

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Kaspofungin PharmaS 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 50 mg kaspofungina (u obliku acetata).

Nakon rekonstitucije u 10,5 ml vode za injekcije, 1 ml koncentrata sadrži 5,2 mg kaspofungina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Prije rekonstitucije, lijek je u obliku bijelog do bjelkastog kompaktnog praška.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Liječenje invazivne kandidijaze u odraslih ili pedijatrijskih bolesnika.
- Liječenje invazivne aspergiloze u odraslih ili pedijatrijskih bolesnika u kojih je izostao odgovor na liječenje ili ne podnose amfotericin B, lipidne pripravke amfotericina B i/ili itrakonazol. Izostanak odgovora na liječenje definira se kao napredovanje infekcije ili izostanak poboljšanja nakon najmanje 7 dana uzimanja terapijskih doza učinkovite antifungalne terapije.
- Empirijsko liječenje za pretpostavljene gljivične infekcije (npr. *Candida* ili *Aspergillus*) u odraslih ili pedijatrijskih febrilnih bolesnika s neutropenijom.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje kaspofunginom mora propisati liječnik s iskustvom u liječenju invazivnih gljivičnih infekcija.

Doziranje

Odrasli bolesnici

Prvog dana liječenja potrebno je primijeniti jednokratnu udarnu dozu od 70 mg, a nakon toga nastaviti s dozom od 50 mg jedanput na dan. U bolesnika težih od 80 kg preporučuje se nakon početne udarne doze od 70 mg nastaviti s dozom od 70 mg kaspofungina jedanput na dan (vidjeti dio 5.2). Nije potrebno prilagođavati dozu zbog spola ili rase (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijski bolesnici (od 12 mjeseci do 17 godina)

U pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 12 mjeseci do 17 godina) doza se određuje na temelju površine tijela bolesnika (vidjeti Upute za primjenu u pedijatrijskih bolesnika, Mostellerova formula). U svim se indikacijama prvog dana liječenja primjenjuje jednokratna udarna doza od 70 mg/m² (ne smije biti viša od 70 mg na dan), a nakon toga nastavlja liječenje s dozom od 50 mg/m² jedanput na dan (ne smije biti viša od 70 mg na dan). Ako se dnevna doza od 50 mg/m² dobro podnosi, ali ne izaziva odgovarajući klinički odgovor, dnevna se doza može povisiti na 70 mg/m² jedanput na dan (ne smije biti viša od 70 mg na dan).

Sigurnost primjene i djelotvornost kaspofungina nisu dovoljno ispitani u kliničkim ispitivanjima u novorođenčadi i dojenčadi mlađoj od 12 mjeseci. Savjetuje se oprez pri primjeni u ovoj dobnj skupini.

Ograničeni podaci pokazuju da se može uzeti u obzir primjena kaspofungina u dozi od 25 mg/m² jedanput na dan u novorođenčadi i dojenčadi (mlađih od 3 mjeseca) i 50 mg/m² jedanput na dan u male djece (u dobi od 3 do 11 mjeseci) (vidjeti dio 5.2).

Trajanje liječenja

Trajanje empirijskog liječenja mora se temeljiti na kliničkom odgovoru bolesnika. Liječenje se mora nastaviti do 72 sata nakon prestanka neutropenije (apsolutni broj neutrofila ≥ 500). Bolesnici u kojih je pronađena gljivična infekcija moraju se liječiti najmanje 14 dana, a liječenje se mora nastaviti najmanje 7 dana nakon prestanka i neutropenije i kliničkih simptoma.

Trajanje liječenja invazivne kandidijaze mora se temeljiti na kliničkom i mikrobiološkom odgovoru bolesnika. Nakon što se znakovi i simptomi invazivne kandidijaze poboljšaju, a kulture postanu negativne, može se razmotriti prelazak na liječenje oralnim antimikoticima. Općenito se liječenje antimikoticima mora nastaviti najmanje 14 dana nakon posljednje pozitivne kulture.

Trajanje liječenja invazivne aspergiloze određuje se za svakog bolesnika posebno i mora se temeljiti na težini osnovne bolesti, oporavku od imunosupresije i kliničkom odgovoru. Liječenje općenito mora trajati još najmanje 7 dana nakon nestanka simptoma.

Podaci o sigurnosti primjene u trajanju duljem od 4 tjedna su ograničeni. Međutim, dostupni podaci pokazuju da se kaspofungin nastavlja dobro podnositi pri duljem trajanju liječenja (do 162 dana u odraslih bolesnika i do 87 dana u pedijatrijskih bolesnika).

Posebne populacije

Stariji bolesnici

U starijih je bolesnika (u dobi od 65 ili više godina) površina ispod krivulje (AUC) povećana za otprilike 30%. Međutim, nije potrebno sustavno prilagođavati dozu. Iskustvo s liječenjem bolesnika u dobi od 65 godina i starijih je ograničeno (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu zbog oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

U odraslih bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (5 do 6 bodova na Child-Pugh ljestvici) nije potrebno prilagođavati dozu. U odraslih bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (7 do 9 bodova na Child-Pugh ljestvici) na temelju farmakokinetičkih podataka preporučuje se kaspofungin u dozi od 35 mg na dan. Prvog dana mora se primijeniti početna udarna doza od 70 mg. Ne postoji kliničko iskustvo s liječenjem odraslih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (više od 9 bodova na Child-Pugh ljestvici) i pedijatrijskih bolesnika s bilo kojim stupnjem oštećenja funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena s induktorima metaboličkih enzima

Ograničeni podaci pokazuju da bi se moralo razmotriti povišenje dnevne doze kaspofungina na 70 mg nakon jednokratne udarne doze od 70 mg kad se kaspofungin u odraslih bolesnika primjenjuje istodobno s određenim induktorima metaboličkih enzima (vidjeti dio 4.5). Kad se kaspofungin u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 12 mjeseci do 17 godina) istodobno primjenjuje s istim induktorima metaboličkih enzima (vidjeti dio 4.5) potrebno je razmotriti primjenu doze kaspofungina od 70 mg/m² dnevno (ne smije biti viša od 70 mg na dan).

Način primjene

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja otopinu treba primijeniti kao sporu intravensku infuziju u trajanju od približno sat vremena. Rekonstituirana otopina je bistra i mora se vizualno provjeriti da ne sadrži vidljive čestice ili da nije promijenila boju. Za upute o pripremi vidjeti dio 6.6.

