindromu dihalne stiske pri odraslih (ARDS = *adult respiratory distress syndrome*) in rentgensko vidnih infiltratih.

Odrasli bolniki

V kliničnih študijah je 1.865 odraslih oseb prejelo enkratne ali večkratne odmerke kaspofungina: 564 bolnikov s febrilno nevtropenijo (študija empiričnega zdravljenja), 382 bolnikov z invazivno kandidiazo, 228 bolnikov z invazivno aspergilozo, 297 bolnikov z lokaliziranimi okužbami s *Candido* in 394 oseb vključenih v študije I. faze. Bolniki v študiji empiričnega zdravljenja so prejeli kemoterapijo zaradi malignoma ali so prestali presaditev hematopoetskih matičnih celic (vključno z 39 alogenskimi presaditvami). V študijah pri bolnikih s potrjenimi okužbami s *Candido* je imela večina bolnikov z invazivnimi okužbami s *Candido* resne osnovne bolezni (npr. hematološke ali druge malignosti, nedavni večji kirurški poseg, HIV), zaradi katerih so morali sočasno prejemati več zdravil. Bolniki v neprimerjalni študiji *Aspergillus* so pogosto imeli resna predisponirajoča zdravstvena stanja (npr. presaditev kostnega mozga ali perifernih matičnih celic, hematološke malignosti, solidne tumorje ali presajene organe), zaradi katerih so morali sočasno dobivati več zdravil.

Flebitis je bil pogost neželeni učinek na mestu vboda pri vseh populacijah bolnikov. Druge lokalne reakcije so vključevale eritem, bolečino/občutljivost, srbenje, izcedek in pekoč občutek.

Klinične in laboratorijske nepravilnosti, o katerih so poročali, so bile pri vseh odraslih, zdravljenih s kaspofunginom (skupno 1.780), ponavadi blage in so le redko vodile v prekinitve zdravljenja.

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih:

[Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)]

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Pogosti: znižanje hemoglobina, znižanje hematokrita, zmanjšano število levkocitov

Občasni: anemija, trombocitopenija, motnje strjevanja krvi, levkopenija, povečano število eozinofilcev, zmanjšano število trombocitov, povečano število trombocitov, zmanjšano število limfocitov, povečano število levkocitov, zmanjšano število nevtrofilcev

Presnovne in prehranske motnje:

Pogosti: hipokaliemija

Občasni: zadrževanje tekočine, hipomagneziemija, anoreksija, motnje ravnotežja elektrolitov, hiperglikemija, hipokalcemija, metabolična acidoza

Psihiatrične motnje:

Občasni: anksioznost, zmedenost, nespečnost

Bolezni živčevja:

Pogosti: glavobol

Občasni: omotica, disgevizija, parestezija, zaspanost, tremor, hipestezija

Očesne bolezni:

Občasni: očesni ikterus, zamegljen vid, edem očesne veke, povečano solzenje

Srčne bolezni:

Občasni: palpitacije, tahikardija, aritmija, atrijska fibrilacija, kongestivno srčno popuščanje

Žilne bolezni:

Pogosti: flebitis

Občasni: tromboflebitis, zardevanje, naval vročine, hipertenzija, hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Pogosti: dispneja

Občasni: kongestija nosne sluznice, faringolaringealna bolečina, tahipneja, bronhospazem, kašelj, paroksizmalna nočna dispneja, hipoksija, inspiratorni poki, piskanje

Bolezni prebavil:

Pogosti: navzea, driska, bruhanje

Občasni: bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta, dispepsija, nelagodni občutek v želodcu, napihnjenost trebuha, ascites, zaprtje, disfagija, vetrovi

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Pogosti: zvišanje jetrnih vrednosti (alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, alkalne fosfataze v krvi, konjugiranega bilirubina, bilirubina v krvi)

Občasni: holestaza, hepatomegalija, hiperbilirubinemija, zlatenica, nenormalno delovanje jeter, hepatotoksičnost, jetrno obolenje, zvišanje vrednosti gama-glutamiltransferaze

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: izpuščaj, srbenje, eritem, hiperhidroza

Občasni: multiformni eritem, makularni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, srbeč izpuščaj, urtikarija, alergijski dermatitis, generalizirano srbenje, eritematozni izpuščaj, generalizirani izpuščaj, morbiliformni (ošpicam podoben) izpuščaj, kožne lezije

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Pogosti: artralgija

Občasni: bolečina v hrbtu, bolečina v okončinah, bolečina v kosteh, šibkost mišic, mialgija

Bolezni sečil:

Občasni: odpoved ledvic, akutna odpoved ledvic

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: zvišana telesna temperatura, mrzlica, srbenje na mestu infundiranja

Občasni: bolečina, bolečina na mestu vstavljenega katetra, utrujenost, občutek mraza, občutek vročine, eritem na mestu infundiranja, induracija na mestu infundiranja, bolečina na mestu infundiranja, otekanje na mestu infundiranja, flebitis na mestu injiciranja, periferni edem, občutljivost, nelagodje v prsih, bolečina v prsih, edem obraza, občutek spremembe telesne temperature, induracija, ekstravazacija na mestu infundiranja, razdraženost na mestu infundiranja, flebitis na mestu infundiranja, izpuščaj na mestu infundiranja, urtikarija na mestu infundiranja, eritem na mestu injiciranja, edem na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, otekanje na mestu injiciranja, splošno slabo počutje, edem

Preiskave:

