

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kaspofungin Teva 50 mg prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje
 Kaspofungin Teva 70 mg prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 50 mg viala vsebuje 50 mg kaspofungina (v obliki acetata).
 Ena 70 mg viala vsebuje 70 mg kaspofungina (v obliki acetata).

Po rekonstituciji v 10,5 ml vode za injiciranje vsebuje 1 ml koncentrata 5,2 mg ali 7,2 mg kaspofungina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
 Bel do skoraj bel liofiliziran prašek.

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 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 glivnih okužb (npr. s *Candido* ali *Aspergillusom*) pri febrilnih, nevtropeničnih odraslih ali pediatričnih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s kaspofunginom mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju invazivnih glivnih okužb.

Odmerjanje

Odrasli

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 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, Mostellerjeva¹ formula). Za vse indikacije je treba 1. dan uporabiti en uvajalni odmerek 70 mg/m² (vendar absolutni

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

odmerek ne sme preseči 70 mg), čemer 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. 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 (ANC (absolutno število nevtrofilcev) \geq 500). Bolnike s potrjeno glivno 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 kulture postanejo 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

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).

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 nimamo (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 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 tudi 50 mg viala.
Kaspofungin 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 kaspofungina so poročali o anafilaksiji. Če se 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 zaradi katerih je treba prekiniti dajanje kaspofungina in/ali uvesti ustrezno zdravljenje.

Omejeni podatki kažejo, 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 uporabo kaspofungina s 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 med trženjem zdravila dobivali kaspofungin in ciklosporin 1 do 290 dni (mediana 17,5 dni), niso opazili resnih neželenih učinkov na jetra. Ti podatki kažejo, da se kaspofungin lahko uporablja pri bolnikih, ki prejemajo 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 katerokoli stopnjo jetrne okvare nimamo. Pričakovati je večjo izpostavitve kot pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro, zato je treba pri njih kaspofungin previdno uporabljati (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.

V obdobju trženja kaspofungina 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 nadaljevanje).

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 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 zmanjšal 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 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 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 zmanjšale. Po dveh tednih zdravljenja je imel rifampicin omejen učinek na AUC, koncentracije, izmerjene tik pred naslednjim odmerkom, pa so bile 30 % manjše kot pri odraslih preiskovancih, ki so dobivali 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. Omejeni podatki iz populacijskih farmakokinetičnih študij kažejo, 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 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 koncentracijo kaspofungina, izmerjeno tik pred naslednjim odmerkom. 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 je to nujno potrebno. Študije na živalih so pokazale toksičen 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 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 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:

<i>Organski sistem</i>	<i>Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)</i>	<i>Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)</i>	<i>Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)</i>
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	znižanje hemoglobina, znižanje hematokrita, zmanjšano število levkocitov	anemija, trombocitopenija, motnje strjevanja krvi, 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 neravnovesja elektrolitov, hiperglikemija, hipokalcemija, metabolična acidoza	
<i>Psihiatrične motnje</i>		anksioznost, zmedenost, 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, nelagodni občutek v želodcu, napihnjenost trebuha, ascites, zaprtje, disfagija, vetrovi	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	zvišane vrednosti jetrnih testov (alanin aminotransferaze,	holestaza, hepatomegalija, hiperbilirubinemija, zlatenica, nenormalno	

	aspartat aminotransferaze, alkalne fosfataze v krvi, konjugiranega bilirubina, bilirubina v krvi)	delovanje jeter, hepatotoksičnost, jetrno obolenje, zvišane vrednosti gama-glutamiltransferaze	
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, srbenje, eritem, hiperhidroza	multiformni eritem, makularni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, srbeč izpuščaj, urtikarija, alergijski dermatitis, generalizirano srbenje, eritematozni izpuščaj, generalizirani izpuščaj, ošpicam podoben izpuščaj, poškodba kože	toksična epidermalna nekroliza in Stevens-Johnsonov sindrom (glejte poglavje 4.4)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	bolečina v hrbtu, bolečina v okončinah, bolečina v kosteh, šibkost mišic, mialgija	
Bolezni sečil		odpoved ledvic, akutna odpoved ledvic	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura, 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, oteklina na mestu infundiranja, flebitis na mestu injiciranja, periferni edem, občutljivost, nelagodje v prsnem košu, bolečina v prsnem košu, edem obraza, občutek spremembe telesne temperature, induracija, ekstravazacija na mestu infundiranja, draženje 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, oteklina na mestu injiciranja, splošno slabo počutje, edem	
Preiskave	znižane vrednosti kalija v krvi, znižane	zvišanje kreatinina v krvi, prisotnost eritrocitov v	