Dostupne su bočice od 50 mg.

Kaspofungin treba primjenjivati kao infuziju jedanput na dan.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pri primjeni kaspofungina bila je prijavljena anafilaksija. Ako se ona pojavi, mora se prekinuti primjena kaspofungina i primijeniti odgovarajuće liječenje. Prijavljene su nuspojave koje bi mogle biti posredovane histaminom, uključujući osip, oticanje lica, angioedem, pruritus, osjećaj topline ili bronhospazam zbog kojih bi moglo biti nužno prekinuti liječenje i/ili primijeniti odgovarajuće liječenje.

Ograničeni podaci pokazuju da kaspofungin nije prikladna terapija za rjeđe sojeve kvasaca koji nisu iz roda *Candida* i plijesni koje nisu iz roda *Aspergillus*. Nije bila utvrđena djelotvornost kaspofungina na te gljivične patogene.

Istodobna primjena kaspofungina i ciklosporina bila je ispitana u odraslih zdravih dobrovoljaca i u odraslih bolesnika. U nekih zdravih dobrovoljaca, koji su primili dvije doze po 3 mg/kg ciklosporina s kaspofunginom, uočen je prolazni porast vrijednosti alanin-transaminaze (ALT) i aspartat-transaminaze (AST) koje su bile do najviše 3 puta veće od gornje granice normale i koje su se vratile na početne vrijednosti nakon prekida terapije. U retrospektivnom ispitivanju provedenom na 40 bolesnika koji su primali kaspofungin i ciklosporin od 1 do 290 dana (medijan 17,5 dana) nije bilo prijavljenih ozbiljnih nuspojava povezanih s jetrom. Takvi podaci pokazuju da se kaspofungin i ciklosporin istodobno mogu davati bolesnicima u kojih očekivana korist nadmašuje mogući rizik. Pri istodobnoj primjeni kaspofungina i ciklosporina potrebno je pažljivo pratiti jetrene enzime.

U odraslih bolesnika s blagim oštećenjem jetre AUC je povećana oko 20%, a u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre oko 75%. U odraslih bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se snižavanje dnevne doze na 35 mg. Ne postoji kliničko iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, kao ni u pedijatrijskih bolesnika s bilo kojim stupnjem oštećenja jetre. Očekuje se veća izloženost nego u slučaju umjerenog oštećenja jetre pa se kaspofungin u takvih bolesnika mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

U zdravih dobrovoljaca te odraslih i pedijatrijskih bolesnika liječenih kaspofunginom tijekom ispitivanja funkcije jetre primijećeni su laboratorijski poremećaji. U nekih odraslih i pedijatrijskih bolesnika s ozbiljnim podležecim stanjima, koji su istodobno s kaspofunginom primali više lijekova, zabilježeni su slučajevi klinički značajnog poremećaja funkcije jetre, hepatitisa i zatajenja jetre; uzročna veza s kaspofunginom nije ustanovljena. Bolesnike u kojih se tijekom liječenja kaspofunginom javljaju poremećaji u ispitivanjima funkcije jetre potrebno je pažljivo nadzirati kako bi se uočili znakovi pogoršanja funkcije jetre, te je potrebno ponovno ocijeniti rizik/korist nastavka liječenja kaspofunginom.

Nakon stavljanja kaspofungina u promet prijavljeni su slučajevi Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN). Potreban je oprez u bolesnika s alergijskom kožnom reakcijom u anamnezi (vidjeti dio 4.8).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da kaspofungin ne inhibira niti jedan enzim u sustavu citokroma P450 (CYP). U kliničkim ispitivanjima kaspofungin nije inducirao metaboličku razgradnju drugih tvari putem CYP3A4. Kaspofungin nije supstrat P-glikoproteina i slab je supstrat enzima citokroma P450. Međutim, u farmakološkim i kliničkim ispitivanjima pokazalo se da kaspofungin ulazi u interakcije s drugim lijekovima (vidjeti u daljnjem tekstu).

U dva klinička ispitivanja provedena u zdravih odraslih ispitanika ciklosporin A (jedna doza od 4 mg/kg ili dvije od 3 mg/kg u razmaku od 12 sati) povećao je AUC kaspofungina za otprilike 35%. To je povećanje AUC-a vjerojatno posljedica smanjenog ulaska kaspofungina u jetru. Kaspofungin nije povisio

razinu ciklosporina u plazmi. Postojala su prolazna povišenja jetrenih ALT i AST čije su vrijednosti bile do 3 puta veće od gornje granice normale kad su se kaspofungin i ciklosporin primjenjivali istodobno, a nestala su prekidom primjene tih lijekova. U retrospektivnom ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet, koje je uključivalo 40 bolesnika istodobno liječenih kaspofunginom i ciklosporinom u trajanju od 1 do 290 dana (medijan 17,5 dana), nisu zabilježene nuspojave povezane s jetrom (vidjeti dio 4.4). Pri istodobnoj primjeni ova dva lijeka potrebno je pažljivo pratiti jetrene enzime.

Kaspofungin je u zdravih odraslih dobrovoljaca snizio najnižu koncentraciju takrolimusa za 26%. U bolesnika koji primaju oba lijeka obavezno je standardno praćenje koncentracije takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze na odgovarajući način.

Klinička ispitivanja u zdravih odraslih dobrovoljaca pokazuju da itraconazol, amfotericin B, mikofenolat, nelfinavir i takrolimus ne mijenjaju farmakokinetiku kaspofungina u mjeri koja bi bila klinički značajna. Kaspofungin nije utjecao na farmakokinetiku amfotericina B, itraconazola, rifampicina ili mikofenolat mofetila. Premda su podaci o sigurnosti primjene ograničeni, čini se da nisu potrebne posebne mjere opreza kad se amfotericin B, itraconazol, nelfinavir ili mikofenolat mofetil primjenjuju istodobno s kaspofunginom.