Pogosti: znižanje ravni kalija v krvi, znižanje ravni albumina v krvi

Občasni: zvišanje kreatinina v krvi, prisotnost eritrocitov v urinu, zmanjšanje celokupnih beljakovin, prisotnost beljakovin v urinu, podaljšan protrombinski čas, skrajšan protrombinski čas, znižanje koncentracije natrija v krvi, zvišanje koncentracije natrija v krvi, znižanje koncentracije kalcija v krvi, zvišanje koncentracije kalcija v krvi, znižanje koncentracije klorida v krvi, zvišane vrednosti glukoze v krvi, znižanje koncentracije magnezija v krvi, znižanje koncentracije fosforja v krvi, zvišanje koncentracije fosforja v krvi, zvišanje vrednosti sečnine v krvi, podaljšani aktivirani parcialni tromboplastinski čas, znižanje koncentracije bikarbonata v krvi, zvišanje koncentracije klorida v krvi, zvišanje koncentracije kalija v krvi, zvišanje krvnega tlaka, znižanje koncentracije sečne kisline v krvi, prisotnost krvi v urinu, nenormalni zvoki pri dihanju, znižanje ogljikovega dioksida, zvišanje vrednosti imunospresivov, povišano internacionalno normalizirano razmerje, cilindri v urinu, prisotnost levkocitov v urinu, zvišan pH urina.

Ovrednotili so tudi odmerke po 150 mg kaspofungina na dan (v času do 51 dni) pri 100 odraslih bolnikih (glejte poglavje 5.1). V študiji so primerjali odmerka 50 mg kaspofungina na dan (po uvajalnem odmerku 70 mg na 1. dan) in 150 mg kaspofungina na dan pri zdravljenju invazivne kandidiaze. Kaže, da je v tej skupini bolnikov varnost kaspofungina pri višjem odmerku na splošno podobna kot pri bolnikih, ki so prejeli 50 mg odmerka kaspofungina na dan. Delež bolnikov z zdravilom povezanimi resnimi neželenimi učinki ali z zdravilom povezanimi neželenimi učinki, zaradi katerih je bil kaspofungin ukinjen, je bil primerljiv v obeh skupinah.

Pediatrični bolniki

Podatki iz 5 kliničnih študij pri 171 pediatričnih bolnikih kažejo, da skupna pojavnost kliničnih neželenih učinkov (26,3 %; 95 % IZ -19,9; 33,6) ni večja kot pri odraslih, zdravljenih s kaspofunginom (43,1 %; 95 % IZ -40,0; 46,2). Vendar pa je profil neželenih učinkov pri pediatričnih bolnikih drugačen kot pri odraslih. Najpogostejši klinični neželeni učinki, povezani z zdravilom, o katerih so poročali pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih s kaspofunginom, so bili zvišana telesna temperatura (11,7 %), izpuščaj (4,7 %) in glavobol (2,9 %).

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih:

[Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)]

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Pogosti: povečano število eozinofilcev

Bolezni živčevja:

Pogosti: glavobol

Srčne bolezni:

Pogosti: tahikardija

Žilne bolezni:

Pogosti: zardevanje, hipotenzija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Pogosti: zvišanje jetrnih encimov (AST, ALT)

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: izpuščaj, srbenje

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Zelo pogosti: zvišana telesna temperatura

Pogosti: mrzlica, bolečina na mestu vstavljenega katetra

Preiskave:

Pogosti: znižan kalij, hipomagneziemija, zvišana glukoza, znižan fosfor in zvišan fosfor

Izkušnje po prihodu zdravila na trg:

V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

motnje v delovanju jeter, zvišanje vrednosti gama-glutamiltransferaze

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

oteklina in periferni edemi

Preiskave:

hiperkalcemija

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9. Preveliko odmerjanje

Poročali so o nenamernem zaužitju do 400 mg kaspofungina v enem dnevu. Ti dogodki niso povzročili klinično pomembnih neželenih učinkov. Kaspofungin se ne dializira.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za sistemsko zdravljenje, oznaka ATC: J02AX04

Mehanizem delovanja

Kaspofunginijev acetat je polysintetična lipopeptidna (ehinokandin) spojina, sintetizirana iz fermentacijskega produkta *Glarea-e lozoyensis*. Kaspofunginijev acetat zavira sintezo beta (1,3)-D-glukana, ki je bistvena sestavina celične stene številnih filamentoznih gliv in kvasovk. Beta (1,3)-D-glukan ni prisoten v celicah sesalcev.

Fungicidno delovanje kaspofungina je bilo dokazano proti kvasovkam vrste *Candida*. Študije *in vitro* in *in vivo* so pokazale, da pri izpostavitvi glive *Aspergillus* kaspofunginu pride do lize in odmrtnja apikalnih vršičkov in mest vejanja hif, kjer se odvijata celična rast in delitev.

Farmakodinamični učinki

In vitro je kaspofungin učinkovit proti *Aspergillus* sp. (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52] in *Aspergillus candidus* [N = 3]). *In vitro* je kaspofungin učinkovit tudi proti *Candida* sp. (*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] in *Candida tropicalis* [N = 258], vključno z izolati s prenosnimi mutacijami, ki so odgovorne za široko rezistenco, in tistimi s pridobljeno ali intrinzično rezistenco na flukonazol, amfotericin B in 5-flucitozin. Testiranje občutljivosti je bilo izvedeno po modifikaciji metode M38-A2 (za *Aspergillus* sp.) kot tudi metode M27-A3 (za *Candida* sp.) Inštituta za klinične in laboratorijske standarde (CLSI, prej znanega pod imenom Nacionalni odbor za klinične laboratorijske standarde [National Committee for Clinical Laboratory Standard – NCCLS]). Standardizirane tehnike za preizkušanje občutljivosti je za kvasovke določil EUCAST. Vendar pa interpretacijskih kriterijev za kaspofungin EUCAST ni odobril. Pri manjšem številu bolnikov so med zdravljenjem odkrili **izolate** vrste *Candida* z zmanjšano občutljivostjo na kaspofungin (poročali so o MIC za kaspofungin > 2 mg/L (4-do 30-kratno povečanje

