

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Kaspo fungin Mylan 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 50 mg kaspo fungina (v obliki kaspo funginijevega acetata).

Po rekonstituciji v 10,5 ml vode za injiciranje 1 ml koncentrata vsebuje 5,2 mg kaspo fungina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Pred pripravo je produkt bel do skoraj bel kompakten 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 oblikami amfotericina B in/ali itrakonazolom ali teh zdravil ne prenašajo. Nedovzetnost pomeni, da po najmanj 7 dneh prejemanja terapevtskih odmerkov učinkovitega antimikotika okužba še vedno napreduje ali se stanje ne izboljša.
- Empirično zdravljenje domnevnih glivnih okužb (npr. s *Candido* ali *Aspergillusom*) pri odraslih ali pediatričnih bolnikih s febrilno nevtropenijo.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s kaspo funginom mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju/obravnavi invazivnih glivnih okužb.

##### Odmerjanje

###### *Odrasli bolniki*

Prvi dan je potreben enkratni 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 kaspo fungin 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 formula). Za vse indikacije je treba 1. dan uporabiti enkratni začetni odmerek 70 mg/m<sup>2</sup> (vendar absolutni dejanski odmerek ne sme preseči 70 mg), čemur sledi uporaba 50 mg/m<sup>2</sup> na dan (pri čemer absolutni dejanski

odmerek ne sme preseči 70 mg na dan). Če bolnik dnevni odmerek 50 mg/m<sup>2</sup> dobro prenaša, vendar ta odmerek ne prinese ustreznega kliničnega odziva, je mogoče dnevni odmerek povečati na 70 mg/m<sup>2</sup> na dan (pri čemer absolutni dejanski 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. Majhna količina podatkov nakazuje, da lahko pri novorojenčkih in dojenčkih (starih manj kot 3 mesece) razmislimo o zdravljenju s kaspofunginom v odmerku 25 mg/m<sup>2</sup> na dan, pri malčkih (starih od 3 do 11 mesecev) pa v odmerku 50 mg/m<sup>2</sup> 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 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 zdravljenje z antimikotiki. Na splošno je treba zdravljenje z antimikotiki 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 mora zdravljenje trajati vsaj še 7 dni po prenehanju simptomov.

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

#### **Posebne skupine bolnikov**

##### *Starejši bolniki*

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

##### *Okvara ledvic*

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

##### *Okvara jeter*

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

#### Sočasna uporaba z induktorji presnovnih encimov

Malo podatkov nakazuje, da je treba pri odraslih bolnikih v primeru sočasne uporabe kaspofungina z določenimi induktorji presnovnih encimov razmisliti o povečanju dnevnega odmerka kaspofungina na 70 mg (po 70 mg 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/m<sup>2</sup> na dan (pri čemer pa absolutni dejanski dnevni odmerek ne sme preseči 70 mg).

#### Način uporabe

Po rekonstituciji in redčenju je treba raztopino dajati v počasni, približno enourni intravenski infuziji. Rekonstituirana raztopina je bistra in jo je treba vizualno pregledati glede prisotnosti delcev ali spremembe barve.

Za navodila glede rekonstitucije glejte poglavje 6.6.

Na voljo so vialo po 70 mg in 50 mg kaspofungina. Kaspofungin je treba dajati 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 ki lahko zahtevajo ukinitve kaspofungina in/ali ustrezno zdravljenje.

Malo podatkov kaže, da kaspofungin ne deluje proti manj pogostnim kvasovkam, ki niso iz vrst *Candida* ali plesnim, ki niso iz vrst *Aspergillus*. Učinkovitost kaspofungina proti tem glivnim patogenom ni bila ugotovljena.

