

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kaspofungin STADA Arzneimittel 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Kaspofungin STADA Arzneimittel 70 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Po rekonstituciji ena viala vsebuje 5,2 mg/ml kaspofungina (v obliki acetata).

Po rekonstituciji ena viala vsebuje 7,2 mg/ml kaspofungina (v obliki acetata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.
Pred pripravo je zdravilo bel do skoraj bel kompakten prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje invazivne kandidoze pri odraslih ali pediatričnih bolnikih.
- Zdravljenje invazivne aspergiloze pri odraslih ali pediatričnih bolnikih, ki so nedovzetni za zdravljenje z amfotericinom B, lipidnimi pripravki amfotericina B in/ali itrakonazolom ali teh zdravil ne prenašajo. Nedovzetnost 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 s kaspofunginom mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju invazivnih glivičnih okužb.

Odmerjanje

Odrasli bolniki

Prvi dan je potreben en začetni odmerek 70 mg, ki mu nato sledijo odmerki 50 mg na dan. Pri bolnikih, težjih od 80 kg, po začetnem odmerku 70 mg priporočamo kaspofungin v odmerku 70 mg na dan (glejte poglavje 5.2). Odmerjanja ni treba prilagoditi 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, Mostellerjeva formula¹). Za vse indikacije je treba prvi dan uporabiti en začetni odmerek 70 mg/m² (vendar absolutni

¹ MostellerRD:SimplifiedCalculationofBodySurfaceArea.NEnglJMed1987Oct22;317(17):1098(letter)

odmerek ne sme preseči 70 mg), čemur sledi uporaba 50 mg/m² na dan (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. Omejeni podatki nakazujejo, 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 \geq 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 kandidoze mora temeljiti na bolnikovem kliničnem in mikrobiološkem odzivu. Ko se znaki in simptomi invazivne kandidoze izboljšajo in kulture postanejo negativne, se lahko razmisli o prehodu na peroralno protiglivično zdravljenje. Na splošno je treba protiglivično zdravljenje nadaljevati vsaj še 14 dni po zadnji pozitivni kulturi.

Trajanje zdravljenja invazivne aspergiloze je treba določiti 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).

Ledvična okvara

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

Jetrna okvara

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) se glede na farmakokinetične podatke priporoča kaspofungin v odmerku 35 mg na dan. Prvi dan je treba dati 70 mg začetni 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

Omejeni podatki nakazujejo, 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 začetnem 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 intravenski infuziji, ki traja približno eno uro. Rekonstitucijska raztopina je bistra in jo je potrebno vizualno pregledati, da ne vsebuje delcev in ni spremenila barve.

Za navodila glede rekonstitucije glejte poglavje 6.6.

Na voljo so tako 70 mg kot 50 mg viale.

Kasprofungin se daje v obliki infuzije enkrat na dan.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Omejeni podatki kažejo, da kasprofungin ne deluje proti manj običajnim kvasovkam, ki niso iz vrst *Candida* ali plesnim, ki niso iz vrst *Aspergillus*. Učinkovitost kasprofungina proti tem glivičnim patogenom ni bila ugotovljena.

Sočasno zdravljenje s kasprofunginom 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 kasprofungin, je prišlo do prehodnega povišanja ravni alaninske aminotransferaze (ALT) in aspartatne aminotransferaze (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 med trženjem zdravila dobivali kasprofungin in ciklosporin 1 do 290 dni (mediana 17,5 dni), niso opazili resnih neželenih učinkov na jetra. Ti podatki kažejo, da se kasprofungin lahko uporablja pri bolnikih, ki prejemajo ciklosporin, če pričakovana korist odtehta morebitno tveganje. Pri sočasni uporabi kasprofungina 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. Pričakovati je večjo izpostavljenost kot pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro, zato je treba pri njih kasprofungin uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri zdravih prostovoljcih in pri odraslih ter pediatričnih bolnikih, zdravljenih s kasprofunginom, so opazili nenormalne laboratorijske vrednosti izvidov jetrnih testov. Pri nekaterih odraslih in pediatričnih bolnikih z resnimi že obstoječimi boleznimi, ki so sočasno s kasprofunginom prejemali več zdravil, so poročali o primerih klinično pomembne motnje delovanja jeter, hepatitisa in odpovedi jeter. Vzročna povezava s kasprofunginom ni bila ugotovljena. Bolnike, pri katerih so se med zdravljenjem s kasprofunginom 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 kasprofunginom.

V obdobju trženja kasprofungina so poročali o primerih Stevens-Johnsonovega sindroma (SJS) in toksične epidermalne nekrolize (TEN). Previdnost je potrebna pri bolnikih z alergijskimi kožnimi reakcijami v anamnezi (glejte poglavje 4.8).