MIC), pri čemer so uporabili standardizirane tehnike za testiranje MIC, odobrene s strani CLSI). Ugotovili so, da mehanizem za rezistenco omogoči mutacija na genih FKS1/FKS2. Ti primeri so bili povezani s slabimi kliničnimi izidi. Pri *Aspergillus* sp. so *in vitro* ugotovili razvoj rezistence na kaspofungin. V omejenih kliničnih izkušnjah so pri bolnikih z invazivno aspergilozo opazili rezistenco na kaspofungin. Mehanizma rezistence še niso ugotovili. Pojavnost rezistence na kaspofungin pri različnih kliničnih izolatih vrste *Candida* in *Aspergillus* je redka.

Klinična učinkovitost in varnost

Invazivna kandidiaza pri odraslih bolnikih: V prvotno študijo, ki je primerjala kaspofungin in amfotericin B pri zdravljenju invazivne kandidiaze, je bilo vključenih 239 bolnikov. 24 bolnikov je imelo nevtropenijo. Najpogostejši diagnozi sta bili okužba krvi (kandidemija) (77 %, n = 186) in kandidiazni peritonitis (8 %, n = 19); bolniki s kandidiaznim endokarditisom, osteomielitisom ali meningitisom so bili iz študije izključeni. Kaspofungin so po 70 mg uvajalnem odmerku uporabljali v odmerku 50 mg enkrat na dan. Amfotericin B so pri nevtropeničnih bolnikih uporabljali v odmerku 0,6 do 0,7 mg/kg/dan, pri nevtropeničnih pa v odmerku 0,7 do 1,0 mg/kg/dan. Intravensko zdravljenje je v povprečju trajalo 11,9 dneva, z razponom od 1 do 28 dni. Za oceno ugodnega odziva sta bila potrebna tako izginotje simptomov kot mikrobiološko izginotje okužbe s *Candido*. V analizo primarne učinkovitosti (analiza MITT; MITT – *modified intention-to-treat*) odziva na koncu intravenskega raziskovanega zdravljenja je bilo vključenih 224 bolnikov; deleža ugodnega odziva pri zdravljenju invazivne kandidiaze s kaspofunginom (73 % [80/109]) in amfotericinom B (62 % [71/115]) sta bila podobna [% razlike 12,7 (95,6-odstotni IZ -0,7, 26,0)]. Med bolniki s kandidemijo sta bila deleža ugodnega odziva na koncu intravenskega raziskovanega zdravljenja v analizi primarne učinkovitosti (analiza MITT) pri kaspofunginu (72 % [66/92]) in amfotericinu B (63 % [59/94]) podobna [% razlike 10,0 (95,0-odstotni IZ -4,5, 24,5)]. Podatkov pri bolnikih z okužbami drugje kot v krvi je bilo manj. Delež ugodnega odziva pri nevtropeničnih bolnikih je bil med prejemniki kaspofungina 7/14 (50 %) in med prejemniki amfotericina B 4/10 (40 %). Ti omejeni podatki so podprti z rezultati študije empiričnega zdravljenja.

V drugi študiji so bolniki z invazivno kandidiazo dnevno prejemali kaspofungin v odmerku 50 mg/dan (po uvajalnem odmerku 70 mg na 1. dan) ali 150 mg/dan (glejte poglavje 4.8). V tej študiji so bolnikom dajali odmerek kaspofungina dve uri (namesto običajnega enournega dajanja). Iz študije so izključili bolnike s sumom na kandidiazni endokarditis, meningitis ali osteomielitis. Ker je bila to študija primarnega zdravljenja, so izključili tudi bolnike, ki se bili že prej neodzivni na antimikotična zdravila. Omejeno je bilo tudi število bolnikov z nevtropenijo, vključenih v študijo (8,0 %). Sekundarni opazovani dogodek v študiji je bila učinkovitost. V analizo učinkovitosti so vključili bolnike, ki so ustrezali vključitvenim kriterijem in ki so prejeli enega ali več odmerkov kaspofungina tekom študije. Na koncu zdravljenja s kaspofunginom je bil delež celotnega ugodnega odziva podoben v obeh zdravljenih skupinah: v skupini, ki je prejela odmerke po 50 mg kaspofungina, je znašal 72 % (73/102), v skupini, ki je prejela odmerke po 150 mg kaspofungina, pa 78 % (74/95) (razlika 6,3 % [95-odstotni IZ - 5,9; 18,4]).

Invazivna aspergiloza pri odraslih bolnikih: 69 odraslih bolnikov (starih 18-80 let) z invazivno aspergilozo je sodelovalo v odprti, neprimerjalni študiji za oceno varnosti, prenašanja in učinkovitosti kaspofungina. Bolniki so morali biti neodzivni na druga standardna protiglivična zdravila (napredovanje bolezni ali nespremenjeno stanje ob vsaj 7 dnevem prejetju drugih protiglivičnih zdravil) (84 % vključenih bolnikov) ali jih niso prenašali (16 % vključenih bolnikov). Večina bolnikov je imela neko osnovno bolezen/stanje (maligno hematološko bolezen [N = 24], stanje po alogenski presaditvi kostnega mozga ali matičnih celic [N = 18], stanje po presaditvi organa [N = 8], solidni tumor [N = 3] ali drugo bolezen/stanje [N = 10]). Za diagnozo invazivne aspergiloze in odziv na zdravljenje so uporabili stroge