Sočasno zdravljenje s kaspofunginom in ciklosporinom so preučevali tako pri zdravih odraslih prostovoljcih kot pri odraslih bolnikih. Pri nekaterih zdravih odraslih prostovoljcih, ki so sočasno dobili dva odmerka ciklosporina 3 mg/kg ter kaspofungin, je prišlo do prehodnega povišanja vrednosti alanin transaminaze (ALT) in aspartat transaminaze (AST), ki je bilo manjše ali enako 3-kratni zgornji meji normalne vrednosti in se je normaliziralo po prekinitvi zdravljenja. V retrospektivni študiji pri 40 bolnikih, ki so v obdobju trženja zdravila dobivali kaspofungin in ciklosporin 1 do 290 dni (mediano 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 okvaro jeter se je AUC povečala za približno 20 %, pri odraslih bolnikih z zmerno okvaro jeter pa za približno 75 %. Odraslim bolnikom z zmerno okvaro jeter je priporočljivo dnevni odmerek zmanjšati na 35 mg. Kliničnih izkušenj pri odraslih bolnikih s hudo okvaro jeter ali pri pediatričnih bolnikih s katero koli stopnjo okvare jeter ni. Pričakovati je večjo izpostavljenost kot pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, zato je treba pri njih kaspofungin uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri zdravih prostovoljcih in pri odraslih ter pediatričnih bolnikih, zdravljenih s kaspofunginom, so opazili nenormalne laboratorijske vrednosti izvidov testov delovanja jeter. Pri nekaterih odraslih in pediatričnih bolnikih z resnimi že obstoječimi boleznimi, ki so sočasno s kaspofunginom prejeli 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 testov delovanja jeter, 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 inducirал presnove drugih učinkovin z encimom CYP3A4. Kaspofungin ni substrat za P-glikoprotein in je šibek substrat za encime sistema citokrom P450. Vendar pa so v farmakoloških in kliničnih študijah ugotovili medsebojno delovanje kaspofungina z drugimi zdravili (glejte spodaj v nadaljevanju).

V dveh kliničnih študijah pri zdravih odraslih preiskovancih je ciklosporin A (en odmerek 4 mg/kg ali dva odmerka 3 mg/kg v 12-urnem razmiku) povečal AUC kaspofungina za približno 35 %. To povečanje AUC je verjetno posledica manjšega privzema kaspofungina v jetra. Kaspofungin ni povečal plazemskih koncentracij ciklosporina. Pri sočasnem dajanju kaspofungina in ciklosporina je prišlo do prehodnega zvišanja vrednosti jetrne ALT in AST, ki je bilo manjše ali enako 3-kratni zgornji meji normalne vrednosti, kar se je po ukinitvi zdravil normaliziralo. V retrospektivni študiji pri 40 bolnikih, ki so se v obdobju trženja zdravila zdravili s kaspofunginom in ciklosporinom 1 do 290 dni (mediano 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 najmanjšo koncentracijo takrolimusa, izmerjeno tik pred naslednjim odmerkom, za 26 %. Pri bolnikih, ki prejemajo obe zdravili, sta nujno potrebna običajno spremljanje koncentracije takrolimusa v krvi in ustrezna prilagoditev odmerkov takrolimusa.

Klinične študije pri zdravih odraslih prostovoljcih kažejo, da itrakonazol, amfotericin B, mikofenolat, nelfinavir ali takrolimus ne spremenijo farmakokinetike kaspofungina 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 najmanjše koncentracije kaspofungina, izmerjene tik pred naslednjim odmerkom, če je bilo zdravljenje z obema zdraviloma uvedeno hkrati. Najmanjše 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 medsebojnega delovanja bi morda lahko bila začetna zavora in kasnejša indukcija transportnih beljakovin. Podoben učinek bi lahko pričakovali pri drugih zdravilih, ki inducirajo presnovne encime. Majhna količina podatkov iz populacijskih farmakokinetičnih študij kaže, da lahko sočasna uporaba kaspofungina z induktorji efavirenzom, nevirapinom, rifampicinom, deksametazonom, fenitoinom ali karbamazepinom povzroči zmanjšanje AUC

kaspofungina. Pri sočasnem zdravljenju z induktorji presnovnih encimov 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 medsebojnega delovanja med učinkovinami pri odraslih so bile izvedene z odmerkom po 50 mg ali 70 mg kaspofungina na dan. Medsebojnega delovanja 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 najmanjšo 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/m<sup>2</sup> na dan (pri čemer pa absolutni dejanski dnevni odmerek ne sme preseči 70 mg).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi kaspofungina pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. 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 so pokazali izločanje kaspofungina v mleko. Ženske, ki prejemajo kaspofungin, ne smejo dojiti.