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

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 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 zvečal plazemskih koncentracij ciklosporina. Pri sočasnem dajanju kaspofungina in ciklosporina je prišlo do prehodnega zvišanja ravni 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 med trženjem zdravila zdravili s kaspofunginom in ciklosporinom 1 do 290 dni (mediana 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 znižal koncentracijo takrolimusa, izmerjeno tik pred naslednjim odmerkom, za 26 %. Pri bolnikih, ki dobivajo obe zdravili, sta nujno potrebna običajno spremljanje koncentracije takrolimusa v krvi in ustrezna prilagoditev odmerkov takrolimusa.

Klinične študije pri zdravih odraslih prostovoljcih kažejo, da itraconazol, amfotericin B, mikofenolat, nelfinavir in takrolimus farmakokinetike kaspofungina ne spremenijo v klinično pomembni meri. Kaspofungin ni vplival na farmakokinetiko amfotericina B, itraconazola, rifampicina ali mofetilmikofenolata. Čeprav je podatkov o varnosti malo, kaže, da med sočasno uporabo kaspofungina z amfotericinom B, itraconazolom, 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 % zvišanje koncentracije kaspofungina, izmerjene tik pred naslednjim odmerkom, če je bilo zdravljenje z obema zdraviloma uvedeno hkrati. Koncentracije kaspofungina, izmerjene tik pred naslednjim odmerkom, so se po ponavljajočih odmerkih postopoma znižale. Po dveh tednih zdravljenja je imel rifampicin omejen učinek na AUC, koncentracije, izmerjene tik pred naslednjim odmerkom, pa so bile 30 % nižje kot pri odraslih preiskovancih, ki so dobivali samo kaspofungin. Mehanizem interakcije bi morda lahko bilo začetno zaviranje in kasnejša indukcija transportnih beljakovin. Podoben učinek bi lahko pričakovali pri drugih zdravilih, ki inducirajo presnovne encime. Malo 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 moramo pri odraslih bolnikih razmisliti o povečanju dnevnega odmerka kaspofungina na 70 mg, po 70 mg začetnem 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 preučevali.

Rezultati regresijske analize farmakokinetičnih podatkov pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko sočasna uporaba deksametazona in kaspofungina klinično pomembno zniža koncentracijo kaspofungina, izmerjeno tik pred naslednjim odmerkom. To lahko kaže, da induktorji pri pediatričnih bolnikih povzročijo podobno znižanje, 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 je to 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 dobivajo 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 nobenih kliničnih podatkov, da bi lahko ocenili njegov vpliv na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev 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 dobilo enkratne ali večkratne odmerke kaspofungina: 564 bolnikov s febrilno nevtropenijo (študija empiričnega zdravljenja), 382 bolnikov z invazivno kandidozo, 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 dobivali 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. hematološki ali kakšen drug malignom, nedavni večji kirurški poseg, HIV), zaradi katerih so morali sočasno dobivati več zdravil. Bolniki v neprimerjalni študiji *Aspergillus* so pogosto imeli resna predisponirajoča zdravstvena stanja (npr. presaditev kostnega mozga ali perifernih matičnih celic, hematološke malignome, 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), po navadi blage in so le redko vodile v prekinitve zdravljenja.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V kliničnih študijah in/ali v obdobju trženja so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Organski sistem	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	znižanje hemoglobina, znižanje hematokrita, zmanjšano število levkocitov	anemija, trombocitopenija, koagulopatija, levkopenija, povečano število eozinofilcev, zmanjšano število trombocitov, povečano število trombocitov, zmanjšano število limfocitov, povečano število levkocitov, zmanjšano število nevtrofilcev	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	hipokaliemija	preobremenitev s tekočino, hipomagneziemija, anoreksija, motnje ravnotežja elektrolitov, hiperglikemija, hipokalcemija, metabolična acidoza	
<i>Psihiatrične motnje</i>		anksioznost, izguba orientacije, nespečnost	
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol	omotica, disgevizija, parestezija, zaspanost, tremor, hipestezija	
<i>Očesne bolezni</i>		očesni ikterus, zamegljen vid, edem očesne veke, povečano solzenje	
<i>Srčne bolezni</i>		palpitacije, tahikardija, aritmija, atrijska fibrilacija, kongestivno srčno popuščanje	
<i>Žilne bolezni</i>	flebitis	tromboflebitis, zardevanje, vročinski obliv, hipertenzija, hipotenzija	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	dispneja	kongestija nosne sluznice, bolečina v žrelu in grlu, tahipneja, bronhospazem, kašelj, paroksizmalna nočna dispneja, hipoksija, inspiratorni poki, piskanje	
<i>Bolezni prebavil</i>	navzea, driska, bruhanje	bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta, dispepsija, nelagodje v želodcu, napihnenost trebuha, ascites, zaprtje, disfagija, vetrovi	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	zvišanje vrednosti jetrnih testov (alaninske aminotransferaze, aspartatne aminotransferaze, alkalne fosfataze v krvi, konjugiranega	holestaza, hepatomegalija, hiperbilirubinemija, zlatenica, nenormalno delovanje jeter, hepatotoksičnost, motnje v delovanju jeter, zvišanje vrednosti gama-glutamil-transferaze	