definicije, oblikovane po merilih Mycoses Study Group (za ugoden odziv je bilo potrebno klinično pomembno izboljšanje tako radiogramov kot tudi znakov in simptomov). Povprečno trajanje zdravljenja je bilo 33,7 dni, z razponom od 1 do 162 dni. Neodvisni strokovni odbor je ugotovil, da je do ugodnega odziva prišlo pri 41 % (26/63) bolnikih, ki so prejeli vsaj en odmerek kaspofungina. Med bolniki, ki so se s kaspofunginom zdravili več kot 7 dni, se jih je na zdravljenje ugodno odzvalo 50 % (26/52). Delež ugodnega odziva je pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali, je znašal 36 % (19/53), med bolniki, ki prejšnjega zdravljenja niso prenašali, pa 70 % (7/10). Čeprav so bili pri 5 bolnikih, ki so bili v študijo vključeni kot neodzivni, odmerki prejšnjih protiglivičnih zdravil manjši, kot se običajno uporabljajo pri invazivni aspergilozi, je bil delež ugodnega odziva na zdravljenje s kaspofunginom pri njih (2/5) podoben deležu pri ostalih neodzivnih bolnikih (17/48). Delež odziva na zdravljenje je pri bolnikih s pljučno boleznijo znašal 47 % (21/45), pri bolnikih z zunaj-pljučno boleznijo pa 28 % (5/18). Med bolniki z zunaj-pljučno boleznijo sta se na zdravljenje ugodno odzvala 2 bolnika od 8 z gotovo, verjetno ali možno okužbo osrednjega živčevja.

Empirično zdravljenje febrilnih, nevtropeničnih odraslih bolnikov: Klinična študija je zajela skupno 1.111 bolnikov z dolgotrajno zvišano telesno temperaturo in nevtropenijo. Bolniki so dobivali bodisi kaspofungin 50 mg enkrat na dan (po 70-mg uvajalnem odmerku) ali liposomski amfotericin B 3,0 mg/kg/dan. Za študijo ustrezni bolniki so dobivali kemoterapijo zaradi malignoma ali so prestali presaditev hematopoetskih matičnih celic ter so imeli nevtropenijo (< 500 celic/mm³ 96 ur) in zvišano telesno temperaturo (> 38.0°C), ki se nista odzivali na ≥ 96-urno parenteralno protibakterijsko terapijo. Določeni čas zdravljenja je bil do 72 ur po tem, ko je nevtropenija izginila, in največ 28 dni; zdravljenje bolnikov s potrjeno glivno okužbo je lahko trajalo dlje. Če je bolnik zdravilo dobro prenašal, a je imel po 5 dneh zdravljenja še vedno zvišano telesno temperaturo, klinično stanje pa se je slabšalo, je bilo mogoče odmerek študijskega zdravila zvečati na 70 mg kaspofungina/dan (13,3 % zdravljenih bolnikov) oz. na 5,0 mg liposomskega amfotericina B/kg/dan (14,3 % zdravljenih bolnikov). V primarno analizo učinkovitosti MITT celotnega ugodnega odziva je bilo vključenih 1.095 bolnikov. Kaspofungin (33,9 %) je bil enako učinkovit kot liposomski amfotericin B (33,7 %) [% razlike 0,2 (95,2-odstotni IZ -5,6, 6,0)]. Celotni odziv je bil ocenjen kot ugoden, če je bilo izpolnjenih vseh 5 naslednjih meril: (1) uspešno zdravljenje katere koli osnovne glivične okužbe (kaspofungin 51,9 % [14/27], liposomski amfotericin B 25,9 % [7/27]), (2) brez izbruha glivičnih okužb med uporabo študijskega zdravila in 7 dni po zaključku zdravljenja (kaspofungin 94,8 % [527/556], liposomski amfotericin B 95,5 % [515/539]), (3) preživetje 7 dni po zaključku raziskovane terapije (kaspofungin 92,6 % [515/556], liposomski amfotericin B 89,2 % [481/539]), (4) brez prekinitve raziskovanega zdravila zaradi z njim povezane toksičnosti ali nezadostne učinkovitosti (kaspofungin 89,7 % [499/556], liposomski amfotericin B 85,5 % [461/539]), (5) izginotje zvišane telesne temperature med obdobjem nevtropenije (kaspofungin 41,2 % [229/556], liposomski amfotericin B 41,4 % [223/539]). Pri osnovnih okužbah z vrsto *Aspergillus* je bil delež odziva na kaspofungin 41,7 % (5/12) in na liposomski amfotericin B 8,3 % (1/12), pri osnovnih okužbah z vrsto *Candida* pa na kaspofungin 66,7 % (8/12) in na liposomski amfotericin B 41,7 % (5/12). Bolniki v kaspofunginski skupini so doživeli izbruh okužbe z naslednjimi redkimi vrstami kvasovk in plesni: *Trichosporon* (1), *Fusarium* (1), *Mucor* (1) in *Rhizopus* (1).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kaspofungina so pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 mesece do 17 let, ocenili v dveh prospektivnih, multicentričnih kliničnih preskušanjih. Načrt študije, diagnostična merila in merila za ocenjevanje učinkovitosti so bili podobni kot pri odgovarjajočih študijah pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 5.1).

Prva študija je bila randomizirana, dvojno slepa študija z 82 bolniki, starimi od 2 do 17 let. Primerjala je kaspofungin (50 mg/m² i.v. enkrat na dan po uvajalnem odmerku 70 mg/m² prvi dan [a ne več kot 70 mg na dan]) in liposomski amfotericin B (3 mg/kg i.v. na dan) v razmerju zdravljenja 2:1 (56 na

kaspofunginu, 26 na liposomskem amfotericinu B) kot empirično zdravljenje pediatričnih bolnikov z dolgotrajno zvišano telesno temperaturo in nevtropenijo. Celotna deleža uspeha po rezultatih MITT analize, prilagojenih glede na stratume tveganja, sta bila: 46,6 % (26/56) za kaspofungin in 32,2 % (8/25) za liposomski amfotericin B.