##### Plodnost

V študijah, izvedenih na samcih in samicah podgan, kaspofungin ni imel učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3). Za kaspofungin ni na voljo 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 radiografsko 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 Faze I. 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, virus HIV), zaradi katerih so morali sočasno dobivati več zdravil. Bolniki v neprimerjalni študiji okužb z *Aspergillusom* so pogosto imeli predispozicijo za resna 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), ponavadi blage in so le redko vodile v prekinitve zdravljenja.

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

### ***Seznam neželenih učinkov v preglednici***

Organski sistem	Pogosti ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Občasni ( $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ )	Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	znižanje vrednosti hemoglobina, znižanje vrednosti 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	
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija	preobremenitev s tekočino, hipomagneziemija, anoreksija, motnje ravnovesja elektrolitov, hiperglikemija, hipokalciemija, metabolična acidoza	
Psihiatrične motnje		anksioznost, dezorientiranost, nespečnost	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica, disgevizija, parestezija, somnolenca, tremor, hipestezija	
Očesne bolezni		očesni ikterus, zamegljen vid, edem očesne veke, povečano solzenje	
Srčne bolezni		palpitacije, tahikardija, aritmija, atrijska fibrilacija, kongestivno srčno popuščanje	
Žilne bolezni	flebitis	tromboflebitis, zardevanje, vročinski obliv, hipertenzija, hipotenzija	

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	kongestija nosne sluznice, bolečina v žrelu in grlu, tahipneja, bronhospazem, kašelj, paroksizmalna nočna dispneja, hipoksija, inspiratorni poki, piskanje ob dihanju	
Bolezni prebavil	navzea, driska, bruhanje	bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta, dispepsija, nelagodni občutek v želodcu, napihnjenost trebuha, ascites, zaprtje, disfagija, flatulenca	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišane vrednosti jetrnih testov (alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, alkalne fosfataze v krvi, konjugiranega bilirubina, bilirubina v krvi)	holestaza, hepatomegalija, hiperbilirubinemija, zlatenica, nenormalno delovanje jeter, hepatotoksičnost, jetrno obolenje, zvišane vrednosti gamaglutamiltransferaze	
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/toplote, 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 vrednosti albumina v krvi	zvišanje vrednosti kreatinina v krvi, prisotnost eritrocitov v 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 vrednosti ogljikovega dioksida, zvišane vrednosti imunosupresivov, povišano internacionalno normalizirano razmerje, cilindri v urinu, prisotnost levkocitov v urinu in zvišana pH vrednost urina.	

Ovrednotili so tudi odmerke 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 na 1. dan) in 150 mg kaspofungina na dan pri zdravljenju invazivne kandidiaze. 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, pri katerih je prišlo do zdravilom



povezanih resnih neželenih učinkov ali z zdravilom povezanih neželenih učinkov, 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 verjetno drugačen kot pri odraslih. Najpogostejši klinični neželeni učinki, povezani z zdravilom, o katerih so poročali pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih s kaspofunginom, so bili zvišana telesna temperatura (11,7 %), izpuščaj (4,7 %) in glavobol (2,9 %).

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih:

#### **Seznam neželenih učinkov v preglednici**

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 vrednosti 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		znižane vrednosti kalija, hipomagneziemija, zvišane vrednosti glukoze, znižane vrednosti 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 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o nenamernem dajanju do 400 mg kaspofungina v enem dnevu. V teh primerih ni prišlo do 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-e lozoyensis*. Kaspofunginijev acetat zavira sintezo beta (1,3)-D-glukana, ki je bistvena sestavina celične stene številnih filamentoznih gliv in kvasovk. Beta (1,3)-D-glukan ni prisoten v celicah sesalcev.