	bilirubina, bilirubina v krvi)		
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, srbenje, eritem, hiperhidroza	multiformni eritem, makularen izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, srbeč izpuščaj, urtikarija, alergijski dermatitis, generalizirano srbenje, eritematozni izpuščaj, generalizirani izpuščaj, ošpicam podoben izpuščaj, lezija kože	toksična epidermalna nekroliza in Stevens-Johnsonov sindrom (glejte poglavje 4.4)
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	bolečine v hrbtu, bolečine v okončinah, bolečine v kosteh, šibkost mišic, mialgija	
Bolezni sečil		ledvična odpoved, akutna ledvična odpoved	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija, mrzlica, srbenje na mestu infundiranja	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	znižanje ravni kalija v krvi, znižanje ravni albumina v krvi	zvišanje kreatinina v krvi, prisotnost eritrocitov v urinu, znižanje ravni celokupnih beljakovin, prisotnost beljakovin v urinu, podaljšan protrombinski čas, skrajšan protrombinski čas, znižanje ravni natrija v krvi, zvišanje ravni natrija v krvi, znižanje ravni kalcija v krvi, zvišanje ravni kalcija v krvi, znižanje ravni klorida v krvi, zvišanje ravni glukoze v krvi, znižanje	

		ravni magnezija v krvi, znižanje ravni fosforja v krvi, zvišanje ravni fosforja v krvi, zvišanje ravni sečnine v krvi, podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas, znižanje ravni hidrogenkarbonata v krvi, zvišanje ravni klorida v krvi, zvišanje ravni kalija v krvi, zvišanje krvnega tlaka, znižanje ravni sečne kisline v krvi, prisotnost krvi v urinu, nenormalni zvoki pri dihanju, znižanje ogljikovega dioksida, zvišanje ravni imunosupresivov, povišano mednarodno umerjeno razmerje (INR), cilindri v urinu, prisotnost levkocitov v urinu in 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 začetnem odmerku 70 mg prvi dan) in 150 mg kaspofungina na dan pri zdravljenju invazivne kandidoze. Kaže, da je v tej skupini bolnikov varnost kaspofungina pri večjem 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 % interval zaupanja (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 pireksija (11,7 %), izpuščaj (4,7 %) in glavobol (2,9 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih:

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		povečano število eozinofilcev
Bolezni živčevja		glavobol
Srčne bolezni		tahikardija
Žilne bolezni		zardevanje, hipotenzija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje ravni jetrnih encimov (AST, ALT)
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, srbenje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura	mrzlica, bolečina na mestu vstavljenega katetra
Preiskave		znižanje ravni kalija, hipomagneziemija, zvišanje ravni glukoze, znižanje ravni fosforja in zvišanje ravni fosforja

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 Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.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

Kaspofunginjev acetat je polsintetična lipopeptidna (ehinokandin) spojina, sintetizirana iz fermentacijskega produkta *Glarea-e lozoyensis*. Kaspofunginjev 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 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 Standards – NCCLS]).

Standardizirane tehnike za preizkušanje občutljivosti je za kvasovke določil EUCAST. Zaradi znatnih razlik v razponu MIC vrednosti za kaspofungin med različnimi laboratoriji mejne vrednosti EUCAST za kaspofungin še niso bile določene. Namesto mejnih vrednosti je treba upoštevati, da so izolati vrste *Candida*, ki so občutljivi za anidulafungin kot tudi za mikafungin, občutljivi za kaspofungin. Podobno

se izolate *C. parapsilosis*, intermediarne za anidulafungin in mikafungin, upošteva kot intermediarne za kaspofungin.

Mehanizem rezistence

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 rezistenco omogočijo mutacije na genih FKS1 in/ali FKS2 (pri *C. glabrata*). 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 *Aspergillus* je redka. Rezistenco na kaspofungin pri *Candidi* so opazili, vendar se pojavnost rezistence lahko razlikuje glede na vrsto ali območje.

