

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Kaspofungin Xellia 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje: ena viala vsebuje 50 mg kaspofungina (v obliki acetata). Koncentracija rekonstituirane viala je 5,2 mg/ml.

Kaspofungin Xellia 70 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje: ena viala vsebuje 70 mg kaspofungina (v obliki acetata). Koncentracija rekonstituirane viala je 7,2 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Prašek je bel do skoraj bel.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje invazivne kandidoze pri odraslih ali pediatričnih bolnikih.
- Zdravljenje invazivne aspergiloze pri odraslih ali pediatričnih bolnikih, ki so neodzivni na amfotericin B, lipidne formulacije amfotericina B in/ali itraconazol oziroma jih ne prenašajo. Neodzivnost je opredeljena kot napredovanje okužbe ali odsotnost izboljšanja po najmanj 7 dneh prejemanja predhodnih terapevtskih odmerkov učinkovitega protiglivičnega zdravljenja.
- Empirično zdravljenje za domnevne glivične okužbe (kot sta Candida ali Aspergillus) pri odraslih ali pediatričnih bolnikih s febrilno nevtropenijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s kaspofunginom mora izvajati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem invazivnih glivičnih okužb.

Odmerjanje

Odrasli bolniki

1. dan se infundira začetni odmerek 70 mg, zatem pa 50 mg dnevno. Pri bolnikih, ki tehtajo več kot 80 kg, se po prvem začetnem odmerku 70 mg priporoča 70 mg kaspofungina dnevno (glejte poglavje 5.2). Prilagoditev odmerka glede na spol ali raso ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Pediatrični bolniki (od 12 mesecev do 17 let)

Pri pediatričnih bolnikih (starosti od 12 mesecev do 17 let) mora odmerek temeljiti na bolnikovi telesni površini (glejte Navodila za uporabo pri pediatričnih bolnikih, Mostellerjeva¹ formula). Za vse indikacije se 1. dan infundira en začetni odmerek 70 mg/m² (pri čemer dejanski odmerek ne sme preseči 70 mg), zatem pa 50 mg/m² na dan (pri čemer dejanski odmerek ne sme preseči 70 mg na dan).

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

Če bolnik dobro prenaša dnevni odmerek 50 mg/m², vendar ta ne zagotovi ustreznega kliničnega odziva, se lahko dnevni odmerek poveča na 70 mg/m² na dan (pri čemer dejanski dnevni odmerek ne sme preseči 70 mg).

Varnost in učinkovitost kaspofungina pri nedonošenčkih in dojenčkih, mlajših od 12 mesecev starosti, nista bila v zadostni meri preučevana v kliničnih študijah. Pri zdravljenju te starostne skupine se svetuje previdnost. Omejeni podatki kažejo, da bi lahko nedonošenčkom in dojenčkom (mlajšim od 3 mesecev) ustrezal odmerek 25 mg/m² kaspofungina dnevno, majhnim otrokom (starih od 3 do 11 mesecev) pa odmerek 50 mg/m² dnevno (glejte poglavje 5.2).

Trajanje zdravljenja

Trajanje empiričnega zdravljenja naj temelji na bolnikovem kliničnem odzivu. Zdravljenje je treba nadaljevati do 72 ur po odpravi nevtropenije (AŠN \geq 500). Bolnike z glivično okužbo je treba zdraviti najmanj 14 dni, zdravljenje pa je treba nadaljevati najmanj 7 dni po odpravi nevtropenije in kliničnih simptomov.

Trajanje zdravljenja invazivne kandidoze mora temeljiti na bolnikovem kliničnem in mikrobiološkem odzivu. Po izboljšanju znakov in simptomov invazivne kandidoze in ko kulture postanejo negativne, se lahko to zdravljenje zamenja s peroralnim protiglivičnim zdravilom. Na splošno je treba protiglivično zdravljenje nadaljevati najmanj 14 dni po zadnji pozitivni kulturi.

Trajanje zdravljenja invazivne aspergiloze se določa za vsak primer posebej in je odvisno od resnosti bolnikove osnovne bolezni, okrevanja po imunosupresiji in kliničnega odziva. Na splošno je treba zdravljenje nadaljevati najmanj 7 dni po odpravi simptomov.

Informacije o varnosti zdravljenja, daljšega od 4 tednov, so omejene. Vendar pa razpoložljivi podatki kažejo, da bolniki dobro prenašajo kaspofungin tudi pri daljšem zdravljenju (do 162 dni pri odraslih bolnikih in do 87 dni pri pediatričnih bolnikih).

Posebne populacije

Starejši bolniki

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

Ledvična okvara

Na podlagi ledvične okvare ni potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Pri odraslih bolnikih z blago jetrno okvaro (stopnja 5 do 6 po Child-Pughu) ni potrebna prilagoditev odmerka. Pri odraslih bolnikih z zmerno jetrno okvaro (stopnja 7 do 9 po Child-Pughu) se na podlagi farmakokinetičnih podatkov priporoča odmerek 35 mg kaspofungina dnevno. 1. dan je treba infundirati začetni odmerek 70 mg. Kliničnih izkušenj z odraslimi bolniki s hudo jetrno okvaro (stopnja, višja od 9, po Child-Pughu) in pediatričnimi bolniki s katero koli stopnjo jetrne okvare ni (glejte poglavje 4.4).

Dajanje skupaj s sredstvi za induciranje presnovnih encimov

Omejeni podatki kažejo, da je treba razmisliti o povečanju dnevnega odmerka kaspofungina na 70 mg po začetnem odmerku 70 mg, kadar se kaspofungin pri odraslih bolnikih daje skupaj z določenimi sredstvi za induciranje presnovnih encimov (glejte poglavje 4.5). Kadar se kaspofungin daje pediatričnim bolnikom (starim od 12 mesecev do 17 let) skupaj s temi sredstvi za induciranje

presnovnih encimov (glejte poglavje 4.5), je treba razmisliti o odmerku 70 mg/m² na dan (pri čemer dejanski dnevni odmerek ne sme preseči 70 mg).