Druga študija je bila prospektivna, odprta, neprimerjalna študija varnosti in učinkovitosti kaspofungina pri pediatričnih bolnikih (starih od 6 mesecev do 17 let) z invazivno kandidiazo, ezofagealno kandidiazo in invazivno aspergilozo (kot rešilno zdravljenje). Vključenih je bilo 49 bolnikov. Prejemali so kaspofungin, in sicer uvajalni odmerek 70 mg/m² prvi dan (a ne več kot 70 mg na dan) in nato 50 mg/m² i.v. enkrat na dan; 48 bolnikov je bilo vključenih v analizo MITT. Od teh jih je 37 imelo invazivno kandidiazo, 10 invazivno aspergilozo in 1 bolnik ezofagealno kandidiazo. Deleži ugodnega odziva za posamezno indikacijo so bili na koncu zdravljenja s kaspofunginom v analizi MITT naslednji: 81 % (30/37) pri invazivni kandidiazi, 50 % (5/10) pri invazivni aspergilozi in 100 % (1/1) pri ezofagealni kandidiazi.

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Kaspofungin se močno veže na albumin. Delež nevezanega kaspofungina v plazmi je od 3,5 % pri zdravih prostovoljcih do 7,6 % pri bolnikih z invazivno kandidiazo. Porazdelitev ima pomembno vlogo v plazemski farmakokinetiki kaspofungina in določa hitrost obeh - faze alfa in faze beta razporeditve. Porazdelitev v tkiva je dosegla največjo vrednost 1,5 do 2 dni po odmerku, ko je bilo v tkiva porazdeljenih 92 % odmerka. Verjetno je, da se samo majhen delež kaspofungina, ki se porazdeli v tkiva, pozneje vrne v plazmo v obliki nespremenjene učinkovine. Tako pride do izločanja, ne da bi se doseglo porazdelitveno ravnovesje, zato je trenutno nemogoče zanesljivo oceniti volumen porazdelitve kaspofungina.

Biotransformacija

Kaspofungin se spontano razgradi v spojino z odprtim obročem. V nadaljnji presnovi pride do peptidne hidrolize in N-acetilacije. Dva vmesna presnovka, ki nastaneta tekom razgradnje v spojino z odprtim obročem, tvorita kovalentne adukte s plazemskimi proteini, ki predstavljajo majhen delež ireverzibilne vezave s plazemskimi proteini.

Študije *in vitro* kažejo, da kaspofungin ne zavira citokrom P450 encimov 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 ali 3A4. V kliničnih študijah kaspofungin ni induciral ali zaviral presnove drugih zdravil z encimom CYP3A4. Kaspofungin ni substrat za P-glikoprotein in je šibek substrat za encime sistema citokrom P450.

Izločanje

Izločanje kaspofungina iz plazme je počasno, očistek znaša 10-12 ml/min. Po eni 1-urni intravenski infuziji se plazemske koncentracije kaspofungina zmanjšujejo večfazno. Takoj po infuziji pride do kratkotrajne faze alfa, ki ji sledi faza beta z razpolovnim časom 9 do 11 ur. Sledi še dodatna faza gama z razpolovnim časom 45 ur. Glavni dejavnik, ki vpliva na plazemski očistek, je porazdelitev, ne pa izločanje ali presnova.

Približno 75 % radioaktivnega odmerka se je izločilo v 27 dneh: 41 % v urinu in 34 % v blatu. V prvih 30 urah po vnosu se kaspofungin le malo izloča ali presnavlja. Izločanje je počasno. Terminalni razpolovni čas radioaktivnosti je bil 12 do 15 dni. Majhna količina kaspofungina se izloči nespremenjena z urinom

(približno 1,4 % odmerka).

Kasprofungin kaže zmerno nelinearno farmakokinetiko s povečanim kopičenjem ob povečanem odmerku. Po večkratnih odmerkih je čas do stanja dinamičnega ravnovesja odvisen od odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Večjo izpostavitve kasprofunginu so opazili pri odraslih bolnikih z ledvično okvaro in blago jetrno okvaro, pri ženskah in pri starejših. Na splošno je bilo zvečanje zmerno in ne tako veliko, da bi zahtevalo prilagoditev odmerka. Pri odraslih bolnikih z zmerno jetrno okvaro ali večjo telesno maso je lahko potrebna prilagoditev odmerka (glejte nadaljevanje).