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

#### Farmakodinamični učinki

*In vitro* je kaspofungin učinkovit proti *Aspergillus* spp. (*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* spp. (*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 odpornost proti številnim antibiotikom, in tistimi s pridobljeno ali intrinzično odpornostjo proti flukonazolu, amfotericinu B in 5-flucitozinu. Testiranje občutljivosti je bilo izvedeno po modifikaciji metode M38A2 (za *Aspergillus* spp.) kot tudi metode M27-A3 (za *Candida* spp.) Inštituta za klinične in laboratorijske standarde (CLSI - *Clinical and Laboratory Standards Institute*, 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 (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*; Evropski odbor za testiranje protimikrobne občutljivosti). Zaradi znatnih razlik v razponu minimalne inhibitorne koncentracije (MIC – *minimal inhibitory concentration*) za kaspofungin med različnimi laboratoriji mejne vrednosti po 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 za 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 odpornost omogočijo mutacije na genih FKS1 in/ali FKS2 (pri *C. glabrata*). Ti primeri so bili povezani s slabimi kliničnimi izidi.

Pri *Aspergillus* spp. so *in vitro* ugotovili razvoj odpornosti proti kaspofunginu. V maloštevilnih kliničnih izkušnjah so pri bolnikih z invazivno aspergilozo opazili rezistenco proti kaspofunginu. Mehanizma odpornosti še niso ugotovili. Pojavnost rezistence proti kaspofunginu pri različnih kliničnih izolatih vrste *Aspergillus* je redka. Pri *Candidi* so opazili rezistenco proti kaspofunginu, 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 začetnem odmerku uporabljali v odmerku 50 mg enkrat na dan. Amfotericin B so pri nevtropeničnih bolnikih uporabljali v odmerku 0,6 mg/kg/dan do 0,7 mg/kg/dan, pri nevtropeničnih pa v odmerku 0,7 mg/kg/dan do 1,0 mg/kg/dan. Intravensko zdravljenje je v povprečju trajalo 11,9 dneva, z razponom od 1 do 28 dni. Za oceno ugodnega odziva sta bila potrebna tako izginotje simptomov kot mikrobiološko izginotje okužbe s *Candido*. V analizo primarne učinkovitosti (analiza MITT; MITT – *modified intention-to-treat*) odziva na koncu intravenskega raziskovanega zdravljenja je bilo vključenih 224 bolnikov; deleža ugodnega odziva pri zdravljenju invazivne kandidiaze s kaspofunginom (73 % [80/109]) in amfotericinom B (62 % [71/115]) sta bila podobna [% razlike 12,7 (95,6-odstotni IZ -0,7, 26,0)]. Med bolniki s kandidemijo sta bila deleža ugodnega odziva na koncu intravenskega raziskovanega zdravljenja v analizi primarne učinkovitosti (analiza MITT) pri kaspofunginu (72 % [66/92]) in amfotericinu B (63 % [59/94]) podobna [% razlike 10,0 (95,0-odstotni IZ -4,5, 24,5)]. Podatkov pri bolnikih z okužbami drugje kot v krvi je bilo manj. Delež ugodnega odziva pri nevtropeničnih bolnikih je bil med prejemniki kaspofungina 7/14 (50 %) in med prejemniki amfotericina B 4/10 (40 %). Ti maloštevilni podatki so podprti z rezultati študije empiričnega zdravljenja.

V drugi študiji so bolniki z invazivno kandidiazo prejeli kaspofungin v odmerku 50 mg/dan (po začetnem odmerku 70 mg na 1. 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 kandidiazni endokarditis, meningitis ali osteomielitis. Ker je bila to študija primarnega zdravljenja, so izključili tudi bolnike, ki se bili že prej neodzivni za antimikotike. Omejeno je bilo tudi število bolnikov z nevtropenijo, vključenih v študijo (8,0 %). Sekundarni končni 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 50 mg kaspofungina, je znašal 72 % (73/102), v skupini, ki je prejela odmerke 150 mg kaspofungina, pa 78 % (74/95) (razlika 6,3 % [95-odstotni IZ - 5,9; 18,4]).