Način uporabe

Po rekonstituciji in redčenju je treba raztopino infundirati s počasno intravensko infuzijo, ki traja približno 1 uro. Za navodila glede rekonstitucije, glejte poglavje 6.6.

Na voljo so vialo 70 mg in 50 mg.

Zdravilo Kaspofungin Xellia je treba dajati v obliki ene dnevne infuzije.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Poročali so o anafilaksi med dajanjem kaspofungina. Če pride do tega, je treba dajanje kaspofungina prekiniti in začeti ustrezno zdravljenje. Poročali so o neželenih učinkih, pri katerih bi posrednik lahko bil histamin, kot so izpuščaji, otekanje obraza, angioedem, pruritus, občutek toplote ali bronhospazem. Ob pojavu teh neželenih učinkov bo morda potrebno prenehanje zdravljenja in/ali dajanje ustreznega zdravljenja.

Omejeni podatki kažejo, da kaspofungin ne pokriva manj pogostih kvasovk, ki niso *Candida*, in plesni, ki niso *Aspergillus*. Učinkovitost kaspofungina proti tem glivičnim patogenom ni bila ugotovljena.

Sočasna uporaba kaspofungina s ciklosporinom se je ocenjevala pri zdravih odraslih prostovoljcih in odraslih bolnikih. Pri nekaterih zdravih odraslih prostovoljcih, ki so prejeli dva odmerka 3 mg/kg ciklosporina skupaj s kaspofunginom, so opazili prehodno zvišanje ravni alaninske transaminaze (ALT) in aspartatne transaminaze (AST) za manj ali enako, kot znaša 3-kratna zgornja meja normalne vrednosti, kar se je po prenehanju zdravljenja uredilo. V retrospektivni študiji 40 bolnikov, zdravljenih s kaspofunginom po začetku trženja in s ciklosporinom od 1 do 290 dni (povprečno 17,5 dni), niso opazili nobenih resnih neželenih učinkov na jetra. Ti podatki kažejo, da je mogoče kaspofungin uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo ciklosporin, kadar potencialne prednosti odtehtajo potencialno tveganje. Pri sočasni uporabi kaspofungina in ciklosporina je treba natančno spremljati jetrne encime.

Pri odraslih bolnikih z blago in zmerno jetrno okvaro se AUC poveča za približno 20 % oziroma 75 %. Pri odraslih bolnikih z zmerno jetrno okvaro se priporoča zmanjšanje dnevnega odmerka na 35 mg. Kliničnih izkušenj pri odraslih s hudo jetrno okvaro in pri pediatričnih bolnikih s katero koli stopnjo jetrne okvare ni. Pričakovati je večjo izpostavljenost kot pri zmerni jetrni okvari, zato je treba kaspofungin pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri zdravih prostovoljcih ter odraslih in pediatričnih bolnikih, zdravljenih s kaspofunginom, je bilo opaziti laboratorijske anomalije testov delovanja jeter. Pri nekaterih odraslih in pediatričnih bolnikih s hudimi osnovnimi boleznimi, ki so sočasno s kaspofunginom prejemali več zdravil, so poročali o primerih klinično pomembne disfunkcije jeter, hepatitisa in odpovedi jeter; vzročno razmerje s kaspofunginom ni bilo ugotovljeno. Pri bolnikih, ki imajo med zdravljenjem s kaspofunginom nenormalne teste delovanja jeter, je treba opazovati, ali so se morda pojavili znaki slabšanja delovanja jeter, in znova je treba oceniti razmerje med tveganji ter koristmi nadaljevanja zdravljenja s kaspofunginom.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije *in vitro* kažejo, da kaspofungin ni zaviralec nobenih encimov v sistemu citokroma P450 (CYP). V kliničnih študijah kaspofungin ni inducirал presnove CYP3A4 drugih snovi. Kaspofungin ni substrat za P-glikoprotein in je šibek substrat za encime citokroma P450. Vendar je bila v farmakoloških in kliničnih študijah ugotovljena interakcija kaspofungina z drugimi zdravili (glejte spodaj).

V dveh kliničnih študijah, ki sta bili opravljene pri zdravih odraslih preiskovancih, je ciklosporin A (en odmerek 4 mg/kg ali dva odmerka 3 mg/kg v razmaku 12 ur) povečal AUC kaspofungina za približno 35 %. Ta povečanja AUC so verjetno posledica zmanjšane privzema kaspofungina v jetrih. Kaspofungin ni povečal ravni ciklosporina v plazmi. Pri sočasnem dajanju kaspofungina in ciklosporina so opazili prehodno povečanje vrednosti ALT in AST v jetrih za manj ali enako, kot znaša 3-kratna zgornja meja normalne vrednosti, kar se je po prenehanju dajanja zdravil uredilo. V retrospektivni študiji 40 bolnikov, zdravljenih s kaspofunginom po začetku trženja in s ciklosporinom od 1 do 290 dni (povprečno 17,5 dneva), niso opazili nobenih resnih neželenih učinkov na jetra (glejte poglavje 4.4). Pri sočasni uporabi teh dveh zdravil je treba natančno spremljati jetrne encime.

Kaspofungin je pri zdravih odraslih prostovoljcih znižal koncentracijo takrolimusa tik pred naslednjim odmerkom za 26 %. Pri bolnikih, ki prejemajo obe zdravili, je treba obvezno izvajati standardno spremljanje koncentracije takrolimusa v krvi in ustrezno prilagajati odmerek takrolimusa.

Klinične študije pri zdravih odraslih prostovoljcih kažejo, da itrakonazol, amfotericin B, mikofenolat, nelfinavir ali takrolimus ne spremenijo farmakokinetike kaspofungina v klinično pomembnem obsegu. Kaspofungin ni vplival na farmakokinetiko amfotericina B, itrakonazola, rifampicina ali mofetilmikofenolata. Čeprav so podatki o varnosti omejeni, kaže, da ob sočasni uporabi amfotericina B, itrakonazola, nelfinavira ali mofetilmikofenolata s kaspofunginom niso potrebni posebni previdnostni ukrepi.