	vrednosti albumina v krvi	urinu, znižane vrednosti celokupnih beljakovin, prisotnost beljakovin v urinu, podaljšan protrombinski čas, skrajšan protrombinski čas, znižane vrednosti natrija v krvi, zvišane vrednosti natrija v krvi, znižane vrednosti kalcija v krvi, zvišane vrednosti kalcija v krvi, znižane vrednosti klorida v krvi, zvišane vrednosti glukoze v krvi, znižane vrednosti magnezija v krvi, znižane vrednosti fosforja v krvi, zvišane vrednosti fosforja v krvi, zvišane vrednosti sečnine v krvi, podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas, znižane vrednosti hidrogenkarbonata v krvi, zvišane vrednosti klorida v krvi, zvišane vrednosti kalija v krvi, zvišanje krvnega tlaka, znižane vrednosti sečne kisline v krvi, prisotnost krvi v urinu, nenormalni zvoki pri dihanju, znižanje ogljikovega dioksida, zvišane vrednosti imunosupresivov, povišano internacionalno normalizirano razmerje, 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 uveljavljem 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 odmerek 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 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

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

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

Kaspofunginijev acetat je polsintetična lipopeptidna (ehinokandin) spojina, sintetizirana iz fermentacijskega produkta *Glarea 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 odmrta 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 rezistenco na številne protimikrobne učinkovine, 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 [NCCLS - National Committee for Clinical Laboratory Standard]).

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 odpornosti

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. Rezistenca proti kaspofunginu pri *Candidi* so opazili, vendar se pojavnost rezistence lahko razlikuje glede na vrsto ali območje.

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 izginitev 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% 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% 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 so bili že prej nedovzetni za 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% 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 nedovzetni za druga standardna protiglivična zdravila (napredovanje bolezni ali nespremenjeno stanje ob vsaj 7 dnevem prejetju 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) bolnikih, 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 febrilnih, nevtropeničnih odraslih bolnikov: Klinična študija je zajela skupno 1.111 bolnikov s trdovratno 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% IZ -5,6; 6,0)]. Celotni odziv je bil ocenjen kot ugoden, če je bilo izpolnjenih vseh 5 naslednjih meril: (1) uspešno zdravljenje katerekoli osnovne glivne okužbe (kaspofungin 51,9 % [14/27], liposomski amfotericin B 25,9 % [7/27]), (2) brez izbruha glivnih 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 1. 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. Dobivali so kaspofungin, in sicer uvajalni odmerek 70 mg/m² 1. 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.

V dvojno slepi, randomizirani (2:1) študiji, primerjani z učinkovino, so ocenjevali varnost, prenašanje in učinkovitost kaspofungina (2 mg/kg/dan intravensko, infundiranega v 2 urah) v primerjavi z amfotericin B deoksiholatom (1 mg/kg/dan) pri novorojenčkih in dojenčkih, mlajših od 3 mesecev, z invazivno kandidiazo (potrjena kultura). Zaradi slabe vključenosti je bila študija zaključena predčasno; 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 z amfotericin B deoksiholatom (68,8 %). Na podlagi te študije priporočil za odmerjanje pri novorojenčkih in dojenčkih ni mogoče podati.

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 kaspofungina 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).

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 izpostavitve kaspofunginu 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 kandidiazo so ugotovili, da telesna masa vpliva na farmakokinetiko kaspofungina. 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 katerokoli 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 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 kandidiazo, ezofagealno kandidiazo 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 okvaro ledvic 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 % večje kot pri moških.

Starejši: 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 kandidiazo 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 (potomci 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 med uporabo 50 mg/m² in odraslih med uporabo 50 mg odmerka, pri enem 6-mesečnem otroku, ki je dobival 50 mg/m², pa je bila AUC_{0-24h} nekoliko večja.