*Invazivna aspergiloza pri odraslih bolnikih:* 69 odraslih bolnikov (starih 18 - 80 let) z invazivno aspergilozo je sodelovalo v odprti, neprimerjalni študiji za oceno varnosti, prenašanja in učinkovitosti kaspofungina. Bolniki so morali biti nedovzetni za druge standardne antimikotike (napredovanje bolezni ali nespremenjeno stanje ob vsaj 7 dnevem prejemanju drugih antimikotikov) (84 % vključenih bolnikov) ali jih niso prenašali (16 % vključenih bolnikov). Večina bolnikov je imela neko osnovno bolezen/stanje (maligno hematološko bolezen (n = 24), stanje po alogenski presaditvi kostnega mozga ali matičnih celic (n = 18), stanje po presaditvi organa (n = 8), solidni tumor (n = 3) ali drugo bolezen/stanje (n = 10)). Za diagnozo invazivne aspergiloze in odziv na zdravljenje so uporabili stroge definicije, oblikovane po merilih *Mycoses Study Group Criteria* (za ugoden odziv je bilo potrebno klinično pomembno izboljšanje

tako radiografov 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 antimikotikov 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, ki so imeli gotovo, verjetno ali možno okužbo osrednjega živčevja.

*Empirično zdravljenje febrilnih, nevtropeničnih odraslih bolnikov:* Klinična študija je zajela skupno 1.111 bolnikov z dolgotrajno zvišano telesno temperaturo in nevtropenijo. Bolniki so dobivali bodisi kaspofungin v odmerku 50 mg enkrat na dan (po 70 mg začetnem odmerku) ali liposomski amfotericin B v odmerku 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/mm<sup>3</sup> 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 odmerke zdravila, vključenega v študijo, zvečati na 70 mg kaspofungina/dan (13,3 % zdravljenih bolnikov) oz. na 5,0 mg/kg/dan liposomskega amfotericina B (14,3 % zdravljenih bolnikov). V primarno analizo učinkovitosti MITT celotnega ugodnega odziva je bilo vključenih 1.095 bolnikov. Kaspofungin (33,9 %) je bil enako učinkovit kot liposomski amfotericin B (33,7 %) [% razlike 0,2 (95,2-odstotni IZ -5,6, 6,0)]. Celotni odziv je bil ocenjen kot ugoden, če je bilo izpolnjenih vseh 5 naslednjih meril: (1) uspešno zdravljenje katere koli osnovne glivne okužbe (kaspofungin 51,9 % [14/27], liposomski amfotericin B 25,9 % [7/27]), (2) brez izbruha glivnih okužb med uporabo zdravila, vključenega v študijo, 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 dajanja 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 vrstami *Aspergillus* je bil delež odziva na kaspofungin 41,7 % (5/12) in na liposomski amfotericin B 8,3 % (1/12), pri osnovnih okužbah z vrstami *Candida* pa na kaspofungin 66,7 % (8/12) in na liposomski amfotericin B 41,7 % (5/12). Bolniki, ki so prejeli kaspofungin, so doživeli izbruh okužbe z naslednjimi redkimi vrstami kvasovk in plesni: *Trichosporon* spp. (1), *Fusarium* spp. (1), *Mucor* spp. (1) in *Rhizopus* spp. (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 (odmerek 50 mg/m<sup>2</sup>, apliciran intravensko enkrat na dan po začetnem odmerku 70 mg/m<sup>2</sup> 1. dan [a ne več kot 70 mg na dan]) in liposomski amfotericin B (odmerek 3 mg/kg, apliciran intravensko enkrat 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/m<sup>2</sup> 1. dan (a ne več kot 70 mg na dan) in nato 50 mg/m<sup>2</sup> aplicirano intravensko 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, z 2 urnim infundiranjem) v primerjavi z amfotericin B deoksiholatom (1 mg/kg/dan) pri novorojenčkih in dojenčkih, mlajših od 3 mesecev, z (s kulturo potrjeno) invazivno kandidiazo. Zaradi slabe vključenosti je bila študija zaključena predčasno; randomiziranih je bilo le 51 bolnikov. Delež bolnikov s preživetjem brez glivic pri dveh tednih po zdravljenju je bil v skupini, ki je bila zdravljena s kaspofunginom (71,0 %), podoben tistemu, ki so ga ugotovili v skupini, zdravljeni z amfotericin B deoksiholatom (68,8 %). Na osnovi te študije priporočil za odmerjanje pri novorojenčkih in dojenčkih ni mogoče dati.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Porazdelitev