Rifampicin je povećao AUC kaspofungina za 60% i povisio najnižu koncentraciju kaspofungina za 170% od prvog dana istodobne primjene ta dva lijeka u zdravih odraslih ispitanika. Najniža koncentracija kaspofungina postupno se snižavala s ponovnom primjenom. Nakon dvotjedne primjene rifampicin je imao ograničeni utjecaj na AUC, ali vrijednosti najniže koncentracije bile su 30% niže nego u odraslih ispitanika koji su primali samo kaspofungin. Mehanizam interakcije mogao bi biti posljedica početne inhibicije i naknadne indukcije transportnih proteina. Sličan učinak može se očekivati i od drugih lijekova koji induciraju metaboličke enzime. Ograničeni podaci iz ispitivanja populacijske farmakokinetike pokazuju da istodobna primjena kaspofungina i induktora kao što su efavirenz, nevirapin, rifampicin, deksametazon, fenitoin ili karbamazepin može dovesti do smanjenja AUC-a kaspofungina. Kad se u odraslih bolesnika istodobno primjenjuju induktori metaboličkih enzima, nakon udarne doze od 70 mg, potrebno je razmotriti povišenje doze kaspofungina na 70 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.2).

U svim ranije opisanim ispitivanjima interakcija lijekova u odraslih ispitanika korištena je doza kaspofungina od 50 mg ili 70 mg na dan. Interakcije između kaspofungina primijenjenog u većim dozama i drugih lijekova nisu službeno ispitivane.

Rezultati regresijske analize farmakokinetičkih podataka, prikupljenih u pedijatrijskih bolesnika, pokazuju da istodobna primjena deksametazona s kaspofunginom može dovesti do klinički značajnog sniženja najniže koncentracije kaspofungina. Ovaj nalaz može značiti da će primjena induktora u pedijatrijskih bolesnika izazvati slično sniženje najniže koncentracije kaspofungina kakvo se vidi i u odraslih. Kad se kaspofungin primjenjuje u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 12 mjeseci do 17 godina) istodobno s induktorima klirensa lijekova, kao što su rifampicin, efavirenz, nevirapin, fenitoin, deksametazon ili karbamazepin, potrebno je razmotriti primjenu doze kaspofungina od 70 mg/m² dnevno (koja ne smije biti veća od 70 mg na dan).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni kaspofungina u trudnica ograničeni. Kaspofungin se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako to nije uistinu neophodno. Ispitivanja na životinjama pokazala su razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). U ispitivanjima na životinjama pokazalo se da kaspofungin prolazi placentalnu barijeru.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se kaspofungin u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se kaspofungin izlučuje u mlijeko. Žene koje primaju kaspofungin ne smiju dojiti.

Plodnost

Kaspofungin nije imao utjecaja na plodnost u ispitivanjima provedenim na mužjacima i ženjkama štakora (vidjeti dio 5.3). Nema kliničkih podataka za kaspofungin koji bi procijenili njegov utjecaj na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti (anafilaksija i nuspojave koje bi mogle biti posredovane histaminom) (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s invazivnom aspergilozom bili su prijavljeni i plućni edem, respiratorni stres sindrom u odraslih i radiološki vidljivi infiltrati.

Odrasli bolesnici

U kliničkim je ispitivanjima 1865 odraslih ispitanika primilo pojedinačnu ili višekratnu dozu kaspofungina: 564 febrilnih bolesnika s neutropenijom (ispitivanje empirijskog liječenja), 382 bolesnika s invazivnom kandidijazom, 228 bolesnika s invazivnom aspergilozom, 297 bolesnika s lokaliziranim infekcijama *Candidom* i 394 ispitanika uključenih u fazu I ispitivanja. U ispitivanju empirijskog liječenja sudjelovali su bolesnici koji su primili kemoterapiju zbog maligne bolesti ili su im bile presađene krvotvorne matične stanice (uključujući 39 alogenih transplantacija). U ispitivanjima koja su uključivala bolesnike s potvrđenom infekcijom *Candidom* većina bolesnika s invazivnim infekcijama *Candidom* imala je ozbiljnu osnovnu bolest (npr. hematološku ili drugu zloćudnu bolest, nedavni veliki operativni zahvat, HIV) zbog čega su morali istodobno primati više lijekova. Bolesnici u nekomparativnom ispitivanju *Aspergillus* često su imali ozbiljno predisponirajuće stanje (npr. transplantaciju koštane srži ili matičnih stanica iz periferne krvi, zloćudnu hematološku bolest, solidni tumor ili presađeni organ) zbog čega su morali primati više različitih lijekova.

Flebitis na mjestu primjene bio je često prijavljena nuspojava u svim populacijama bolesnika. Druge lokalne reakcije uključivale su eritem, bol/osjetljivost, svrbež, iscjedak i osjećaj pečenja.

Klinički i laboratorijski poremećaji prijavljeni u svih odraslih bolesnika liječenih kaspofunginom (ukupno 1780) bili su tipično blagi i rijetko su dovodili do prekida terapije.

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave prijavljene su tijekom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka u promet:

Klasifikacija organskih sustava	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	snižen hemoglobin, snižen hematokrit, smanjeni broj leukocita	anemija, trombocitopenija, koagulopatija, leukopenija, povećani broj eozinofila, smanjeni broj trombocita, povećani broj trombocita, smanjeni broj limfocita, povećani broj leukocita, smanjeni broj neutrofila	

Klasifikacija organskih sustava	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalemija	preopterećenje tekućinom, hipomagnezemija, anoreksija, neravnoteža elektrolita, hiperglikemija, hipokalcemija, metabolička acidoza	
Psihijatrijski poremećaji		anksioznost, dezorijentiranost, nesanica	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica, disgeuzija, parestezije, somnolencija, tremor, hipoestezija	
Poremećaji oka		očni ikterus, zamagljen vid, edem vjeda, pojačano suzenje	
Srčani poremećaji		palpitacije, tahikardija, aritmija, fibrilacija atrijska, kongestivno zatajenje srca	
Krvožilni poremećaji	flebitis	tromboflebitis, crvenilo uz osjećaj vrućine, navale vrućine, hipertenzija, hipotenzija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	kongestija nosa, faringolaringealna bol, tahipneja, bronhospazam, kašalj, paroksizmalna noćna dispneja, hipoksija, krepitacije, piskanje	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, proljev, povraćanje	bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, suha usta, dispepsija, nelagoda u želucu, distenzija abdomena, ascites, konstipacija, disfagija, flatulencija	
Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti jetrenih nalaza (alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, alkalna fosfataza u krvi, konjugirani bilirubin, bilirubin u krvi)	kolestaza, hepatomegalija, hiperbilirubinemija, žutica, poremećena jetrena funkcija, hepatotoksičnost, poremećaj funkcije jetre, povišene vrijednosti γ -glutamilttransferaze	