Telesna masa: V populacijski farmakokinetični analizi pri odraslih bolnikih s kandidiazno so ugotovili, da telesna masa vpliva na farmakokinetiko kasprofungina. Plazemske koncentracije se z naraščanjem telesne mase zmanjšajo. Predvidoma je povprečna izpostavitve pri odraslem bolniku, ki tehta 80 kg, približno 23 % manjša kot pri odraslem bolniku, ki tehta 60 kg (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter: Pri odraslih bolnikih z blago jetrno okvaro se AUC poveča za približno 20 %, pri odraslih bolnikih z zmerno jetrno okvaro pa za približno 75 %. Kliničnih izkušenj pri odraslih bolnikih s hudo jetrno okvaro in pri pediatričnih bolnikih s katero koli stopnjo jetrne okvare ni. V študiji z večkratnimi odmerki je bila AUC pri odraslih bolnikih z zmerno jetrno okvaro po zmanjšanju dnevnega odmerka na 35 mg podobna kot AUC pri odraslih preiskovancih z normalnim delovanjem jeter, ki so dobivali običajen odmerek (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic: V klinični študiji enkratnih 70 mg odmerkov je bila farmakokinetika kasprofungina pri odraslih prostovoljcih z blago ledvično okvaro (kreatininski očistek 50 do 80 ml/min) podobna kot pri kontrolnih preiskovancih. Zaradi zmerne okvare (kreatininski očistek 31 do 49 ml/min), napredovane okvare (kreatininski očistek 5 do 30 ml/min) in končne ledvične odpovedi (kreatininski očistek < 10 ml/min in na dializi) se je plazemska koncentracija kasprofungina po enem odmerku zmerno povečala (razpon: za 30 do 49 % AUC). Vendar pa pri odraslih bolnikih z invazivno kandidiazno, ezofagealno kandidiazno ali z invazivno aspergilozo, ki so dobivali kasprofungin 50 mg v večkratnih dnevni odmerkih, blaga do napredovala ledvična okvara ni pomembno vplivala na koncentracijo kasprofungina. Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Kasprofungin se ne dializira, zato po hemodializi ni potreben nadomestni odmerek.

Spol: Plazemske koncentracije kasprofungina so bile pri ženskah povprečno za 17-38 % večje kot pri moških.

Starejši bolniki: Pri starejših moških preiskovancih so ugotovili zmerno povečanje AUC (28 %) in C_{24h} (32 %) v primerjavi z mladimi moškimi. Pri bolnikih, ki so se zdravili empirično, ali so imeli invazivno kandidiazno je bil pri starejših bolnikih v primerjavi z mlajšimi bolniki opazen podoben zmeren vpliv starosti.

Rasa: Farmakokinetični podatki pri bolnikih so pokazali, da ni bilo klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki kasprofungina pri belcih, črnih, Latinoameričanih ter mesticah (mešancih belih in indijanskih staršev).

Pediatrični bolniki:

Pri mladostnikih (starih od 12 do 17 let), ki so prejeli kasprofungin v odmerku 50 mg/m² na dan (največ 70 mg na dan) je bila AUC_{0-24h} kasprofungina v plazmi na splošno primerljiva kot pri odraslih, ki so

prejemali 50 mg kaspofungina na dan. Vsi mladostniki so prejeli odmerke >50 mg na dan in 6 od 8 jih je prejelo največji odmerek, 70 mg/dan. Koncentracija kaspofungina v plazmi je bila pri teh mladostnikih nižja kot pri odraslih, ki so prejeli 70 mg na dan, tj. odmerek, ki so ga najpogosteje prejeli mladostniki.

Pri otrocih (starih od 2 do 11 let), ki so prejeli kaspofungin v odmerku 50 mg/m² na dan (največ 70 mg na dan), je bila AUC_{0-24h} kaspofungina v plazmi po večkratnih odmerkih primerljiva kot pri odraslih, ki so prejeli 50 mg kaspofungina na dan.

Pri majhnih otrocih (starih od 12 do 23 mesecev), ki so prejeli kaspofungin v odmerku 50 mg/m² na dan (največ 70 mg na dan), je bila AUC_{0-24h} kaspofungina v plazmi po večkratnih odmerkih primerljiva kot pri odraslih, ki so prejeli 50 mg kaspofungina na dan, in kot pri starejših otrocih (starih od 2 do 11 let), ki so prejeli dnevni odmerek 50 mg/m².

V celoti je podatkov o farmakokinetiki, učinkovitosti in varnosti, ki so na voljo pri bolnikih, starih od 3 do 10 mesecev, malo. Farmakokinetični podatki so pri enem 10-mesečnem otroku, ki je prejel 50 mg/m² na dan, pokazali AUC_{0-24h} v enakem območju, kot je bila pri starejših otrocih med uporabo 50 mg/m² in odraslih med uporabo 50-mg odmerka, pri enem 6-mesečnem otroku, ki je prejel 50 mg/m², pa je bila AUC_{0-24h} nekoliko večja.

Pri novorojenčkih in dojenčkih (starih <3 mesece), ki so prejeli kaspofungin v odmerku 25 mg/m² (kar ustreza povprečnemu dnevni odmerku 2,1 mg/kg), sta bili največja koncentracija kaspofungina (C_{1h}) in najnižja koncentracija kaspofungina (C_{24h}) po večkratnih odmerkih podobni kot pri odraslih, ki so prejeli 50 mg kaspofungina na dan. Prvi dan je bila C_{1h} pri teh novorojenčkih in dojenčkih primerljiva, C_{24h} pa zmeroma večja (36 %) v primerjavi z odraslimi. Vendar pa je bila variabilnost opazna tako pri C_{1h} (geometrična sredina 4. dan 11,73 µg/ml, razpon od 2,63 do 22,05 µg/ml) kot pri C_{24h} (geometrična sredina 4. dan 3,55 µg/ml, razpon od 0,13 do 7,17 µg/ml). Meritev AUC_{0-24h} v tej študiji niso bile opravljene zaradi redkega vzorčenja plazme. Opozoriti je treba, da učinkovitost in varnost kaspofungina nista bili dovolj raziskani v prospektivnih kliničnih preskušanjih pri novorojenčkih in dojenčkih, mlajših od 3 mesecev.