Kaspofungin se v veliki meri 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 najvišjo 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 povezave 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 enkratni 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 biotransformacija.

Približno 75 % radioaktivno označenega 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 povečanju odmerka. Po večkratnih odmerkih je čas do stanja dinamičnega ravnovesja odvisen od odmerka.

#### Posebne skupine bolnikov

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

Okvara ledvic: V klinični študiji enkratnih 70 mg odmerkov je bila farmakokinetika kaspofungina pri odraslih prostovoljcih z blago okvaro ledvic (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 enkratnem 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 v odmerku 50 mg v večkratnih dnevni odmerkih, blaga do napredovala okvara ledvic 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 (potomcih belih in indijanskih staršev).

#### Pediatrični bolniki:

Pri mladostnikih (starih od 12 do 17 let), ki so dobivali kaspofungin v odmerku 50 mg/m<sup>2</sup> na dan (največ 70 mg na dan) je bila AUC<sub>0-24h</sub> 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 manjša 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/m<sup>2</sup> na dan (največ 70 mg na dan), je bila AUC<sub>0-24h</sub> kaspofungina v plazmi po večkratnih odmerkih primerljiva kot pri odraslih, ki so dobivali 50 mg kaspofungina na dan.

Pri malčkih (starih od 12 do 23 mesecev), ki so dobivali kaspofungin v odmerku 50 mg/m<sup>2</sup> na dan (največ 70 mg na dan), je bila AUC<sub>0-24h</sub> kaspofungina v plazmi po večkratnih odmerkih primerljiva kot pri odraslih, ki so dobivali odmerek 50 mg kaspofungina na dan, in kot pri starejših otrocih (starih od 2 do 11 let), ki so dobivali dnevni odmerek 50 mg/m<sup>2</sup>.

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 odmerek 50 mg/m<sup>2</sup> na dan, pokazali AUC<sub>0-24h</sub> v enakem območju, kot je bila pri starejših otrocih med uporabo 50 mg/m<sup>2</sup> in odraslih med uporabo 50 mg odmerka, pri enem 6-mesečnem otroku, ki je dobival 50 mg/m<sup>2</sup>, pa je bila AUC<sub>0-24h</sub> nekoliko večja.

Pri novorojenčkih in dojenčkih (starih < 3 mesece), ki so dobivali kaspofungin v odmerku 25 mg/m<sup>2</sup> (kar ustreza povprečnemu dnevniemu odmerku 2,1 mg/kg), sta bili največja koncentracija kaspofungina (C<sub>1h</sub>) in najmanjša koncentracija kaspofungina tik pred naslednjim odmerkom (C<sub>24h</sub>) po večkratnih odmerkih podobni kot pri odraslih, ki so dobivali 50 mg kaspofungina na dan. Prvi dan je bila C<sub>1h</sub> pri teh novorojenčkih in dojenčkih primerljiva, C<sub>24h</sub> pa zmerno večja (36 %) v primerjavi z odraslimi. Vendar pa je bila variabilnost opazna tako pri C<sub>1h</sub> (geometrična sredina 4. dan 11,73 µg/ml, razpon od 2,63 µg/ml do 22,05 µg/ml) kot pri C<sub>24h</sub> (geometrična sredina 4. dan 3,55 µg/ml, razpon od 0,13 µg/ml do 7,17 µg/ml). Meritev AUC<sub>0-24h</sub> 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 mg/kg – 8 mg/kg intravensko so pokazale reakcije na mestu vbrizganja 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 brijih podganah. Opazili so tudi večjo pojavnost vratnih reber. Izidi poskusov *in vitro* za določanje morebitne genotoksičnosti, kakor tudi *in vivo* kromosomskega testa na kostnem mozgu miši, so bili negativni. Dolgoročne študije na živalih za oceno karcinogenega potenciala niso bile izvedene. V študijah, izvedenih na samcih in samicah podgan, kaspofungin v odmerkih do 5 mg/kg/dan ni imel učinkov na plodnost.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza  
manitol  
koncentrirana klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)  
ogljikov dioksid (za uravnavanje pH)