Klasifikacija organskih sustava	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip, svrbež, eritem, hiperhidroza	multiformni eritem, makularni osip, makulopapularni osip, pruritični osip, urtikarija, alergijski dermatitis, generalizirani pruritus, eritematozni osip, generalizirani osip, morbiliformni osip, kožne lezije	toksična epidermalna nekroliza i Stevens-Johnsonov sindrom (vidjeti dio 4.4).
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija	bol u leđima, bol u udovima, bol u kostima, slabost mišića, mialgija	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		zatajenje bubrega, akutno zatajenje bubrega	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica, zimica, pruritus na mjestu infuzije	bol, bol na mjestu katetera, umor, osjećaj hladnoće, osjećaj vrućine, eritem na mjestu infuzije, induracija na mjestu infuzije, bol na mjestu infuzije, oticanje na mjestu infuzije, flebitis na mjestu injekcije, periferni edem, osjetljivost, nelagoda u prsištu, bol u prsištu, edem lica, osjećaj promjene tjelesne temperature, induracija, ektravazacija na mjestu infuzije, nadraženost na mjestu infuzije, flebitis na mjestu infuzije, osip na mjestu infuzije, urtikarija na mjestu infuzije, eritem na mjestu injekcije, edem na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije, oticanje na mjestu injekcije, malaksalost, edem	

Klasifikacija organskih sustava	Često ($\geq 1/100$ i <1/10)	Manje često ($\geq 1/1000$ i <1/100)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Pretrage	snižene vrijednosti kalija u krvi, snižene vrijednosti albumina u krvi	povišene vrijednosti kreatinina u krvi, mokraća pozitivna na eritrocite, smanjeni ukupni proteini, proteini prisutni u mokraći, produljeno protrombinsko vrijeme, skraćeno protrombinsko vrijeme, snižene vrijednosti natrija u krvi, povišene vrijednosti natrija u krvi, snižene vrijednosti kalcija u krvi, povišene vrijednosti kalcija u krvi, snižene vrijednosti klorida u krvi, povišene vrijednosti glukoze u krvi, snižene vrijednosti magnezija u krvi, snižene vrijednosti fosfora u krvi, povišene vrijednosti fosfora u krvi, povišene vrijednosti ureje u krvi, produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, snižene vrijednosti bikarbonata u krvi, povišene vrijednosti klorida u krvi, povišene vrijednosti kalija u krvi, povišeni krvni tlak, snižene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi, prisutnost krvi u mokraći, promijenjen šum disanja, snižene vrijednosti ugljikovog dioksida, povišena razina imunosupresivnih lijekova, povišen međunarodni normalizirani omjer (INR), cilindri u mokraći, mokraća pozitivna na leukocite i povišeni pH mokraće.	

Kaspofungin je ispitivan i u dozi od 150 mg dnevno (u trajanju do 51 dana) u 100 odraslih bolesnika (vidjeti dio 5.1). U ispitivanju je uspoređivana doza kaspofungina od 50 mg na dan (nakon udarne doze od 70 mg prvog dana) s dozom od 150 mg na dan u liječenju invazivne kandidijaze. U skupini bolesnika koja je primala kaspofungin u višoj dozi sigurnost primjene općenito se činila sličnom onoj u bolesnika koji su primali kaspofungin u dnevnoj dozi od 50 mg. Udio bolesnika s ozbiljnim nuspojavama povezanim s primjenom lijeka ili nuspojavama povezanim s primjenom lijeka zbog kojih se moralo prekinuti liječenje kaspofunginom bio je usporediv u obje skupine.

Pedijatrijski bolesnici

Podaci iz 5 kliničkih ispitivanja sa 171 pedijatrijskim bolesnikom pokazuju da ukupna incidencija klinički štetnih događaja (26,3%; 95% CI -19,9, 33,6) nije lošija nego što je zabilježeno u odraslih bolesnika liječenih kaspofunginom (43,1%; 95% CI -40,0, 46,2). Međutim, pedijatrijski bolesnici vjerojatno imaju drugačiji profil štetnih događaja u odnosu na odrasle bolesnike. Najčešći štetni događaji povezani s primjenom kaspofungina zabilježeni u pedijatrijskih bolesnika bili su pireksija (11,7%), osip (4,7%) i glavobolja (2,9%).

Tablični popis nuspojava

Prijavljene su sljedeće nuspojave:

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
Poremećaji krvi i limfnog sustava		povećani broj eozinofila
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja
Srčani poremećaji		tahikardija
Krvožilni poremećaji		crvenilo uz osjećaj vrućine, hipotenzija
Poremećaji jetre i žuči		povišene razine jetrenih enzima (AST, ALT)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, pruritus
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica	zimica, bol na mjestu katetera
Pretrage		snižene vrijednosti kalija, hipomagnezija, povišene vrijednosti glukoze, snižene vrijednosti fosfora i povišene vrijednosti fosfora

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Zabilježena je nenamjerna primjena doze do 400 mg kaspofungina u istom danu. Takvi događaji nisu izazvali klinički važne nuspojave. Kaspofungin se ne može ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antimikotici za sistemsku primjenu, ATK oznaka: J02AX04

Mehanizam djelovanja

Kasposfunġin acetat je polusintetski lipopeptidni (ehinokandin) spoj koji se sintetizira iz fermentacijskog produkta *Glarea lozoyensis*. Kasposfunġin acetat inhibira sintezu beta (1,3)-D-glukana, esencijalne sastavnice stanične stijenke mnogih filamentoznih gljivica i kvasaca. Beta (1,3)-D-glukan ne nalazi se u stanicama sisavaca.

Pokazalo se da kasposfunġin ima fungicidno djelovanje protiv kvasaca roda *Candida*. Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* pokazuju da izlaganje *Aspergillus* kasposfunġinu dovodi do lize i smrti hifa na vrhovima i mjestima grananja na kojima se odvija rast i dioba stanice.

Farmakodinamički učinci

Kasposfunġin djeluje *in vitro* protiv vrsta roda *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52] i *Aspergillus candidus* [N = 3]). Kasposfunġin također djeluje *in vitro* protiv vrsta roda *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] i *Candida tropicalis* [N = 258]), uključujući izolate s višestrukim mutacijama prijenosnog sustava koje uzrokuju rezistenciju, kao i one sa stečenom ili urođenom rezistencijom na flukonazol, amfotericin B i 5-flucitozin. Provedeno je testiranje osjetljivosti prema modificiranoj metodi M38-A2 (za vrste roda *Aspergillus*), kao i metodi M27-A3 (za vrste roda *Candida*) Instituta za kliničke i laboratorijske standarde (engl. Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI; prije poznato kao Nacionalno povjerenstvo za kliničke laboratorijske standarde [engl. National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS]).