Rifampicin je povzročil 60-odstotno povečanje AUC in 170-odstotno povečanje koncentracije kaspofungina tik pred naslednjim odmerkom na prvi dan sočasnega dajanja, ko so obe zdravili dali skupaj zdravim odraslim prostovoljcem. Pri ponovnem dajanju so se koncentracije kaspofungina tik pred naslednjim odmerkom postopoma zniževale. Po dveh tednih dajanja je imel rifampicin omejen učinek na AUC, ravni tik pred naslednjim odmerkom pa so bile za 30 % nižje kot pri odraslih preiskovancih, ki so prejeli samo kaspofungin. Mehanizem interakcije bi lahko bil posledica začetne inhibicije in poznejše indukcije transportnih beljakovin. Podoben učinek je mogoče pričakovati pri drugih zdravilih, ki inducirajo presnovne encime. Omejeni podatki iz populacijskih farmakokinetičnih študij kažejo, da lahko sočasna uporaba kaspofungina s sredstvi za induciranje efavirenzom, nevirapinom, rifampicinom, deksametazonom, fenitoinom ali karbamazepinom povzroči znižanje AUC kaspofungina. V primeru sočasnega dajanja skupaj s sredstvi za induciranje presnovnih encimov je treba razmisliti o povečanju dnevnega odmerka kaspofungina na 70 mg po začetnem odmerku 70 mg (glejte poglavje 4.2).

Vse študije medsebojnih interakcij zdravil pri odraslih, opisane zgoraj, so bile izvedene z dnevnim odmerkom kaspofungina 50 ali 70 mg. Interakcija večjih odmerkov kaspofungina z drugimi zdravili se ni uradno preučevala.

Pri pediatričnih bolnikih rezultati regresijskih analiz farmakokinetičnih podatkov kažejo, da lahko sočasno dajanje deksametazona skupaj s kaspofunginom povzroči klinično pomembno znižanje koncentracije kaspofungina tik pred naslednjim odmerkom. Ta ugotovitev je lahko znak, da bo pri pediatričnih bolnikih prišlo do podobnih znižanj s sredstvi za induciranje, kot so bila opažena pri odraslih. Kadar se kaspofungin daje pediatričnim bolnikom (starim od 12 mesecev do 17 let) skupaj s temi sredstvi za induciranje očistka, kot so rifampicin, efavirenz, nevirapin, fenitoin, deksametazon ali karbamazepin, je treba razmisliti o odmerku 70 mg/m² kaspofungina dnevno (pri čemer dejanski dnevni odmerek ne sme preseči 70 mg).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi kaspofungina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Kaspofungin se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nedvomno nujno. Študije na živalih so pokazale razvojno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Pri študijah na živalih je bilo ugotovljeno, da kaspofungin prehaja 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). Ni na voljo kliničnih podatkov, na podlagi katerih bi bilo mogoče oceniti vpliv kaspofungina na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Izvedene niso bile nobene študije vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah (anafilaksi in neželenih učinkih, pri katerih bi posrednik lahko bil histamin) (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z invazivno aspergilozo so poročali tudi o pljučnem edemu, akutnem respiratornem distresnem sindromu (ARDS) in rentgensko vidnih infiltratih.

Odrasli bolniki

V kliničnih študijah je 1865 odraslih posameznikov prejelo en odmerek kaspofungina ali več: 564 bolnikov s febrilno nevtropenijo (empirična terapevtska študija), 382 bolnikov z invazivno kandidozo, 228 bolnikov z invazivno aspergilozo, 297 bolnikov z lokalnimi okužbami s *Candido* in 394 posameznikov, vpisanih v študije faze I. V empirični terapevtski študiji so bolniki prejeli kemoterapijo za malignost ali so prestali presaditev krvotvornih matičnih celic (vključno z 39 alogeničnimi presaditvami). V študijah, ki so zajemale bolnike z dokumentiranimi okužbami s *Candido*, je večina bolnikov z invazivnimi okužbami s *Candido* imela huda osnovna bolezenska stanja (npr. hematološke ali druge maligne bolezni, nedavno opravljene večje operacije, HIV), ki so zahtevala sočasno dajanje več zdravil. Bolniki v neprimerjalni študiji zdravljenja okužbe z glivicami *Aspergillus* so pogosto imeli huda predispozicijska zdravstvena stanja (npr. presaditev kostnega mozga ali perifernih matičnih celic, hematološko malignost, solidne tumorje ali presaditve organov), ki so zahtevala sočasno dajanje več zdravil.

Flebitis je neželeni učinek na mestu injiciranja, o katerem so pogosto poročali pri vseh populacijah bolnikov. Druge lokalne reakcije so zajemale eritem, bolečine/občutljivost, srbenje, izcedek in pekoč občutek.

Klinične in laboratorijske anomalije, o katerih so poročali pri vseh odraslih bolnikih, zdravljenih s kaspofunginom (skupno 1780), so bile običajno blage in so redko zahtevale prekinitve zdravljenja.