Klinična učinkovitost in varnost

Invazivna kandidoza pri odraslih bolnikih: V prvotno študijo, ki je primerjala kaspofungin in amfotericin B pri zdravljenju invazivne kandidoze, je bilo vključenih 239 bolnikov. 24 bolnikov je imelo nevtropenijo. Najpogostejši diagnozi sta bili okužba krvi (kandidemija) (77 %, n = 186) in kandidni peritonitis (8 %, n = 19); bolniki s kandidnim endokarditisom, osteomielitisom ali meningitisom so bili iz študije izključeni. Kaspofungin so po 70-miligramskem začetnem 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) odziva na koncu intravenskega preučevanega zdravljenja je bilo vključenih 224 bolnikov; deleža ugodnega odziva pri zdravljenju invazivne kandidoze s kaspofunginom (73 % [80/109]) in amfotericinom B (62 % [71/115]) sta bila podobna [% razlike 12,7 (95,6 % IZ -0,7; 26,0)]. Med bolniki s kandidemijo sta bila deleža ugodnega odziva na koncu intravenskega preučevanega zdravljenja v analizi primarne učinkovitosti (analiza MITT– modified intention-to-treat) pri kaspofunginu (72 % [66/92]) in amfotericinu B (63 % [59/94]) podobna [% razlike 10,0 (95,0 % 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 kandidozo dnevno prejeli kaspofungin v odmerku 50 mg/dan (po začetnem odmerku 70 mg na prvi dan) ali 150 mg/dan (glejte poglavje 4.8). V tej študiji so bolnikom dajali odmerke kaspofungina dve uri (namesto običajnega enournega dajanja). Iz študije so izključili bolnike s sumom na kandidni endokarditis, meningitis ali osteomielitis. Ker je bila to študija primarnega zdravljenja, so izključili tudi bolnike, ki so bili že prej nedovzetni za protiglivična zdravila. Omejeno je bilo tudi število bolnikov z nevtropenijo, vključenih v študijo (8,0 %). Sekundarni cilj študije 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 % IZ - 5,9; 18,4]).

Invazivna aspergiloza pri odraslih bolnikih: 69 odraslih bolnikov (starih 18–80 let) z invazivno aspergilozo je bilo vključenih v odprto, neprimerjalno študijo za oceno varnosti, prenašanja in učinkovitosti kaspofungina. Bolniki so morali biti nedovzetni za druga standardna protiglivična zdravila (napredovanje bolezni ali nespremenjeno stanje ob vsaj 7-dnevem prejemanju drugih protiglivičnih zdravil) (84 % vključenih bolnikov) ali jih niso smeli prenašati (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) bolnikov, ki so dobili 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, 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 nedovzetni, 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 odraslih bolnikov s febrilno nevtropenijo: 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-miligramskem začetnem 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 zdravljenje. Določeni čas zdravljenja je bil do 72 ur po tem, ko je nevtropenija izginila, in največ 28 dni; zdravljenje bolnikov s potrjeno glivično 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 preučevanega zdravila povečati 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 % 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 preučevanega 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 preučevanega zdravljenja (kaspofungin 92,6 % [515/556], liposomski amfotericin B 89,2 % [481/539]), (4) brez prekinitve preučevanega 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 skupini s kaspofunginom 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 začetnem 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 kandidozo, ezofagealno kandidozo in invazivno aspergilozo (kot rešilno zdravljenje). Vključenih je bilo 49 bolnikov. Dobivali so kaspofungin, in sicer začetni 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 kandidozo, 10 invazivno aspergilozo in 1 bolnik ezofagealno kandidozo. Deleži ugodnega odziva za posamezno indikacijo so bili na koncu zdravljenja s kaspofunginom v analizi MITT naslednji: 81 % (30/37) pri invazivni kandidozi, 50 % (5/10) pri invazivni aspergilozi in 100 % (1/1) pri ezofagealni kandidozi.