EUCAST je uspostavio standardizirane metode testiranja osjetljivosti za kvasce. EUCAST granične vrijednosti za kasposfunġin još uvijek nisu ustanovljene zbog značajnih varijacija u rasponima MIK vrijednosti za kasposfunġin među laboratorijima. Što se tiče graničnih vrijednosti, izolati roda *Candida* koji su osjetljivi na anidulafunġin, isto kao i na mikafunġin trebaju se smatrati osjetljivima na kasposfunġin. Slično tome, izolati vrste *C. parapsilosis* intermedijarno osjetljivi na anidulafunġin i mikafunġin mogu se smatrati intermedijarno osjetljivima na kasposfunġin.

Mehanizam rezistencije

Izolati roda *Candida* koji su imali smanjenu osjetljivost na kasposfunġin pronađeni su za vrijeme liječenja u malom broju bolesnika (MIK vrijednosti za kasposfunġin >2 mg/l (povišenje MIK vrijednosti 4 do 30 puta) zabilježene su prilikom primjene standardiziranog MIK ispitivanja odobrenog od strane CLSI). Mehanizam rezistencije identificiran je kao mutacije gena FKS1 i/ili FKS2. Ovi slučajevi su povezani s lošim kliničkim ishodima.

Razvoj *in vitro* rezistencije vrsta roda *Aspergillus* na kasposfunġin je istražen. Ograničena klinička iskustva upućuju na pojavu rezistencije na kasposfunġin u bolesnika s invazivnom aspergilozom. Nije utvrđen mehanizam rezistencije. Incidencija rezistencije različitih kliničkih izolata roda *Aspergillus* na kasposfunġin je rijetka. Zapažena je rezistencija roda *Candida* na kasposfunġin, ali incidencija se može razlikovati ovisno o vrsti ili regiji.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Invazivna kandidijaza u odraslih bolesnika: u početno ispitivanje kojim su se uspoređivali kasposfunġin i amfotericin B u liječenju invazivne kandidijaze bilo je uključeno 239 bolesnika. 24 bolesnika imalo je neutropeniju. Najčešće dijagnoze bile su infekcija krvi (kandidemija) (77%, n=186) i peritonitis prouzročen *Candidom* (8%, n=19). Bolesnici s endokarditisom, osteomijelitisom ili meningitisom prouzročenima *Candidom* bili su isključeni iz ovog ispitivanja. Kasposfunġin se

primjenjivao u dozi od 50 mg jedanput na dan nakon udarne doze od 70 mg, dok se amfotericin B primjenjivao u dozi od 0,6 do 0,7 mg/kg/dan u bolesnika koji nisu imali neutropeniju ili u dozi od 0,7 do 1,0 mg/kg/dan u bolesnika s neutropenijom. Intravenska terapija prosječno je trajala 11,9 dana u rasponu od 1 do 28 dana. Povoljan terapijski odgovor sastojao se od povlačenja simptoma i mikrobiološki utvrđenog nestanka infekcije *Candidom*. 224 bolesnika bilo je uključeno u primarnu analizu djelotvornosti (MITT analiza) odgovora na kraju ispitivanja intravenske terapije. Stopa povoljnog odgovora invazivne kandidijaze na liječenje kaspofunginom (73% [80/109]) mogla se usporediti sa stopom za amfotericin B (62% [71/115]) [% razlike 12,7 (95,6 % CI, -0,7, 26,0)]. Na kraju ispitivanja intravenske terapije primarna analiza djelotvornosti (MITT analiza) pokazala je da je stopa povoljnog odgovora na kaspofungin (72% [66/92]) u bolesnika s kandidemijom bila usporediva s onom na amfotericin B (63% [59/94]) [% razlike 10,0 (95,0% CI, -4,5, 24,5)]. Podaci prikupljeni u bolesnika s infekcijama koje nisu zahvaćale krv su ograničeni. Stopa povoljnog odgovora u bolesnika s neutropenijom bila je 7/14 (50%) u skupini koja je primala kaspofungin i 4/10 (40%) u skupini koja je primala amfotericin B. Ishod ispitivanja empirijskog liječenja u skladu je s ovim podacima.

U drugom ispitivanju bolesnici s invazivnom kandidijazom primali su kaspofungin u dnevnoj dozi od 50 mg/dan (nakon udarne doze od 70 mg 1. dana) ili 150 mg/dan (vidjeti dio 4.8). U tom se ispitivanju doza kaspofungina primjenjivala tijekom 2 sata (umjesto rutinske infuzije u trajanju od 1 sata). Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici sa sumnjom na endokarditis, meningitis ili osteomijelitis prouzročen *Candidom*. Kako je ovo bilo ispitivanje primarne terapije bili su isključeni i bolesnici s infekcijom otpornom na liječenje koja nije reagirala na prijašnju terapiju antimikoticima. Broj bolesnika s neutropenijom uključenih u ovo ispitivanje također je bio ograničen (8,0%). Djelotvornost je bila sekundarni ishod ispitivanja. Bolesnici koji su zadovoljili kriterije uključanja i primili jednu ili više doza ispitivane terapije kaspofunginom bili su uključeni u analizu djelotvornosti. Povoljna ukupna stopa odgovora na kraju terapije kaspofunginom bila je slična u te 2 terapijske skupine: 72% (73/102) u skupini koja je primala kaspofungin u dozi od 50 mg i 78% (74/95) u skupini koja je primala kaspofungin u dozi od 150 mg (razlika 6,3% [95% CI, -5,9, 18,4]).