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih:

[Zelo pogosti ($\geq 1/10$), Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), Zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)]

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Pogosti: znižanje ravni hemoglobina, zmanjšanje hematokrita, zmanjšanje števila belih krvničk

Občasni: anemija, trombocitopenija, koagulopatija, levkopenija, povečanje števila eozinofilcev, zmanjšanje števila trombocitov, povečanje števila trombocitov, zmanjšanje števila limfocitov, povečanje števila belih krvničk, zmanjšanje števila nevtrofilcev

Presnovne in prehranske motnje:

Pogosti: hipokaliemija

Občasni: zadrževanje tekočine, hipomagneziemija, anoreksija, neravnovesje elektrolitov, hiperglikemija, hipokalcemija, presnovna acidoza

Psihiatrične motnje:

Občasni: tesnoba, dezorientiranost, nespečnost

Bolezni živčevja:

Pogosti: glavobol

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

Očesne bolezni:

Občasni: očesni ikterus, zamegljen vid, edem očesnih vek, povečano solzenje

Srčne bolezni:

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

Žilne bolezni:

Pogosti: flebitis

Občasni: tromboflebitis, rdečica, vročinski oblivi, hipertenzija, hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Pogosti: dispneja

Občasni: nosna kongestija, bolečine v žrelu in grlu, tahipneja, bronhospazem, kašelj, paroksizmalna nočna dispneja, hipoksija, hropenje, sopenje

Bolezni prebavil:

Pogosti: navzea, diareja, bruhanje

Občasni: bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta, dispepsija, neprijeten občutek v trebuhu, napihnjenost trebuha, ascites, zaprtost, disfagija, flatulenca

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Pogosti: povišane jetrne vrednosti (alanin-aminotransferaza, aspartat-aminotransferaza, bazična fosfataza v krvi, konjugiran bilirubin, bilirubin v krvi)

Občasni: holestaza, hepatomegalija, hiperbilirubinemija, zlatenica, nenormalno delovanje jeter, hepatotoksičnost, obolenje jeter, povišana gama-glutamiltransferaza

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: izpuščaj, pruritus, eritem, hiperhidroza

Občasni: multififormni eritem, makularni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, srbeč izpuščaj, urtikarija, alergijski dermatitis, generalizirani pruritus, eritematozni izpuščaj, generalizirani izpuščaj, ošpicam podoben izpuščaj, lezije na koži

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Pogosti: artralgiya

Občasni: bolečine v hrbtu, bolečine v okončinah, bolečine v kosteh, mišična šibkost, mialgiya

Bolezni sečil:

Občasni: odpoved ledvic, akutna odpoved ledvic

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: pireksija, mrzlica, pruritus na mestu infuzije

Občasni: bolečina, bolečina na mestu katetra, utrujenost, občutek mraza, občutek vročine, eritem na mestu infundiranja, zatrdlina na mestu infundiranja, bolečina na mestu infundiranja, oteklina na mestu infundiranja, flebitis na mestu injiciranja, periferni edem, občutljivost, neprijeten občutek v prsnem košu, bolečina v prsnem košu, edem obraza, občutek spremenjene telesne temperature, zatrdlina, ekstrapazacija 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, slabo počutje, edemi

Preiskave:

Pogosti: znižana raven kalija v krvi, znižana raven albumina v krvi

Občasni: zvišanje ravni kreatinina v krvi, pozitiven test prisotnosti rdečih krvnih celic v urinu, znižanje skupne vrednosti beljakovin, prisotnost beljakovin v urinu, podaljšanje protrombinskega časa, skrajšanje protrombinskega časa, znižanje ravni natrija v krvi, zvišanje ravni natrija v krvi, znižanje ravni kalcija v krvi, zvišanje ravni kalcija v krvi, znižanje ravni klorida v krvi, zvišanje ravni glukoze v krvi, znižanje ravni magnezija v krvi, znižanje ravni fosforja v krvi, zvišanje ravni fosforja v krvi, zvišanje ravni sečnine v krvi, podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa, znižanje ravni bikarbonata v krvi, zvišanje ravni klorida v krvi, zvišanje ravni kalija v krvi, zvišanje krvnega tlaka, znižanje ravni sečne kisline v krvi, prisotnost krvi v urinu, nenormalni zvoki pri dihanju, znižanje ravni ogljikovega dioksida, zvišanje ravni imunosupresivnega zdravila, povišano mednarodno normalizirano razmerje, cilindri v urinu, pozitiven test prisotnosti belih krvnih celic v urinu, zvišan pH urina.

Ocenjevali so tudi dnevni odmerek kaspofungina 150 mg (do 51 dni) pri 100 odraslih bolnikih (glejte poglavje 5.1). V študiji so primerjali dnevni odmerek 50 mg (ki je sledil začetnemu odmerku 70 mg na 1. dan) in dnevni odmerek 150 mg pri zdravljenju invazivne kandidoze. V tej skupini bolnikov so ugotovili na splošno podobno varnost kaspofungina pri tem večjem odmerku kot pri bolnikih, ki so prejeli dnevni odmerek kaspofungina 50 mg. Delež bolnikov s hudim neželenim učinkom, povezanim z zdravilom, ali neželenim učinkom, povezanim z zdravilom, zaradi katerega je bilo treba zdravljenje s kaspofunginom prekiniti, je bil pri obeh zdravljenih skupinah primerljiv.

Pediatrični bolniki

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

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih:

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Pogosti: povečanje števila eozinofilcev

Bolezni živčevja:

Pogosti: glavobol

Srčne bolezni:

Pogosti: tahikardija

Žilne bolezni:

Pogosti: rdečica, hipotenzija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Pogosti: zvišane ravni jetrnih encimov (AST, ALT)

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: izpuščaj, pruritus

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Zelo pogosti: povišana telesna temperatura

Pogosti: mrzlica, bolečina na mestu vstavitve katetra

Preiskave:

Pogosti: znižanje ravni kalija, hipomagneziemija, zvišanje ravni glukoze, znižanje ravni fosforja in zvišanje ravni fosforja

Izkušnje po začetku trženja zdravila:

Po začetku trženja zdravila so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Disfunkcija jeter, zvišanje ravni gama-glutamyltransferaze

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Otekanje in periferni edemi

Preiskave:

Hiperkalciemija

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o nenamernem dajanju do 400 mg kaspofungina v enem dnevu. Ti primeri 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 spojina (ehinokandin), sintetizirana iz fermentacijskega produkta *Glarea-e lozoyensis*. Kaspofunginijev acetat inhibira 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 na kvasovkah vrste *Candida*. Študije *in vitro* in *in vivo* so pokazale, da pri izpostavitvi vrste *Aspergillus* kaspofunginu pride do lize in odmrtnja apikalnih vršičkov in mest razvejanja hif, kjer se odvijata celična rast in delitev.