V dvojno slepi, randomizirani (2:1), primerjalni nadzorovani študiji so ocenjevali varnost, prenašanje in učinkovitost kaspofungina (2 mg/kg/dan intravensko, infundiran v 2 urah) v primerjavi z amfotericin B deoksiholatom (1 mg/kg/dan) pri novorojenčkih in dojenčkih, mlajših od 3 mesecev, z invazivno kandidoza (potrjena kultura). Zaradi slabe vključenosti je bila študija zgodaj zaključena in randomiziranih je bilo le 51 bolnikov. Delež bolnikov s preživetjem brez gliv pri 2 tednih po zdravljenju je bil v skupini, ki je prejela kaspofungin (71,0 %), podoben kot v skupini, ki je prejela amfotericin B deoksiholat (68,8 %). Na podlagi te študije priporočil za odmerjanje pri novorojenčkih in dojenčkih ni mogoče podati.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Kaspofungin se obsežno veže na albumin. Delež nevezanega kaspofungina v plazmi je od 3,5 % pri zdravih prostovoljcih do 7,6 % pri bolnikih z invazivno kandidozo. 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 porazdeljenega 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 beljakovinami, ki predstavljajo majhen delež ireverzibilne vezave s plazemskimi beljakovinami.

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 znižujejo 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. Končni razpolovni čas radioaktivnosti je bil 12 do 15 dni. Majhna količina kaspofungina se izloči nespremenjena z urinom (približno 1,4 % odmerka).

Kaspofungin 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 izpostavljenost kaspofunginu so opazili pri odraslih bolnikih z ledvično okvaro in blago jetrno okvaro, pri ženskah in pri starejših. Na splošno je bilo povečanje 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 spodaj).

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

Jetрна okvara: 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).

Ledvična okvara: V klinični študiji enkratnih 70 mg odmerkov je bila farmakokinetika kaspofungina 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), napredovale okvare (kreatininski očistek 5 do 30 ml/min) in končne ledvične odpovedi (kreatininski očistek < 10 ml/min in na dializi) se je plazemska koncentracija kaspofungina po enem odmerku zmerno povečala (razpon: za 30 do 49 % AUC). Vendar pa pri odraslih bolnikih z invazivno kandidozo, ezofagealno kandidozo ali z invazivno aspergilozo, ki so dobivali kaspofungin 50 mg v večkratnih dnevni odmerkih, blaga do napredovala ledvična okvara ni pomembno vplivala na koncentracijo kaspofungina. Pri bolnikih z ledvično okvaro odmerka ni treba prilagoditi. Kaspofungin se ne dializira, zato po hemodializi ni potreben nadomestni odmerek.

Spol: Plazemske koncentracije kaspofungina so bile pri ženskah povprečno za 17–38 % višje 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 kandidozo 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 kaspofungina pri belcih, črnih, Latinoameričanih ter mesticah (potomcih belih in indijanskih staršev).

Pediatrični bolniki:

Pri mladostnikih (starih od 12 do 17 let), ki so dobivali kaspofungin v odmerku 50 mg/m² na dan (največ 70 mg na dan) je bila AUC_{0-24h} kaspofungina v plazmi na splošno primerljiva kot pri odraslih, ki so dobivali 50 mg kaspofungina na dan. Vsi mladostniki so dobivali odmerke > 50 mg na dan in 6 od 8 jih je dobivalo največji odmerek, 70 mg/dan. Koncentracija kaspofungina v plazmi je bila pri teh

mladostnikih nižja kot pri odraslih, ki so dobivali 70 mg na dan, tj. odmerek, ki so ga najpogosteje dobili mladostniki.

Pri otrocih (starih od 2 do 11 let), ki so dobivali 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 dobivali 50 mg kaspofungina na dan.

Pri majhnih otrocih (starih od 12 do 23 mesecev), ki so dobivali 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 dobivali 50 mg kaspofungina na dan, in kot pri starejših otrocih (starih od 2 do 11 let), ki so dobivali 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 dobival 50 mg/m² na dan, pokazali AUC_{0-24h} v enakem območju, kot je bila pri starejših otrocih pri uporabi 50 mg/m² in odraslih pri uporabi 50-miligramskega odmerka, medtem ko je bila AUC_{0-24h} pri enem 6-mesečnem otroku, ki je dobival 50 mg/m², nekoliko večja.

Pri novorojenčkih in dojenčkih (starih < 3 mesece), ki so dobivali kaspofungin v odmerku 25 mg/m² (kar ustreza povprečnemu dnevniemu odmerku 2,1 mg/kg), sta bili najvišji koncentraciji kaspofungina (C_{1h}) in koncentracija kaspofungina tik pred naslednjim odmerkom (C_{24h}) po večkratnih odmerkih podobni kot pri odraslih, ki so dobivali 50 mg kaspofungina na dan. Prvi dan je bila C_{1h} pri teh novorojenčkih in dojenčkih primerljiva, C_{24h} pa zmerno 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 naredili 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 pri 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 E421
koncentrirana klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
ogljikov dioksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Ne mešajte z vehikli, ki vsebujejo glukozo, ker kaspofungin v njih ni stabilen. ***Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.***

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rekonstituirani koncentrat: Kemična in fizikalna stabilnost po rekonstituciji sta dokazani za 24 ur, če se vialo shranjuje pri temperaturi 25 °C ali manj in je pripravljena z vodo za injekcije. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj.