## 6.2 Inkompatibilnosti

Ne mešajte z vehikli za redčenje, ki vsebujejo glukozo, ker zdravilo Kaspofungin Mylan v njih ni stabilno. Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo 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 je bila potrjena za 24 ur pri temperaturi do 25 °C, če smo ga pripravili z vodo za injekcije. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če način odpiranja/rekonstitucije/redčenja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo.

Razredčena raztopina za infundiranje: Kemična in fizikalna stabilnost razredčene raztopine za infundiranje je bila potrjena za 48 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C in za 24 ur pri temperaturi do 25 °C, če smo jo pripravili 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.

Zdravilo Kaspofungin Mylan ne vsebuje konzervansov. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo 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 °C do 8 °C, razen če sta priprava in redčenje potekala v kontroliranih, validiranih aseptičnih pogojih.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprte viale: 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 zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijastim tesnilom z rdečo plastično zaporko (*flip-off*).

Na voljo so škatle z 1 vialo, 8 vialami ali 10 vialami.  
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

### Priprava zdravila Kaspofungin Mylan

Zdravilo Kaspofungin Mylan je bistra in brezbarvna raztopina brez kakršnih koli delcev.

Vizualno preglejte infuzijsko raztopino glede prisotnosti delcev ali spremembe barve.

Za informacije o kemično-fizikalnem roku uporabnosti po rekonstituciji in redčenju glejte poglavje 6.3.



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

## NAVODILO ZA UPORABO PRI ODRASLIH BOLNIKI

### 1. korak: Priprava koncentrata v običajnih vialah

Za rekonstitucijo praška prenesite vialo na sobno temperaturo in vanjo aseptično dodajte 10,5 ml vode za injiciranje. Koncentracija rekonstituiranega koncentrata v viali bo 5,2 mg/ml.

Bel do skoraj bel kompakten liofiliziran prašek se bo popolnoma raztopil. Previdno premešajte, da dobite bistro raztopino. Rekonstituirano 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 do 25 °C.

### 2. korak: Dodatek rekonstituiranega zdravila Kaspofungin Mylan bolnikovi raztopini za infundiranje

Vehikla za redčenje za pripravo končne raztopine za infundiranje sta raztopina natrijevega klorida za injiciranje ali raztopina Ringerjevega laktata. Raztopino za infundiranje pripravite tako, da ustrezno količino rekonstituiranega koncentrata (kot je prikazano v spodnji preglednici) aseptično dodate v 250 ml infuzijsko vrečko ali steklenico ali plastenko. 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 Mylan, ki ga je treba vbrizgati v infuzijsko vrečo ali steklenico/plastenko	Standardna priprava (rekonstituirano zdravilo Kaspofungin Mylan, dodano v 250 ml) končna koncentracija	Manjša prostornina infuzije (rekonstituirano zdravilo Kaspofungin Mylan, dodano 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 viala)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg pri zmerni jetrni okvari (iz ene 50 ml viala)/ zmanjšana prostornina infuzije	7 ml	-	0,34 mg/ml

\*Za rekonstitucijo 1 viala je treba uporabiti 10,5 ml vehikla.