Farmakodinamični učinki

In vitro je kaspofungin učinkovit proti vrsti *Aspergillus* (*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 vrsti *Candida* (*Candida albicans* [N = 1032], *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 večkratne rezistence in

tistimi s pridobljeno ali naravno rezistenco proti flukonazolu, amfotericinu B in 5-flucitozinu. Testiranje občutljivosti je bilo izvedeno po modifikaciji metode M38-A2 (za vrsto *Aspergillus*) in metode M27-A3 (za vrsto *Candida*) Inštituta za klinične in laboratorijske standarde (CLSI, prej znanega pod imenom Nacionalni odbor za klinične laboratorijske standarde [National Committee for Clinical Laboratory Standard – NCCLS]). Standardizirane tehnike za preizkušanje občutljivosti je za kvasovke določil EUCAST, vendar pa interpretacijskih mejnih vrednosti za kaspofungin EUCAST ni odobril. Pri manjšem številu bolnikov so med zdravljenjem odkrili **izolate** vrste *Candida* z zmanjšano občutljivostjo za kaspofungin (poročali so o MIK za kaspofungin > 2 mg/l (od 4- do 30-kratno povečanje MIK), pri čemer so uporabili standardizirane tehnike za testiranje MIK, odobrene s strani CLSI). Ugotovili so, da rezistenco omogoči mutacija gena FKS1/FKS2. Ti primeri so bili povezani s slabimi kliničnimi izidi. Pri vrsti *Aspergillus* so ugotovili razvoj rezistence *in vitro* proti kaspofunginu. V omejenih kliničnih izkušnjah so pri bolnikih z invazivno aspergilozo opazili rezistenco proti kaspofunginu. Mehanizma rezistence še niso ugotovili. Pojavnost rezistence proti kaspofunginu pri različnih kliničnih izolatih vrste *Candida* in *Aspergillus* je redka.

Klinična učinkovitost in varnost

Invazivna kandidoza pri odraslih bolnikih: V prvotno študijo, ki je primerjala kaspofungin in amfotericin B pri zdravljenju invazivne kandidoze, je bilo vključenih 239 bolnikov. 24 bolnikov je imelo nevtropenijo. Najpogostejši diagnozi sta bili okužba krvi (kandidemija) (77 %, n = 186) in *kandidiazni peritonitis* (8 %, n = 19); bolniki s *kandidiaznim endokarditisom*, osteomielitisom ali meningitisom so bili iz študije izključeni. Kaspofungin so po začetnem odmerku 70 mg uporabljali v odmerku 50 mg enkrat na dan, amfotericin B pa pri nevtropeničnih bolnikih v odmerku od 0,6 do 0,7 mg/kg/dan, pri nevtropeničnih pa v odmerku od 0,7 do 1,0 mg/kg/dan. Intravensko zdravljenje je v povprečju trajalo 11,9 dneva, z razponom od 1 do 28 dni. Za oceno ugodnega odziva sta bila potrebna tako izginotje simptomov kot mikrobiološko izginotje okužbe z glivico *Candida*. V analizo primarne učinkovitosti (analiza MITT) odziva na koncu intravenskega raziskovanega zdravljenja je bilo vključenih 224 bolnikov; deleža ugodnega odziva pri zdravljenju invazivne kandidoze s kaspofunginom (73 % [80/109]) in amfotericinom B (62 % [71/115]) sta bila podobna [% razlike 12,7 (95,6-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 % IZ -4,5, 24,5)]. Podatki pri bolnikih z okužbami drugje kot v krvi so bili bolj omejeni. Delež ugodnega odziva pri nevtropeničnih bolnikih je bil med prejemniki kaspofungina 7/14 (50 %) in med prejemniki amfotericina B 4/10 (40 %). Te omejene podatke podpirajo rezultati študije empiričnega zdravljenja.

V drugi študiji so bolniki z invazivno kandidozo dnevno prejemali 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 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 neodzivni na antimikotična zdravila. Omejeno je bilo tudi število bolnikov z nevtropenijo, vključenih v študijo (8,0 %). Sekundarni opazovani dogodek v študiji je bila učinkovitost. V analizo učinkovitosti zdravljenja so vključili bolnike, ki so ustrezali vključitvenim kriterijem in ki so med študijo prejeli en odmerek kaspofungina ali več. Na koncu zdravljenja s kaspofunginom je bil delež celotnega ugodnega odziva v obeh zdravljenih skupinah podoben: v skupini, ki je prejela odmerke po 50 mg kaspofungina, je bil 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 neodzivni na druga standardna protiglivična zdravila (napredovanje bolezni ali nespremenjeno stanje ob vsaj sedemdnevem prejetanju drugih protiglivičnih zdravil) (84 % vključenih bolnikov) ali jih niso smeli prenašati (16 % vključenih bolnikov). Večina bolnikov je imela neko osnovno 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 dneva, 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 prejeli vsaj en odmerek kaspofungina. Med bolniki, ki so se s kaspofunginom zdravili več kot 7 dni, se jih je na zdravljenje ugodno odzvalo 50 % (26/52). Delež ugodnega odziva pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali, je bil 36 % (19/53), med bolniki, ki prejšnjega zdravljenja niso prenašali, pa 70 % (7/10). Čeprav so bili pri 5 bolnikih, ki so bili v študijo vključeni kot neodzivni, odmerki prejšnjih protiglivičnih zdravil manjši, kot se običajno uporabljajo pri invazivni aspergilozi, je bil delež ugodnega odziva na zdravljenje s kaspofunginom pri njih (2/5) podoben deležu pri ostalih neodzivnih bolnikih (17/48). Delež odziva na zdravljenje je pri bolnikih s pljučno boleznijo znašal 47 % (21/45), pri bolnikih z zunajpljučno boleznijo pa 28 % (5/18). Med bolniki z zunajpljučno boleznijo sta se na zdravljenje ugodno odzvala 2 od 8 bolnikov z gotovo, verjetno ali možno okužbo osrednjega živčevja.