5.3. Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti po ponavljajočih odmerkih pri podganah in opicah z odmerki do 7-8 mg/kg intravensko so pokazale reakcije na mestu injiciranja pri podganah in opicah, znake sproščanja histamina pri podganah in znake neželenih učinkov na jetra pri opicah. Študije toksičnega vpliva na razvoj pri podganah so pokazale, da kaspofungin povzroči zmanjšanje telesne mase ploda in povečanje pojavnosti nepopolnega zakostenevanja vretenc, prsnice in lobanjskih kosti pri odmerkih 5 mg/kg, kar je povezano z neželenimi učinki pri materi, kot so znaki sproščanja histamina pri brejih podganah. Opazili so tudi večjo pojavnost vratnih reber. Izidi poskusov *in vitro* za določanje morebitne genotoksičnosti, kakor tudi *in vivo* kromosomskega testa na kostnem mozgu miši, so bili negativni. Dolgoročne študije na živalih za oceno karcinogenega potenciala niso bile izvedene. V študijah, izvedenih na samcih in samicah podgan, kaspofungin v odmerkih do 5 mg/kg/dan ni imel učinkov na plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

saharoza
manitol
jantarna kislina
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2. Inkompatibilnosti

Ne mešajte z vehikli, ki vsebujejo glukozo, ker zdravilo Kaspofungin Sandoz v njih ni stabilno. Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3. Rok uporabnosti

2 leti

Rekonstituiran koncentrat je treba uporabiti takoj. Podatki o stabilnosti kažejo, da se koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje, ki je bil pripravljen z vodo za injekcije, lahko shranjuje do 24 ur pri temperaturi 25°C ali manj.

Razredčeno raztopino za infundiranje bolniku je treba uporabiti takoj. Podatki o stabilnosti kažejo, da se raztopino, ki je bila pripravljena z raztopino natrijevega klorida za infundiranje 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) ali 2,25 mg/ml (0,225 %) ali raztopino Ringerjevega laktata, lahko porabi v 24 urah, če je shranjena pri 25°C ali manj, oziroma v 48 urah, če je infuzijska vrečka (steklenica) shranjena v hladilniku pri temperaturi 2 do 8°C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, so pogoji in trajanje shranjevanja po prvem odprtju odgovornost uporabnika in navadno ne sme biti daljše od 24 ur pri 2°C do 8°C, razen če sta rekonstitucija in redčenje potekala v kontroliranih validiranih aseptičnih pogojih.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Neodprte vialo: shranjujte v hladilniku (2°C - 8°C).

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Kaspofungin Sandoz 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje:

10 ml viala iz stekla tipa I z zamaškom iz bromobutila in rdečo aluminijasto zaporko s prozornim dviznim pokrovčkom.

Kaspofungin Sandoz 70 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje:

10 ml viala iz stekla tipa I z zamaškom iz bromobutila in oranžno aluminijasto zaporko s prozornim dviznim pokrovčkom.

Na voljo so škatle z 1 vialo.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava zdravila Kaspofungin Sandoz

ZA PRIPRAVO NE UPORABLJAJTE VEHIKLOV, KI VSEBUJEJO GLUKOZO, ker zdravilo Kaspofungin Sandoz v njih ni stabilno. Zdravila Kaspofungin Sandoz NE MEŠAJTE IN NE INFUNDIRAJTE SKUPAJ S KATERIM KOLI DRUGIM ZDRAVILOM, ker ni na voljo podatkov o kompatibilnosti zdravila Kaspofungin Sandoz in drugih substanc, aditivov in zdravil za intravensko uporabo. Raztopino za infundiranje vizualno preglejte, da ne vsebuje vidnih delcev in da ni spremenila barve.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

NAVODILA ZA UPORABO PRI ODRASLIH BOLNIKI

1. korak: Rekonstitucija vsebine vial

Kaspofungin Sandoz 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje:

Za rekonstitucijo prenesite vialo na sobno temperaturo in vanjo aseptično dodajte 10,5 ml vode za injekcije. Koncentracija pripravljenega koncentrata bo 5,2 mg/ml (za 50 mg vialo).

Kaspofungin Sandoz 70 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje:

Za rekonstitucijo prenesite vialo na sobno temperaturo in vanjo aseptično dodajte 10,5 ml vode za injekcije. Koncentracija pripravljenega koncentrata bo 7,2 mg/ml (za 70 mg vialo).

Bel do skoraj bel kompaktni liofilizirani prašek se bo popolnoma raztopil. Nežno stresajte dokler ne nastane bistra in brezbarvna raztopina. Pripravljen raztopino je treba vizualno pregledati, da ne vsebuje vidnih delcev in da ni spremenila barve. Tako pripravljeno raztopino lahko shranjujete največ 24 ur pri temperaturi 25°C ali manj.

2. korak: Priprava rekonstituiranega zdravila Kaspofungin Sandoz raztopini za infundiranje bolniku

Vehikla za pripravo končne raztopine za infundiranje sta raztopina natrijevega klorida za injiciranje ali raztopina Ringerjevega laktata. Raztopino za infundiranje pripravite tako, da ustrezno količino rekonstituiranega koncentrata (kot je prikazano v spodnji preglednici) aseptično dodate v 250 ml infuzijsko vrečko ali steklenico. Če je to iz zdravstvenih razlogov potrebno, lahko za 50 mg ali 35 mg dnevne odmerke pripravite manjšo prostornino infuzije - 100 ml. Raztopine ne uporabite, če je motna ali če je nastala oborina.

PRIPRAVA RAZTOPINE ZA INFUNDIRANJE ZA ODRASLE

ODMEREK*	Volumen rekonstituiranega zdravila Kaspofungin Sandoz za prenos v infuzijsko vrečko ali steklenico	Standardna priprava (rekonstituirano zdravilo Kaspofungin Sandoz dodano v 250 ml) končna koncentracija	Infuzija z zmanjšanim volumnom (rekonstituirano zdravilo Kaspofungin Sandoz dodano v 100 ml) končna koncentracija
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-

50 mg / zmanjšan volumen infuzije	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg pri zmerni jetrni okvari	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg pri zmerni jetrni okvari (iz ene vial po 50 mg) / zmanjšan volumen infuzije	7 ml	-	0,34 mg/ml
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Ni priporočljivo
70 mg (iz dveh vial po 50 mg)**	14 ml	0,28 mg/ml	Ni priporočljivo
35 mg za zmerno jetrno okvaro (iz ene 70 mg vial)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

*Za rekonstitucijo vseh vial je treba uporabiti 10,5 ml vehikla.