Razredčena raztopina za infundiranje: treba jo je uporabiti takoj. Kemična in fizikalna stabilnost zdravila po redčenju sta dokazani za 24 ur pri temperaturi 25 °C ali manj, oziroma 48 ur, če je infuzijska vreča (steklenica) shranjena na hladnem (2 do 8 °C), če je 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.

Kaspofungin ne vsebuje konzervansov. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred odgovoren uporabnik. Shranjevanje običajno ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C, razen če se rekonstitucija in redčenje izvaja v kontroliranih in 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

10 ml viala iz stekla tipa I z bromobutilnim zamaškom in aluminijastim tesnilom z rdečo plastično zaporko (flip-off).

10 ml viala iz stekla tipa I z bromobutilnim zamaškom in aluminijastim tesnilom z oranžno plastično zaporko (flip-off).

Na voljo so pakiranja z 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava kaspofungina

Po rekonstituciji je kaspofungin bistra in brezbarvna raztopina brez kakršnihkoli delcev.

Raztopino za infundiranje vizualno preglejte, da ne vsebuje vidnih delcev in da ni spremenila barve. Za informacije o kemično-fizikalnem roku uporabe po rekonstituciji glejte poglavje 6.3.

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

NAVODILA ZA UPORABO PRI ODRASLIH BOLNIKI

Kaspofungin STADA Arzneimittel 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1. korak: Priprava koncentrata

Za pripravo koncentrata prenesite vialo na sobno temperaturo in vanjo aseptično dodajte 10,5 ml vode

za injekcije. Koncentracija pripravljene koncentrata bo 5,2 mg/ml.

Bel do skoraj bel kompaktni liofilizirani prašek se bo popolnoma raztopil. Nežno mešajte, da dobite bistro raztopino. Pripravljeno raztopino je treba vizualno pregledati, da ne vsebuje vidnih delcev in da ni spremenila barve. Tako pripravljeno raztopino lahko shranite za največ 24 ur pri temperaturi 25 °C ali manj.

2. korak: Dodajanje koncentrata zdravila Kaspofungin STADA Arzneimittel v bolnikovo raztopino za infundiranje

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 pripravljene koncentrata (kot je prikazano v spodnji preglednici) aseptično dodate v 250-mililitrsko infuzijsko vrečo ali steklenico. Če je to iz zdravstvenih razlogov potrebno, lahko za 50-miligramske ali 35-miligramske dnevne odmerke pripravite manjšo prostornino infuzije – 100 ml. Raztopine ne uporabite, če je motna ali če je nastala oborina.

Kaspofungin STADA Arzneimittel 70 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1. korak: Priprava koncentrata

Za pripravo koncentrata prenesite vialo na sobno temperaturo in vanjo aseptično dodajte 10,5 ml vode za injekcije. Koncentracija pripravljene koncentrata bo 7,2 mg/ml.

Bel do skoraj bel kompaktni liofilizirani prašek se bo popolnoma raztopil. Nežno mešajte, da dobite bistro raztopino. Pripravljeno raztopino je treba vizualno pregledati, da ne vsebuje vidnih delcev in da ni spremenila barve. Tako pripravljeno raztopino lahko shranite za največ 24 ur pri temperaturi 25 °C ali manj.

2. korak: Dodajanje koncentrata zdravila Kaspofungin STADA Arzneimittel v bolnikovo raztopino za infundiranje

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 pripravljene koncentrata (kot je prikazano v spodnji preglednici) aseptično dodate v 250-mililitrsko infuzijsko vrečo ali steklenico. Če je to iz zdravstvenih razlogov potrebno, lahko za 50-miligramske ali 35-miligramske 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

Kaspofungin STADA Arzneimittel 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

ODMEREK*	Prostornina koncentrata zdravila Kaspofungin STADA Arzneimittel, ki ga je treba dodati v infuzijsko vrečo ali steklenico	Standardna priprava (koncentrat zdravila Kaspofungin STADA Arzneimittel dodan v 250 ml) končna koncentracija	Manjša prostornina infuzije (koncentrat zdravila Kaspofungin STADA Arzneimittel dodan v 100 ml) končna koncentracija
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg ob zmanjšani prostornini infuzije	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg pri zmerni jetrni okvari (iz ene 50-miligramske vialo)	7 ml	0,14 mg/ml	-