Invazivna aspergiloza u odraslih bolesnika: u otvoreno, nekomparativno ispitivanje, u kojem je procjenjivana sigurnost primjene, podnošljivost i djelotvornost kaspofungina bilo je uključeno 69 odraslih (u dobi od 18 do 80 godina) bolesnika s invazivnom aspergilozom. Bolesnici su imali infekciju otpornu na liječenje (napredovanje bolesti ili izostanak poboljšanja pri liječenju drugim antimikoticima koje su prethodno primali 7 dana) (84% uključenih bolesnika) ili nisu podnosili druge standardne antimikotike (16% uključenih bolesnika). Većina bolesnika imala je neku drugu osnovnu bolest (zloćudna hematološka bolest [N = 24], presađivanje alogenične koštane srži ili matičnih stanica [N = 18], presađeni organ [N = 8], solidni tumor [N = 3] ili neku drugu bolest [N = 10]). Dijagnoza invazivne aspergiloze i odgovor na liječenje (povoljnim odgovorom smatralo se klinički značajno poboljšanje s radiografskom potvrdom, kao poboljšanje znakova i simptoma) bili su strogo definirani prema mjerilima Skupine za ispitivanje mikoza (engl., *Mycoses Study Group Criteria*). Liječenje je prosječno trajalo 33,7 dana, u rasponu od 1 do 162 dana. Skupina neovisnih stručnjaka utvrdila je da je 41% (26/63) bolesnika, koji su primili barem jednu dozu kaspofungina imalo povoljan odgovor. Od bolesnika koji su primali terapiju kaspofunginom dulje od 7 dana, 50% (26/52) imalo je povoljan odgovor. Stopa povoljnih odgovora u bolesnika koji su imali infekciju otpornu na liječenje bila je 36% (19/53), a u onih koji nisu podnosili prethodnu terapiju bila je 70% (7/10). Premda su doze prethodno primijenjenih antimikotika u 5 bolesnika s infekcijom otpornom na liječenje bile niže od onih često primjenjivanih za invazivnu aspergilozu, stopa povoljnih odgovora tijekom liječenja kaspofunginom u tih bolesnika bila je slična onoj u preostalih bolesnika s infekcijom otpornom na liječenje (2/5 naspram 17/48). Stopa odgovora u bolesnika s plućnom bolesti bila je 47% (21/45), a u onih s ekstrapulmonarnom bolesti 28% (5/18). Među bolesnicima s ekstrapulmonarnom bolesti, 2 od 8 bolesnika u kojih je postojala sigurna, vjerojatna ili moguća zahvaćenost središnjeg živčanog sustava imalo je povoljan odgovor.

Empirijsko liječenje odraslih febrilnih bolesnika s neutropenijom: ukupno je 1111 bolesnika s perzistentnom vrućicom i neutropenijom bilo uključeno u kliničko ispitivanje i liječeno kaspofunginom u dozi od 50 mg jedanput na dan nakon udarne doze od 70 mg ili liposomalnim amfotericinom B u dozi od 3,0 mg/kg/dan. Odabrani bolesnici primali su kemoterapiju zbog maligne bolesti ili su im bile presađene krvotvorne matične stanice, a imali su neutropeniju (<500 stanica/mm³)

tijekom 96 sati) i vrućicu ($>38,0^{\circ}\text{C}$) koje nisu odgovarale na parenteralnu antibakterijsku terapiju koja je trajala ≥ 96 sati. Bolesnici su trebali biti liječeni do 72 sata nakon prestanka neutropenije, uz maksimalno trajanje terapije od 28 dana. Međutim, bolesnici s utvrđenom gljivičnom infekcijom mogli su biti liječeni i dulje. U bolesnika koji je dobro podnosio lijek, ali je imao perzistentnu vrućicu i kliničko stanje mu se pogoršavalo nakon 5 dana terapije doza ispitivanog lijeka mogla se povisiti na 70 mg/dan ako je primao kaspofungin (13,3% liječenih bolesnika) ili na 5,0 mg/kg/dan ako je primao liposomalni amfotericin B (14,3% liječenih bolesnika). Primarna modificirana analiza prema namjeri liječenja (*eng.*, *Modified Intention-To-Treat*. MITT) ukupnog povoljnog odgovora uključila je 1095 bolesnika; kaspofungin (33,9%) je bio jednako djelotvoran kao i liposomalni amfotericin B (33,7%) [% razlika 0,2 (95,2 % CI -5,6, 6,0)]. Ukupni povoljni odgovor sastojao se od zadovoljavanja svakog od sljedećih 5 kriterija: (1) uspješno izlječenje bilo koje gljivične infekcije prisutne na početku liječenja (kaspofungin 51,9% [14/27], liposomalni amfotericin B 25,9% [7/27]), (2) izostanak novonastale gljivične infekcije tijekom primjene ispitivanog lijeka ili u roku od 7 dana nakon završetka liječenja (kaspofungin 94,8% [527/556], liposomalni amfotericin B 95,5% [515/539]), (3) preživljenje 7 dana nakon završetka ispitivane terapije (kaspofungin 92,6% [515/556], liposomalni amfotericin B 89,2% [481/539]), (4) bez prekida primjene ispitivanog lijeka zbog nedjelotvornosti ili toksičnosti lijeka (kaspofungin 89,7% [499/556], liposomalni amfotericin B 85,5% [461/539]) i (5) izostanak vrućice tijekom razdoblja neutropenije (kaspofungin 41,2% [229/556], liposomalni amfotericin B 41,4% [223/539]). Stopa odgovora infekcija prouzročenih vrstama roda *Aspergillus* prisutnih na početku kliničkog ispitivanja na kaspofungin bila je 41,7% (5/12), a na liposomalni amfotericin B 8,3% (1/12), dok je stopa odgovora infekcija prouzročenih vrstama roda *Candida* na kaspofungin bila 66,7% (8/12), a na liposomalni amfotericin B 41,7% (5/12). Bolesnici u skupini koja je primala kaspofungin imali su novonastale infekcije prouzročene sljedećim manje čestim kvascima i plijesnima: rod *Trichosporon* (1), rod *Fusarium* (1), rod *Mucor* (1) i rod *Rhizopus* (1).

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost primjene kaspofungina procjenjivala se u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 17 godina u dva prospektivna, multicentrična klinička ispitivanja. Ustroj ispitivanja, dijagnostički kriteriji i kriteriji ocjene djelotvornosti bili su slični odgovarajućim ispitivanjima u odraslih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Prvo ispitivanje, koje je uključivalo 82 bolesnika u dobi od 2 do 17 godina, bilo je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje u kojem se kaspofungin (50 mg/m^2 i.v. jedanput na dan nakon udarne doze od 70 mg/m^2 prvog dana [doza nije smjela biti veća od 70 mg na dan]) uspoređivao s liposomalnim amfotericinom B (3 mg/kg i.v. na dan) u omjeru 2:1 (56 bolesnika primalo je kaspofungin, a 26 liposomalni amfotericin B) u empirijskom liječenju pedijatrijskih bolesnika s perzistentnom vrućicom i neutropenijom. Stope ukupnog uspjeha na temelju rezultata MITT analize, prilagođene prema rizičnim skupinama, bile su sljedeće: 46,6% (26/56) za kaspofungin i 32,2% (8/25) za liposomalni amfotericin B.