Empirično zdravljenje febrilnih, nevtropeničnih odraslih bolnikov: klinična študija je zajela skupno 1111 bolnikov s persistentno zvišano telesno temperaturo in nevtropenijo. Bolniki so prejeli bodisi 50 mg kaspofungina enkrat na dan (po začetnem odmerku 70 mg) bodisi 3,0 mg/kg liposomskega amfotericina B na dan. Za študijo primerni bolniki so prejeli kemoterapijo zaradi malignosti ali so prestali presaditev hematopoetskih matičnih celic ter so imeli nevtropenijo (< 500 celic/mm³ v 96 urah) in zvišano telesno temperaturo ($> 38,0$ °C), ki se nista odzivali na ≥ 96 -urno parenteralno protibakterijsko zdravljenje. Predvideni čas zdravljenja je bil do 72 ur po odpravi nevtropenije in največ 28 dni. Zdravljenje bolnikov s potrjeno glivično okužbo je lahko trajalo dalj časa. Če je bolnik zdravilo dobro prenašal, vendar 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 1095 bolnikov. Kaspofungin (33,9 %) je bil enako učinkovit kot liposomski amfotericin B (33,7 %) [% razlike 0,2 (95,2 % IZ -5,6, 6,0)]. Celotni odziv je bil ocenjen kot ugoden, če je bilo izpolnjenih vseh 5 naslednjih meril: (1) uspešno zdravljenje katere koli osnovne glivične okužbe (kaspofungin 51,9 % [14/27], liposomski amfotericin B 25,9 % [7/27]), (2) brez izbruha glivičnih okužb med uporabo 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 uporabe raziskovanega zdravila zaradi z njim povezane toksičnosti ali nezadostne učinkovitosti (kaspofungin 89,7 % [499/556], liposomski amfotericin B 85,5 % [461/539]), (5) odprava 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 mesecev do 17 let, ocenili v dveh prospektivnih, multicentričnih kliničnih preskušanjih. Načrt študije, diagnostična merila in merila za ocenjevanje učinkovitosti so bili podobni kot pri ujemajočih se 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 [vendar 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 s persistentno zvišano telesno temperaturo in nevtropenijo. Celotna deleža uspeha po rezultatih MITT analize, prilagojenih glede na stratume tveganja, sta bila: 46,6 % (26/56) za kaspofungin in 32,2 % (8/25) za liposomski amfotericin B.

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

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 kandidozo. Porazdelitev ima pomembno vlogo v plazemski farmakokinetiki kaspofungina in določa hitrost obeh – faze alfa in faze beta razporeditve. Porazdelitev v tkiva je dosegla največjo vrednost od 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 prostornino porazdelitve kaspofungina.

Biotransformacija

Kaspofungin se spontano razgradi v spojino z odprtim obročem. Pri nadaljnji presnovi pride do peptidne hidrolize in N-acetilacije. Dva vmesna presnovka, ki nastaneta med razgradnjo kaspofungina v to spojino z odprtim obročem, tvorita kovalentne adukte s plazemskimi beljakovinami, ki predstavljajo majhen delež ireverzibilne povezave s plazemskimi beljakovinami.

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

Izločanje

Izločanje kaspofungina iz plazme je počasno, z očistkom 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 od 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 % z urinom in 34 % z blatom. V prvih 30 urah po vnosu se kaspofungin malo izloča ali presnavlja. Izločanje je počasno in terminalni razpolovni čas radioaktivnosti je bil od 12 do 15 dni. Majhna količina kaspofungina se izloči nespremenjena z urinom (približno 1,4 % odmerka).

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

Posebne populacije

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 spodaj).

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

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

Ledvična okvara: v klinični študiji enkratnih odmerkov 70 mg je bila farmakokinetika kaspofungina pri odraslih prostovoljcih z blago ledvično okvaro (kreatininski očistek od 50 do 80 ml/min) podobna kot pri kontrolnih preiskovancih. Zaradi zmerne ledvične okvare (kreatininski očistek od 31 do 49 ml/min), napredovale okvare (kreatininski očistek od 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: od 30 do 49 % za AUC). Vendar pa pri odraslih bolnikih z invazivno kandidozo, ezofagealno kandidozo ali invazivno aspergilozo, ki so prejeli kaspofungin 50 mg v večkratnih dnevni odmerkih, blaga do napredovala ledvična okvara ni pomembno vplivala na koncentracijo kaspofungina. Pri bolnikih z ledvično okvaro odmerka ni treba prilagoditi. Kaspofungin se ne dializira, zato po hemodializi ni potreben nadomestni odmerek.

Spol: plazemske koncentracije kaspofungina so bile pri ženskah povprečno za 17–38 % višje kot pri moških.

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

Pediatrični bolniki:

Pri mladostnikih (starih od 12 do 17 let), ki so prejeli kaspofungin v odmerku 50 mg/m² na dan (največ 70 mg na dan) je bil AUC_{0-24h} za kaspofungin v plazmi na splošno primerljiv s tistim pri odraslih, ki so prejeli 50 mg kaspofungina na dan. Vsi mladostniki so prejeli odmerke > 50 mg na dan in 6 od 8 jih je prejelo največji odmerek, 70 mg/dan. Koncentracija kaspofungina v plazmi je bila pri teh mladostnikih nižja kot pri odraslih, ki so prejeli 70 mg na dan, tj. odmerek, ki so ga najpogosteje prejeli mladostniki.

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

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

V celoti je podatkov o farmakokinetiki, učinkovitosti in varnosti, ki so na voljo o bolnikih, starih od 3 do 10 mesecev, malo. Farmakokinetični podatki so pri enem 10-mesečnem otroku, ki je prejel

50 mg/m² na dan, pokazali AUC_{0-24h} v enakem območju, kot je bil pri starejših otrocih med uporabo 50 mg/m² in odraslih med uporabo 50 mg odmerka, pri enem 6-mesečnem otroku, ki je prejemal 50 mg/m², pa je bil AUC_{0-24h} nekoliko večji.