## NAVODILO ZA UPORABO PRI PEDIATRIČNIH BOLNIKI

### Izračun telesne površine za pediatrično odmerjanje

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

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

### Priprava infuzije 70 mg/m<sup>2</sup> za pediatrične bolnike, stare > 3 mesece (z uporabo 50 mg vial)

1. Dejanski začetni odmerek za pediatričnega bolnika določite na podlagi njegove telesne površine (izračunane, kot je prikazano zgoraj) po naslednji enačbi:  
telesna površina (m<sup>2</sup>) x 70 mg/m<sup>2</sup> = začetni odmerek  
Največji začetni odmerek 1. dan ne sme preseči 70 mg, ne glede na izračunani odmerek za bolnika.
2. Pustite, da se ohlajena viala z zdravilom Kaspofungin Mylan ogreje na sobno temperaturo.
3. Aseptično dodajte 10,5 ml vode za injiciranje. <sup>a</sup> Tako rekonstituirano raztopino lahko shranite za največ 24 ur pri temperaturi do 25 °C. <sup>b</sup> Končna koncentracija kaspofungina v viali bo 5,2 mg/ml.
4. Količino zdravila, ki ustreza izračunanemu začetnemu odmerku, potegnite iz vial (1. točka). To količino (ml)<sup>c</sup> rekonstituirane raztopine zdravila Kaspofungin Mylan aseptično prenesite v intravensko vrečo (ali steklenico/plastenko), ki vsebuje 250 ml 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) ali 2,25 mg/ml (0,225 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali raztopine Ringerjevega laktata. Druga možnost je, da količino (ml)<sup>c</sup> rekonstituirane raztopine zdravila Kaspofungin Mylan dodate zmanjšani količini 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) ali 2,25 mg/ml (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 do 25 °C, ali v 48 urah, če je shranjena na hladnem pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (glejte poglavje 6.3).

### Priprava infuzije 50 mg/m<sup>2</sup> za pediatrične bolnike, stare > 3 mesece (z uporabo 50 mg 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 (m<sup>2</sup>) x 50 mg/m<sup>2</sup> = dnevni vzdrževalni odmerek  
Dnevni vzdrževalni odmerek ne sme preseči 70 mg, ne glede na izračunani odmerek za bolnika.
2. Pustite, da se ohlajena viala z zdravilom Kaspofungin Mylan ogreje na sobno temperaturo.
3. Aseptično dodajte 10,5 ml vode za injekcije. <sup>a</sup> Tako rekonstituirano raztopino lahko shranite za največ 24 ur pri temperaturi do 25 °C. <sup>b</sup> Končna koncentracija kaspofungina v viali bo 5,2 mg/ml.
4. Količino zdravila, ki ustreza izračunanemu dnevnemu vzdrževalnemu odmerku, potegnite iz vial (1. točka). To količino (ml)<sup>c</sup> rekonstituirane raztopine zdravila Kaspofungin Mylan aseptično prenesite v intravensko vrečo (ali steklenico/plastenko), ki vsebuje 250 ml 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) ali 2,25 mg/ml (0,225 %) raztopine natrijevega klorida za injekcije ali raztopine Ringerjevega laktata. Druga možnost je, da količino (ml)<sup>c</sup> rekonstituirane raztopine zdravila Kaspofungin Mylan dodate zmanjšani količini 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) ali 2,25 mg/ml (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 do 25 °C, ali v 48 urah, če je shranjena na hladnem pri temperaturi od 2 °C do 8 °C (glejte poglavje 6.3).

**Opombe v zvezi s pripravo:**

**a** Bela do skoraj bela pogača se bo povsem raztopila. Nežno mešajte, dokler ne dobite bistre raztopine.

**b** Med rekonstrukcijo in pred infundiranjem rekonstituirano raztopino vizualno preglejte glede prisotnosti delcev ali spremembe barve. Raztopine ne uporabite, če je motna ali če se je pojavila oborina.

**c** Zdravilo Kaspofungin Mylan je pripravljeno tako, da zagotavlja polni, na viali označeni odmerek (50 mg), če iz viale potegnete 10 ml.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart,  
Dublin 15, DUBLIN,  
Irska

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

H/19/02606/001-003

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 26. 6. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 5. 9. 2022

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

16. 8. 2023