Drugo ispitivanje bilo je prospektivno, otvoreno, nekomparativno ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti primjene kaspofungina u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 mjeseci do 17 godina) s invazivnom kandidijazom, kandidijazom jednjaka i invazivnom aspergilozom (kao zadnja moguća spasonosna terapija). Od 49 bolesnika koji su primili kaspofungin u dozi od 50 mg/m^2 i.v. jedanput na dan (nije smjela biti veća od 70 mg na dan) nakon udarne doze od 70 mg/m^2 prvog dana, 48 je bilo uključeno u MITT analizu. Od njih je 37 bolesnika imalo invazivnu kandidijazu, 10 je imalo invazivnu aspergilozu, a 1 je bolesnik imao kandidijazu jednjaka. Prema MITT analizi stopa povoljnog odgovora na kraju terapije kaspofunginom prema indikaciji bila je prisutna u 81% (30/37) bolesnika s invazivnom kandidijazom, 50% (5/10) bolesnika s invazivnom aspergilozom i 100% (1/1) bolesnika s kandidijazom jednjaka.

U dvostruko slijepom, randomiziranom (2:1), lijekom komparatorom kontroliranom kliničkom ispitivanju, procijenjena je sigurnost, podnošljivost i djelotvornost kaspofungina (2 mg/kg/dan intravenski, primijenjeno tijekom 2 sata) naspram amfotericin B deoksikolata (1 mg/kg/dan) u novorođenčadi i dojenčadi mlađoj od 3 mjeseca s invazivnom kandidijazom (potvrđena kutura). Zbog slabog uključivanja bolesnika u ispitivanje, ono je ranije prekinuto i samo je 51 bolesnik randomiziran. Udio bolesnika s preživljenjem bez gljivične infekcije 2 tjedna nakon liječenja u skupini koja je

primala kaspofungin (71,0%) bio je sličan onom koji je opažen u skupini liječenoj amfotericin B deoksikolatom (68,8%). Na temelju ovog ispitivanja, ne mogu se izraditi preporuke za doziranje u novorođenčadi i dojenčadi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Kaspofungin se opsežno veže za albumin. Nevezana frakcija kaspofungina u plazmi varira od 3,5% u zdravih ispitanika do 7,6% u bolesnika s invazivnom kandidijazom. Distribucija igra značajnu ulogu u farmakokinetici kaspofungina u plazmi i ona je korak koji regulira brzinu alfa i beta faze raspoloživosti lijeka. Distribucija u tkiva dostiže vrhunac 1,5 do 2 dana nakon primjene kada 92% doze bude raspodijeljeno u tkiva. Vjerojatno se samo mali dio kaspofungina koji su preuzela tkiva kasnije vraća u plazmu u izvornom obliku. Znači, eliminacija se odvija u odsustvu ravnotežne distribucije, a pravu procjenu volumena distribucije kaspofungina trenutno nije moguće odrediti.

Biotransformacija

Kaspofungin se spontano razgrađuje do spoja s otvorenim prstenom. Daljnji metabolizam uključuje hidrolizu peptidnih veza i N-acetilaciju. Dva intermedijarna spoja, koji nastaju tijekom razgradnje kaspofungina na taj spoj s otvorenim prstenom, spajaju se kovalentnom vezom za proteine plazme, posljedica čega je slabo ireverzibilno vezanje za proteine plazme.

In vitro ispitivanja pokazuju da kaspofungin ne inhibira enzime citokroma P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 ili 3A4. U kliničkim ispitivanjima kaspofungin nije inducirao niti inhibirao metabolizam drugih lijekova putem CYP3A4. Kaspofungin nije supstrat P-glikoproteina i slab je supstrat enzima citokroma P450.

Eliminacija

Eliminacija kaspofungina iz plazme je spora, klirens iznosi 10-12 ml/min. Koncentracija kaspofungina u plazmi opada na polifazni način nakon primjene jedne intravenske infuzije u trajanju od 1 sat. Kratka alfa faza nastupa neposredno nakon infuzije nakon čega slijedi beta faza s poluvremenom od 9 do 11 sati. Naknadno nastupa gama faza s poluvremenom od 45 sati. Glavni mehanizam koji utječe na klirens iz plazme je raspodjela, a ne izlučivanje ili biotransformacija.

Oko 75% radioaktivne doze otkriveno je u razdoblju od 27 dana, i to 41% u mokraći, a 34% u stolici. Izlučivanje i biotransformacija kaspofungina tijekom prvih 30 sati nakon primjene je izrazito malo. Izlučivanje je sporo, a poluvrijeme radioaktivnosti iznosi 12 do 15 dana. Mala količina kaspofungina izlučuje se neizmijenjena u mokraći (otprilike 1,4% doze).

Farmakokinetika kaspofungina je umjereno nelinearna, pri čemu nakupljanje raste s porastom doze, a postizanje stanja dinamičke ravnoteže ovisi o dozi i vremenu nakon primjene višekratnih doza.

Posebne populacije

Povećana izloženost kaspofunginu primijećena je u odraslih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i blagim oštećenjem funkcije jetre, u ženskih ispitanica i u starijih bolesnika. Povećanje izloženosti je općenito bilo umjereno i nedovoljno veliko da bi zahtijevalo prilagodbu doze. U odraslih bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre i u bolesnika s povećanom tjelesnom težinom može biti potrebno prilagoditi dozu (vidjeti dalje).