Pri novorojenčkih in dojenčkih (starih < 3 mesece), ki so prejemali kaspofungin v odmerku 25 mg/m² na dan (kar ustreza povprečnemu dnevnomu 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 prejemali 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 s tisto pri odraslih. Vendar pa je bila variabilnost opazna tako pri C_{1h} (geometrična sredina 4. dan 11,73 µg/ml, razpon od 2,63 do 22,05 µg/ml) kot pri C_{24h} (geometrična sredina 4. dan 3,55 µg/ml, razpon od 0,13 do 7,17 µg/ml). Meritev AUC_{0-24h} v tej študiji niso opravili 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 se odmerkih pri podganah in opicah z odmerki do 7–8 mg/kg, injiciranimi 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 pri odmerkih 5 mg/kg povzroči zmanjšanje telesne mase ploda in povečanje pojavnosti nepopolnega zakostenevanja vretenc, prsnice in lobanjskih kosti, kar je povezano z neželenimi učinki pri materi, kot so znaki sproščanja histamina pri brejih podganah. Opazili so tudi večjo pojavnost vratnih reber. Izidi poskusov *in vitro* za določanje morebitne genotoksičnosti, kakor tudi *in vivo* kromosomskega testa na kostnem mozgu miši, so bili negativni. Dolgoročne študije pri živalih za oceno karcinogenega potenciala niso bile izvedene. V študijah, izvedenih na samcih in samicah podgan, kaspofungin v odmerkih do 5 mg/kg/dan ni imel učinkov na plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
manitol
jantarna kislina
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Ne mešajte z redčili, ki vsebujejo glukozo, saj kaspofungin v njih ni stabilen. Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rekonstituiran koncentrat: treba ga je uporabiti takoj. Podatki o stabilnosti so pokazali, da lahko koncentrat za raztopino za infundiranje hranite do 24 ur, če vialo hranite pri temperaturi 25 °C ali nižji in če je koncentrat rekonstituiran z vodo za injiciranje.

Razredčena raztopina za infundiranje za bolnika: treba jo je uporabiti takoj. Podatki o stabilnosti so pokazali, da lahko izdelek uporabite v 24 urah, če ga hranite pri temperaturi 25 °C ali nižji, oziroma v 48 urah, če vrečo (steklenico) za intravensko infundiranje hranite v hladilniku (2 °C - 8 °C) in 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 porabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja zdravila pred uporabo odgovoren uporabnik; čas običajno naj ne bi presegal 24 ur, če se zdravilo shranjuje pri 2 do 8 °C, razen če sta bila rekonstitucija in redčenje opravljena pod nadzorovanimi in preverjenimi aseptičnimi pogoji.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kasprofungin Xellia 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje:

Viala 10 ml iz stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume in rdečim aluminijastim tesnilom s prosojno odstranljivo kapico.

Kasprofungin Xellia 70 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje: Viala 10 ml iz stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume in oranžnim aluminijastim tesnilom s prosojno odstranljivo kapico.

Na voljo so škatle z 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstitucija zdravila Kasprofungin Xellia

NE UPORABLJAJTE REDČIL, KI VSEBUJEJO GLUKOZO, saj zdravilo Kasprofungin Xellia v njih ni stabilno. ZDRAVILA KASPOFUNGIN XELLIA NE MEŠAJTE ALI INFUNDIRAJTE SKUPAJ Z NOBENIMI DRUGIMI ZDRAVILI, saj ni na voljo podatkov o njegovi kompatibilnosti z drugimi snovmi, dodatki ali zdravili za intravensko uporabo. Raztopino za infundiranje vizualno preglejte in se prepričajte, da v njej niso prisotni delci oziroma da ni spremenila barve.

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

NAVODILA ZA UPORABO PRI ODRASLIH BOLNIKI

1. korak: rekonstitucija običajnih vial

Za rekonstitucijo praška prinesite vialo na sobno temperaturo in z aseptično tehniko dodajte 10,5 ml vode za injiciranje. Koncentracije rekonstituiranih vial bodo: 5,2 mg/ml (viala 50 mg) ali 7,2 mg/ml (viala 70 mg).

Bel do skoraj bel kompakten liofiliziran prašek se bo popolnoma raztopil. Nežno mešajte, dokler ne dobite bistre in brezbarvne raztopine. Rekonstituirane raztopine vizualno preglejte in se prepričajte, da v njih niso prisotni delci oziroma da niso spremenile barve. To rekonstituirano raztopino lahko hranite do 24 ur pri temperaturi 25 °C ali nižji.

2. korak: dodajanje rekonstituiranega zdravila Kasprofungin Xellia v raztopino za infundiranje bolniku

Redčila za končno raztopino za infundiranje so: raztopina natrijevega klorida za injiciranje ali raztopina Ringerjevega laktata. Raztopina za infundiranje se pripravi z aseptično tehniko tako, da se ustrezna količina rekonstituiranega koncentrata (kot je prikazano v spodnji tabeli) doda v vrečo ali steklenico za infundiranje 250 ml. Če je to potrebno iz zdravstvenih razlogov, se lahko za dnevne odmerke 50 mg ali 35 mg uporabijo infuzije s prostornino, zmanjšano na 100 ml. Ne uporabite, če je raztopina motna ali vsebuje delce.