Pri novorojenčkih in dojenčkih (starih <3 mesece), ki so dobivali kaspofungin v odmerku 25 mg/m² (kar ustreza povprečnemu dnevni odmerku 2,1 mg/kg), sta bili največja koncentracija 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_{2h} (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 bregjih 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. Dolgoročnih študij pri živalih za oceno karcinogenega potenciala niso izvedli. 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
ocetna kislina, koncentrirana (ledocet)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Zdravilo Kaspofungin Teva ne vsebuje konzervansov. Kemična in fizikalna stabilnost rekonstituiranega koncentrata je bila dokazana za 24 ur pri temperaturi 25 °C ali manj in pri 5 ± 3 °C, če je razredčena z vodo za injekcije. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj razen, če metoda odpiranja/rekonstitucije/redčenja izključuje mikrobiološko kontaminacijo. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas uporabe po pripravi raztopine in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

Kemična in fizikalna stabilnost razredčene raztopine za infuzijo je bila dokazana za 48 ur pri temperaturi 2 do 8 °C in pri sobni temperaturi (25 °C), če je razredčena z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) ali 2,25 mg/ml (0,225 %) ali raztopino Ringerjevega laktata.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas uporabe po pripravi raztopine in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Normalno naj ta čas ne bi bil daljši od 24 ur, če raztopino shranjujemo pri temperaturi 2 do 8 °C, razen če sta priprava in redčenje potekala v kontroliranih, validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprte vial: 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 Teva 50 mg

10 ml viala iz brezbarvnega prozornega stekla tipa I s sivim gumijastim (bromobutilnim) zamaškom z aluminijastim trakom in rdečo (polipropilensko) plastično 'flip-off' zaporko.

Kasprofungin Teva 70 mg

10 ml viala iz brezbarvnega prozornega stekla tipa I s sivim gumijastim (bromobutilnim) zamaškom z aluminijastim trakom in oranžno (polipropilensko) plastično 'flip-off' zaporko.

Na voljo so škatle z 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava zdravila Kasprofungin Teva

ZA PRIPRAVO NE UPORABLJAJTE VEHIKLOV, KI VSEBUJEJO GLUKOZO, ker zdravilo Kasprofungin Teva v njih ni stabilno. ZDRAVILA KASPOFUNGIN TEVA NE MEŠAJTE IN NE INFUNDIRAJTE SKUPAJ S KATERIM KOLI DRUGIM ZDRAVILOM, ker ni podatkov o kompatibilnosti zdravila Kasprofungin Teva in drugih učinkovin, aditivov in zdravil za intravensko uporabo. Raztopino za infundiranje vizualno pregledajte, da ne vsebuje vidnih delcev in da ni spremenila barve.

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

Kasprofungin Teva 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

NAVODILA ZA UPORABO PRI ODRASLIH BOLNIKI

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. Previdno premešajte, 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 ali pri 5 ± 3 °C.

2. korak: Priprava končne raztopine zdravila Kasprofungin Teva 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 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*	Prostornina koncentrata zdravila Kasprofungin Teva, ki ga je treba vbrizgati v infuzijsko vrečko ali steklenico	Standardna priprava (koncentrat zdravila Kasprofungin Teva dodan v 250 ml) končna koncentracija	Manjša prostornina infuzije (koncentrat zdravila Kasprofungin Teva dodan v 100 ml) končna koncentracija
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg / zmanjšana prostornina infuzije	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg pri zmerni jetrni okvari (iz ene 50-ml	7 ml	0,14 mg/ml	-

viale)			
35 mg pri zmerni jetrni okvari (iz ene 50-ml viale) / zmanjšana prostornina infuzije	7 ml	-	0,34 mg/ml

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

NAVODILA ZA UPORABO PRI PEDIATRIČNIH BOLNIKI

Izračun telesne površine za pediatrično odmerjanje

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

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

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

- Dejanski uvajalni 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 = uvajalni odmerek
Največji uvajalni odmerek 1. dan ne sme preseči 70 mg, ne glede na izračunani odmerek za bolnika.
- Pustite, da se ohlajena viala z zdravilom Kaspofungin Teva ogreje na sobno temperaturo.
- Aseptično dodajte 10,5 ml vode za injekcije.^a Pripravljen raztopino lahko shranite za največ 24 ur pri temperaturi 25 °C ali manj ali pri 5 ± 3 °C.^b Končna koncentracija kaspofungina v viali bo tako 5,2 mg/ml.
- Potegnite iz viale količino zdravila, ki ustreza izračunanemu uvajalnemu odmerku (1. korak). Aseptično prenesite to količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin Teva v infuzijsko vrečko (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 Teva 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 48 urah, če je shranjena na hladnem pri temperaturi od 2 do 8 °C ali pri sobni temperaturi (25 °C).