35 mg pri zmerni jetrni okvari (iz ene 50-miligranske vial) ob zmanjšani prostornini infuzije	7 ml	-	0,34 mg/ml
---	------	---	------------

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

Kasprofungin STADA Arzneimittel 70 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

ODMEREK*	Prostornina koncentrata zdravila Kasprofungin STADA Arzneimittel, ki ga je treba dodati v infuzijsko vrečo ali steklenico	Standardna priprava (koncentrat zdravila Kasprofungin STADA Arzneimittel dodan v 250 ml) končna koncentracija	Manjša prostornina infuzije (koncentrat zdravila Kasprofungin STADA Arzneimittel dodan v 100 ml) končna koncentracija
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Ni priporočljivo
70 mg (iz dveh 50-miligramskih vial)**	14 ml	0,28 mg/ml	Ni priporočljivo
35 mg pri zmerni jetrni okvari (iz ene 70-miligranske vial)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

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

**Če 70-miligramska viala ni na voljo, se lahko 70-miligramski odmerek pripravi iz dveh 50-miligramskih vial.

NAVODILA ZA UPORABO PRI PEDIATRIČNIH BOLNIKI

Izračun telesne površine za pediatrično odmerjanje

Pred pripravo infuzije izračunajte bolnikovo telesno površino po naslednji formuli (Mostellerjeva² formula):

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

Kasprofungin STADA Arzneimittel 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

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

- Dejanski začetni odmerek za pediatričnega bolnika določite na podlagi njegove telesne površine (izračunane, kot je prikazano zgoraj) po naslednji enačbi:
telesna površina (m²) x 70 mg/m² = začetni odmerek
Največji začetni odmerek prvi dan ne sme preseči 70 mg, ne glede na izračunani odmerek za bolnika.
- Pustite, da se ohlajena viala zdravila Kasprofungin STADA Arzneimittel ogreje na sobno temperaturo.
- Aseptično dodajte 10,5 ml vode za injekcije.^a Pripravljeno raztopino lahko shranite za največ 24 ur pri temperaturi 25 °C ali manj.^b Končna koncentracija kasprofungina v viali bo tako 5,2 mg/ml.

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

4. Potegnite iz viala količino zdravila, ki ustreza izračunanemu začetnemu odmerku (1. korak). Aseptično prenesite to količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin STADA Arzneimittel v infuzijsko vrečo (ali steklenico), ki vsebuje 250 ml 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za injekcije ali raztopine Ringerjevega laktata. Druga možnost je, da količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin STADA Arzneimittel dodate zmanjšani količini 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za injekcije ali raztopine Ringerjevega laktata, vendar končna koncentracija ne sme preseči 0,5 mg/ml. Raztopino za infundiranje je treba uporabiti v 24 urah, če je shranjena pri temperaturi 25 °C ali manj, ali v 48 urah, če je shranjena na hladnem pri temperaturi od 2 do 8 °C (glejte poglavje 6.3).

Priprava infuzije 50 mg/m² za pediatrične bolnike, stare več kot 3 mesece (z uporabo 50-miligramske viala)

1. Dejanski dnevni vzdrževalni odmerek za pediatričnega bolnika določite na podlagi njegove telesne površine (izračunane, kot je prikazano zgoraj) po naslednji enačbi:
telesna površina (m²) x 50 mg/m² = dnevni vzdrževalni odmerek
Dnevni vzdrževalni odmerek ne sme preseči 70 mg, ne glede na izračunani odmerek za bolnika.
2. Pustite, da se ohlajena viala zdravila Kaspofungin STADA Arzneimittel ogreje na sobno temperaturo.
3. Aseptično dodajte 10,5 ml vode za injekcije.^a Pripravljeno raztopino lahko shranite za največ 24 ur pri temperaturi 25 °C ali manj.^b Končna koncentracija kaspofungina v viali bo tako 5,2 mg/ml.
4. Potegnite iz viala količino zdravila, ki ustreza izračunanemu dnevni vzdrževalni odmerku (1. korak). Aseptično prenesite to količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin STADA Arzneimittel v infuzijsko vrečo (ali steklenico), ki vsebuje 250 ml 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za injekcije ali raztopine Ringerjevega laktata. Druga možnost je, da količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin STADA Arzneimittel dodate zmanjšani količini 0,9-odstotne, 0,45-odstotne ali 0,225-odstotne raztopine natrijevega klorida za injekcije ali raztopine Ringerjevega laktata, vendar končna koncentracija ne sme preseči 0,5 mg/ml. Raztopino za infundiranje je treba uporabiti v 24 urah, če je shranjena pri temperaturi 25 °C ali manj, ali v 48 urah, če je shranjena na hladnem pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Opombe v zvezi s pripravo:

^a Bela do skoraj bela pogača se bo povsem raztopila. Mešajte nežno, dokler ne dobite bistre raztopine.