PRIPRAVA RAZTOPINE ZA INFUNDIRANJE ZA ODRASLE

ODMEREK*	Prostornina rekonstituiranega zdravila Kaspofungin Xellia za prenos v vrečo ali steklenico za intravensko uporabo	Standardna priprava (rekonstituirano zdravilo Kaspofungin Xellia, dodano v 250 ml) končna koncentracija	Infuzija z zmanjšano prostornino (rekonstituirano zdravilo Kaspofungin Xellia, dodano v 100 ml) končna koncentracija
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	
50 mg pri zmanjšani prostornini	10 ml		0,47 mg/ml
35 mg za zmerno jetrno okvaro (iz ene vial 50 mg)	7 ml	0,14 mg/ml	
35 mg za zmerno jetrno okvaro (iz ene vial 50 mg) pri zmanjšani prostornini	7 ml		0,34 mg/ml
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Ni priporočljivo
70 mg (iz dveh vial 50 mg)**	14 ml	0,28 mg/ml	Ni priporočljivo
35 mg za zmerno jetrno okvaro (iz ene vial 70 mg)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

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

** Če viala 70 mg ni na voljo, je mogoče odmerek 70 mg pripraviti iz dveh vial 50 mg

NAVODILA ZA UPORABO PRI PEDIATRIČNIH BOLNIKI

Izračun telesne površine za pediatrično odmerjanje

Pred pripravo infuzije na podlagi naslednje formule izračunajte telesno površino bolnika:
(Mostellerjeva formula)

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

Priprava infuzije s koncentracijo 70 mg/m² za pediatrične bolnike, stare > 3 mesece (z vialo 50 mg ali vialo 70 mg).

1. Dejanski začetni odmerek, ki bo uporabljen pri pediatričnem bolniku, določite na podlagi telesne površine bolnika (izračunane zgoraj) in naslednje enačbe:

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

Največji začetni odmerek 1. dan ne sme preseči 70 mg, ne glede na izračunani odmerek za bolnika.

2. Pustite, da viala z zdravilom Kaspofungin Xellia, ki ste jo hranili v hladilniku, doseže sobno temperaturo.

3. Z aseptično tehniko dodajte 10,5 ml vode za injiciranje.^a To rekonstituirano raztopino lahko hranite do 24 ur pri temperaturi 25 °C ali nižji.^b Tako boste dobili končno koncentracijo kaspofungina v viali 5,2 mg/ml (ob uporabi vial 50 mg) ali 7,2 mg/ml (ob uporabi vial 70 mg).

4. Iz vial izvlecite takšno prostornino zdravila, ki je enaka izračunanemu začetnemu odmerku (1. korak). Z aseptično tehniko prenesite to prostornino (ml)^c rekonstituiranega zdravila Kaspofungin Xellia v vrečo (ali steklenico) za intravensko infundiranje, ki vsebuje 250 ml 0,9-odstotnega, 0,45-odstotnega ali 0,225-odstotnega natrijevega klorida za injiciranje ali raztopine Ringerjevega laktata za injiciranje. Prostornino (ml)^c rekonstituiranega zdravila Kaspofungin Xellia lahko dodate tudi v zmanjšano prostornino 0,9-odstotnega, 0,45-odstotnega ali 0,225-odstotnega natrijevega klorida za injiciranje ali raztopine Ringerjevega laktata za injiciranje, pri čemer ne smete preseči končne koncentracije 0,5 mg/ml. To raztopino za infundiranje morate porabiti v 24 urah, če jo hranite pri temperaturi 25 °C ali nižji, oziroma v 48 urah, če jo hranite v hladilniku pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Priprava infuzije s koncentracijo 50 mg/m² za pediatrične bolnike, stare > 3 mesece (z vialo 50 mg ali vialo 70 mg).

1. Dejanski dnevni vzdrževalni odmerek, ki bo uporabljen pri pediatričnem bolniku, določite na podlagi telesne površine bolnika (izračunane zgoraj) in naslednje enačbe:

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

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

2. Pustite, da viala z zdravilom Kaspofungin Xellia, ki ste jo hranili v hladilniku, doseže sobno temperaturo.

3. Z aseptično tehniko dodajte 10,5 ml vode za injiciranje.^a To rekonstituirano raztopino lahko hranite do 24 ur pri temperaturi 25 °C ali nižji.^b Tako boste dobili končno koncentracijo kaspofungina v viali 5,2 mg/ml (ob uporabi vial 50 mg) ali 7,2 mg/ml (ob uporabi vial 70 mg).

4. Iz vial izvlecite prostornino zdravila Kaspofungin Xellia, ki je enaka izračunanemu dnevnemu vzdrževalnemu odmerku (1. korak). Z aseptično tehniko prenesite to prostornino (ml)^c rekonstituiranega zdravila Kaspofungin Xellia v vrečo (ali steklenico) za intravensko infundiranje, ki vsebuje 250 ml 0,9-odstotnega, 0,45-odstotnega ali 0,225-odstotnega natrijevega klorida za injiciranje ali raztopine Ringerjevega laktata za injiciranje. Prostornino (ml)^c rekonstituiranega zdravila Kaspofungin Xellia lahko dodate tudi v zmanjšano prostornino 0,9-odstotnega, 0,45-odstotnega ali 0,225-odstotnega natrijevega klorida za injiciranje ali raztopine Ringerjevega laktata za injiciranje, pri čemer ne smete preseči končne koncentracije 0,5 mg/ml. To raztopino za infundiranje morate porabiti v 24 urah, če jo hranite pri temperaturi 25 °C ali nižji, oziroma v 48 urah, če jo hranite v hladilniku pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Opombe k pripravi:

a. Bel do skoraj bel prašek se bo popolnoma raztopil. Nežno mešajte, dokler ne dobite bistre in brezbarvne raztopine.

b. Med rekonstitucijo in pred infundiranjem je treba rekonstituirano raztopino pregledati ter se prepričati, da ne vsebuje nobenih delcev in da se njena barva ni spremenila. Ne uporabite, če je raztopina motna ali vsebuje delce.

c. Zdravilo Kaspofungin Xellia je formulirano tako, da dobite celotni označeni odmerek vial (50 mg ali 70 mg), ko iz vial izvlečete 10 ml.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Xellia Pharmaceuticals ApS
Dalslandsgade 11
2300 Kopenhagen S
Danska

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

50 mg: H/17/02372/001

70 mg: H/17/02372/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18.8.2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2.6.2016