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

- 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.
- Pustite, da se ohlajena viala z zdravilom Kaspofungin Teva ogreje na sobno temperaturo.
- Aseptično dodajte 10,5 ml vode za injekcije.^a Pripravljen raztopino lahko shranite za največ 24 ur pri temperaturi 25 °C ali manj ali pri 5 ± 3 °C.^b Končna koncentracija kaspofungina v viali bo tako 5,2 mg/ml.
- Potegnite iz viale količino zdravila, ki ustreza izračunanemu dnevnemu vzdrževalnemu odmerku (1. korak). Aseptično prenesite to količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin Teva v infuzijsko vrečko (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 Teva 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 48 urah, če je shranjena na hladnem pri temperaturi od 2 do 8 °C ali pri sobni temperaturi (25 °C).

Opombe v zvezi s pripravo:

- a. Bela ali skoraj bela pogača se bo povsem raztopila. Nežno mešajte, 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 Teva je pripravljeno tako, da zagotavlja polni, na viali označeni odmerek (50 mg), če iz vial potegnete 10 ml.

Kaspofungin Teva 70 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

NAVODILA ZA UPORABO PRI ODRASLIH BOLNIKI

1. korak: Priprava koncentrata

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

Bel do skoraj bel kompaktni liofilizirani prašek se bo popolnoma raztopil. Previdno premešajte, 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 ali pri 5 ± 3 °C.

2. korak: Priprava končne raztopine zdravila Kaspofungin Teva 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 pripravljenega 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*	Prostornina koncentrata zdravila Kaspofungin Teva, ki ga je treba vbrizgati v infuzijsko vrečko ali steklenico	Standardna priprava (koncentrat zdravila Kaspofungin Teva dodan v 250 ml) končna koncentracija	Manjša prostornina infuzije (koncentrat zdravila Kaspofungin Teva dodan v 100 ml) končna koncentracija
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Ne priporočamo.
70 mg (iz dveh vial po 50 mg)**	14 ml	0,28 mg/ml	Ne priporočamo.
35 mg pri zmerni jetrni okvari (iz ene 70-ml vial)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

*Za rekonstitucijo vseh vial je treba uporabiti 10,5ml 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 po naslednji formuli (Mostellerjeva formula):

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

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

- Dejanski uvajalni 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 = uvajalni odmerek
Največji uvajalni odmerek 1. dan ne sme preseči 70 mg, ne glede na izračunani odmerek za bolnika.
- Pustite, da se ohlajena viala z zdravilom Kaspofungin Teva 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 ali pri 5 ± 3 °C.^b Končna koncentracija kaspofungina v viali bo tako 7,2 mg/ml.
- Potegnite iz viala količino zdravila, ki ustreza izračunanemu uvajalnemu odmerku (1. korak). Aseptično prenesite to količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin Teva v infuzijsko vrečko (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 Teva 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 48 urah, če je shranjena na hladnem pri temperaturi od 2 do 8 °C ali pri sobni temperaturi (25 °C).

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

- 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.
- Pustite, da se ohlajena viala z zdravilom Kaspofungin Teva 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 ali pri 5 ± 3 °C.^b Končna koncentracija kaspofungina v viali bo tako 7,2 mg/ml.
- Potegnite iz viala količino zdravila, ki ustreza izračunanemu dnevnemu vzdrževalnemu odmerku (1. korak). Aseptično prenesite to količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin Teva v infuzijsko vrečko (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 Teva 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 48 urah, če je shranjena na hladnem pri temperaturi od 2 do 8 °C ali pri sobni temperaturi (25 °C).

Opombe v zvezi s pripravo:

- Bela ali skoraj bela pogača se bo povsem raztopila. Nežno mešajte, dokler ne dobite bistre raztopine.
- 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 Teva je pripravljeno tako, da zagotavlja polni, na viali označeni odmerek (70 mg), če iz viale potegnete 10 ml.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

H/19/02677/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. 12. 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 25. 7. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 01. 2022