^b Med pripravo in pred infundiranjem pripravljeno raztopino preglejte in se prepričajte, da ni obarvana in ne vsebuje delcev. Raztopine ne uporabite, če je motna ali če se je pojavila oborina.

^c Zdravilo Kaspofungin STADA Arzneimittel je pripravljeno tako, da zagotavlja polni, na viali označeni odmerek (50 mg), če iz viala potegnete 10 ml.

Kaspofungin STADA Arzneimittel 70 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Priprava infuzije 70 mg/m² za pediatrične bolnike, stare več kot 3 mesece (z uporabo 70-miligramske viala)

1. Dejanski začetni odmerek za pediatričnega bolnika določite na podlagi njegove telesne površine (izračunane, kot je prikazano zgoraj) po naslednji enačbi:
telesna površina (m²) x 70 mg/m² = začetni odmerek
Največji začetni odmerek prvi dan ne sme preseči 70 mg, ne glede na izračunani odmerek za bolnika.
2. Pustite, da se ohlajena viala zdravila Kaspofungin STADA Arzneimittel ogreje na sobno temperaturo.

3. Aseptično dodajte 10,5 ml vode za injekcije.^a Pripravljeno raztopino lahko shranite za največ 24 ur pri temperaturi 25 °C ali manj.^b Končna koncentracija kaspofungina v viali bo tako 7,2 mg/ml.
4. Potegnite iz vial količino zdravila, ki ustreza izračunanemu začetnemu odmerku (1. korak). Aseptično prenesite to količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin STADA Arzneimittel v infuzijsko vrečo (ali steklenico), ki vsebuje 250 ml 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za injekcije ali raztopine Ringerjevega laktata. Druga možnost je, da količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin STADA Arzneimittel dodate zmanjšani količini 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za injekcije ali raztopine Ringerjevega laktata, vendar končna koncentracija ne sme preseči 0,5 mg/ml. Raztopino za infundiranje je treba uporabiti v 24 urah, če je shranjena pri temperaturi 25 °C ali manj, ali v 48 urah, če je shranjena na hladnem pri temperaturi od 2 do 8 °C.

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

1. Dejanski dnevni vzdrževalni odmerek za pediatričnega bolnika določite na podlagi njegove telesne površine (izračunane, kot je prikazano zgoraj) po naslednji enačbi:
telesna površina (m²) x 50 mg/m² = dnevni vzdrževalni odmerek
Dnevni vzdrževalni odmerek ne sme preseči 70 mg, ne glede na izračunani odmerek za bolnika.
2. Pustite, da se ohlajena viala zdravila Kaspofungin STADA Arzneimittel ogreje na sobno temperaturo.
3. Aseptično dodajte 10,5 ml vode za injekcije.^a Pripravljeno raztopino lahko shranite za največ 24 ur pri temperaturi 25 °C ali manj.^b Končna koncentracija kaspofungina v viali bo tako 7,2 mg/ml.
4. Potegnite iz vial količino zdravila, ki ustreza izračunanemu dnevnemu vzdrževalnemu odmerku (1. korak). Aseptično prenesite to količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin STADA Arzneimittel v infuzijska vrečo (ali steklenico), ki vsebuje 250 ml 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za injekcije ali raztopine Ringerjevega laktata. Druga možnost je, da količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin STADA Arzneimittel dodate zmanjšani količini 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za injekcije ali raztopine Ringerjevega laktata, vendar končna koncentracija ne sme preseči 0,5 mg/ml. Raztopino za infundiranje je treba uporabiti v 24 urah, če je shranjena pri temperaturi 25 °C ali manj, ali v 48 urah, če je shranjena na hladnem pri temperaturi od 2 do 8 °C (glejte poglavje 6.3).

Opombe v zvezi s pripravo:

^a Bela do skoraj bela pogača se bo povsem raztopila. Mešajte nežno, dokler ne dobite bistre raztopine.

^b Med pripravo in pred infundiranjem pripravljeno raztopino preglejte in se prepričajte, da ni obarvana in ne vsebuje delcev. Raztopine ne uporabite, če je motna ali če se je pojavila oborina.

^c Zdravilo Kaspofungin STADA Arzneimittel je pripravljeno tako, da zagotavlja polni, na viali označeni odmerek (70 mg), če iz vial potegnete 10 ml.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

H/20/02765/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 11. 2020

Datum zadnjega podaljšanja: 24. 8. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 11. 2022