**Če vial po 70 mg ni na voljo, lahko odmerek 70 mg pripravimo iz dveh vial po 50 mg.

NAVODILA ZA UPORABO PRI PEDIATRIČNIH BOLNIKI

Izračun telesne površine za pediatrično odmerjanje

Pred pripravo infuzije izračunajte bolnikovo telesno površino (BSA = *body surface area*) po naslednji formuli (Mostellerjeva formula):

$$\text{Telesna površina (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{višina (cm)} \times \text{teža (kg)}}{3600}}$$

Priprava 70 mg/m² infuzije za pediatrične bolnike, stare >3 mesece (z uporabo 50-mg vial ali 70-mg vial)

- Dejanski začetni odmerek za pediatričnega bolnika določite na podlagi njegove telesne površine (izračunane, kot je prikazano zgoraj) in po naslednji enačbi:

$$\text{Telesna površina (m}^2\text{)} \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{začetni odmerek}$$

Največji začetni odmerek prvi dan ne sme preseči 70 mg, ne glede na izračunani odmerek za bolnika.

- Pustite, da se ohlajena viala z zdravilom Kaspofungin Sandoz ogreje na sobno temperaturo.
- Aseptično dodajte 10,5 ml vode za injekcije.^a Pripravljeno rekonstituirano raztopino lahko shranjujete največ 24 ur pri temperaturi 25°C ali manj.^b Končna koncentracija kaspofungina v viali bo tako 5,2 mg/ml (če uporabite 50-mg vialo) oziroma 7,2 mg/ml (če uporabite 70-mg vialo).
- Iz vial odvezmite količino zdravila, ki ustreza izračunanemu uvajalnemu odmerku (1. korak). Aseptično prenesite to količino (ml)^c rekonstituirane raztopine zdravila Kaspofungin Sandoz v intravensko infuzijsko vrečko (ali steklenico), ki vsebuje 250 ml 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za injekcije ali raztopine Ringerjevega laktata za injekcije. Druga možnost je, da količino (ml)^c pripravljene rekonstituirane raztopine zdravila Kaspofungin Sandoz dodate

zmanjšanemu volumnu 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za injekcije ali raztopine Ringerjevega laktata za injekcije, vendar končna koncentracija ne sme preseči 0,5 mg/ml. To raztopino za infundiranje je treba porabiti v 24 urah, če je shranjena pri temperaturi 25°C ali manj, ali v 48 urah, če je shranjena v hladilniku pri temperaturi od 2 do 8°C.

Priprava 50 mg/m² infuzije za pediatrične bolnike, stare >3 mesece (z uporabo 50-mg vial ali 70-mg vial)

1. Dejanski vzdrževalni dnevni odmerek za pediatričnega bolnika določite na podlagi njegove telesne površine (izračunane, kot je prikazano zgoraj) in po naslednji enačbi:

$$\text{Telesna površina (m}^2\text{)} \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{dnevni vzdrževalni odmerek}$$

Dnevni vzdrževalni odmerek ne sme preseči 70 mg, ne glede na izračunani odmerek za bolnika.

2. Pustite, da se ohlajena viala z zdravilom Kaspofungin Sandoz ogreje na sobno temperaturo.
3. Aseptično dodajte 10,5 ml vode za injekcije.^a Pripravljeno rekonstituirano raztopino lahko shranjujete največ 24 ur pri temperaturi 25°C ali manj.^b Končna koncentracija kaspofungina v viali bo tako 5,2 mg/ml (če uporabite 50-mg vialo) oziroma 7,2 mg/ml (če uporabite 70-mg vialo).
4. Iz viala odzemeti količino zdravila, ki ustreza izračunanemu dnevni vzdrževalni odmerku (1. korak). Aseptično prenesite to količino (ml)^c rekonstituirane raztopine zdravila Kaspofungin Sandoz v intravensko infuzijsko vrečko (ali steklenico), ki vsebuje 250 ml 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za injekcije ali raztopine Ringerjevega laktata za injekcije. Druga možnost je, da količino (ml)^c pripravljene rekonstituirane raztopine zdravila Kaspofungin Sandoz dodate zmanjšanemu volumnu 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za injekcije ali raztopine Ringerjevega laktata za injekcije, vendar končna koncentracija ne sme preseči 0,5 mg/ml. To raztopino za infundiranje je treba porabiti v 24 urah, če je shranjena pri temperaturi 25°C ali manj, ali v 48 urah, če je shranjena v hladilniku pri temperaturi od 2 do 8°C.

Opombe v zvezi s pripravo:

- a. Bela ali skoraj bela pogača se bo povsem raztopila. Nežno mešajte, dokler ne dobite bistre in brezbarvne raztopine.
- b. Med pripravo in pred infundiranjem pripravljeno raztopino preglejte in se prepričajte, da ne vsebuje delcev in ni obarvana. Raztopine ne uporabite, če je motna ali če se je pojavila oborina.
- c. Zdravilo Kaspofungin Sandoz je pripravljeno tako, da zagotavlja polni, na viali označeni odmerek (50 mg oziroma 70 mg), če iz viala odzimate 10 ml.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02266/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22.11.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

02.06.2016