Tjelesna težina: ispitivanja farmakokinetike u bolesnika s kandidijazom pokazala su da tjelesna težina utječe na farmakokinetiku kaspofungina. S porastom tjelesne težine smanjuje se njegova koncentracija u plazmi. Procjenjuje se da je prosječna izloženost djelovanju kaspofungina u odraslog bolesnika teškog 80 kg oko 23% manja od one u odraslog bolesnika teškog 60 kg (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre: u odraslih bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre AUC se povećala za oko 20%, a u onih s umjerenim oštećenjem funkcije jetre za 75%. Ne postoji kliničko iskustvo s primjenom kaspofungina u odraslih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, kao ni u pedijatrijskih bolesnika s bilo kojim stupnjem oštećenja funkcije jetre. U ispitivanju višekratnih doza

pokazalo se da smanjenje dnevne doze na 35 mg u odraslih bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre osigurava AUC sličnu onoj kakva se dobije u odraslih ispitanika s normalnom funkcijom jetre koji primaju standardni režim (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega: u kliničkom ispitivanju pojedinačnih doza od 70 mg farmakokinetika kaspofungina u odraslih dobrovoljaca s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 50 do 80 ml/min) bila je slična onoj u kontrolnih ispitanika. Umjerena (klirens kreatinina 31 do 49 ml/min), uznapredovala (klirens kreatinina 5 do 30 ml/min) i terminalna faza (klirens kreatinina <10 ml/min i ovisni o dijalizi) oštećenja funkcije bubrega umjereno su povisile koncentraciju kaspofungina u plazmi nakon primjene pojedinačne doze (raspon: 30-49% za AUC). Međutim, u odraslih bolesnika s invazivnom kandidijazom, kandidijazom jednjaka ili invazivnom aspergilozom, koji su primili više dnevnih doza kaspofungina od 50 mg, blago do uznapredovalo oštećenje funkcije bubrega nije značajno utjecalo na koncentraciju kaspofungina. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavati dozu. Kaspofungin se ne može ukloniti dijalizom pa stoga nije potrebna primjena dodatne doze nakon hemodijalize.

Spol: koncentracije kaspofungina u plazmi bile su u prosjeku 17-38% veće u žena nego u muškaraca.

Stariji bolesnici: u starijih muškaraca uočen je umjereni porast AUC-a (28%) i C_{24h} (32%) u usporedbi s mlađim muškarcima. U bolesnika s invazivnom kandidijazom koji su liječeni empirijski sličan je umjereni učinak uočen u starijih bolesnika u odnosu na mlađe.

Rasa: farmakokinetički podaci pokazuju da nema klinički značajnih razlika u farmakokinetici kaspofungina između bijelaca, crnaca, latinoamerikanaca i pripadnika miješanih rasa.

Pedijatrijski bolesnici:

U adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina), koji su primali kaspofungin u dozi od 50 mg/m² na dan (maksimalno 70 mg na dan) AUC_{0-24 h} kaspofungina u plazmi bila je općenito usporediva s onom kakva je uočena u odraslih osoba koje su primale kaspofungin u dozi od 50 mg na dan. Svi su adolescenti primali doze >50 mg na dan, a njih 6 od 8 je, u načelu, primalo maksimalnu dozu od 70 mg/dan. Koncentracije kaspofungina u plazmi u tih adolescenata bile su manje od onih u odraslih bolesnika koji su primali 70 mg na dan, dozu koja je najčešće primjenjivana u adolescenata.

U djece (u dobi od 2 do 11 godina), koja su primala kaspofungin u dozi od 50 mg/m² na dan (maksimalno 70 mg na dan), AUC_{0-24 h} kaspofungina u plazmi nakon višekratnih doza bila je usporediva s onom u odraslih koji su primali kaspofungin u dozi od 50 mg/dan.

U male djece (u dobi od 12 do 23 mjeseca), koja su primala kaspofungin u dozi od 50 mg/m² na dan (maksimalno 70 mg na dan), AUC_{0-24 h} kaspofungina u plazmi nakon višekratnih doza bila je usporediva s onom izmjerenom u odraslih koji su primali kaspofungin u dozi od 50 mg na dan i onom u starije djece (u dobi od 2 do 11 godina) koja su primala dozu od 50 mg/m² na dan.

U cjelini, dostupni podaci o farmakokinetici, djelotvornosti i sigurnosti primjene ograničeni su za bolesnike u dobi od 3 do 10 mjeseci. Farmakokinetički podaci jednog djeteta u dobi od 10 mjeseci, koje je primalo dozu od 50 mg/m² na dan pokazali su da je AUC_{0-24 h} bila u istom rasponu kao i u starije djece koja su primala 50 mg/m² i odraslih koji su primali dozu od 50 mg, dok je u jednog šestomjesečnog djeteta, koje je primalo dozu od 50 mg/m², AUC_{0-24 h} bila nešto veća.

U novorođenčadi i dojenčadi (<3 mjeseca), koja su primala kaspofungin u dozi od 25 mg/m² na dan (što odgovara prosječnoj dnevnoj dozi od 2,1 mg/kg), vršna koncentracija kaspofungina (C_{1h}) i najniža koncentracija kaspofungina (C_{24h}) nakon višekratnih doza bile su usporedive s onima primijećenima u odraslih koji su primali kaspofungin u dozi od 50 mg na dan. Prvog je dana C_{1h} u ove novorođenčadi i dojenčadi bila usporediva s onom u odraslih bolesnika, a C_{24h} blago povećana (36%). Međutim, primijećena je varijabilnost kako C_{1h} (4. dana geometrijska srednja vrijednost bila je 11,73 µg/ml, raspon od 2,63 do 22,05 µg/ml), tako i u C_{24h} (4. dana geometrijska srednja vrijednost bila je 3,55 µg/ml, raspon od 0,13 do 7,17 µg/ml). AUC_{0-24 h} u ovom ispitivanju nije mjerena zbog nedovoljnog uzorkovanja plazme. Potrebno je napomenuti da djelotvornost i sigurnost primjene kaspofungina nisu

primjereno ispitane u prospektivnim kliničkim ispitivanjima u novorođenčadi i dojenčadi mlađoj od 3 mjeseca.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljene doze, primijenjene u venu do 7-8 mg/kg kod štakora i majmuna, pokazala su da reakcije na mjestu primjene nastaju u obje vrste, dok su znakovi oslobađanja histamina bili primijećeni kod štakora, a štetni učinci na jetru dokazani kod majmuna. Ispitivanja razvojne toksičnosti kaspofungina kod štakora pokazala su da kaspofungin izaziva gubitak fetalne tjelesne težine i povišenje incidencije nedovršenog okoštavanja kralježaka, segmenata prsne kosti i kostiju lubanje pri dozama od 5 mg/kg. Te su se promjene javljale u kombinaciji s nuspojavama u majki, kao što su znakovi oslobađanja histamina u skotnih štakorica. Bila je zabilježena i povećana incidencija vratnih rebra. Rezultati *in vitro* ispitivanja potencijalne genotoksičnosti kaspofungina bili su negativni, kao i rezultati *in vivo* kromosomskog testa na koštanoj srži miša. Nisu provedena dugotrajna istraživanja na životinjama da bi se mogao procijeniti kancerogeni potencijal. Primjena kaspofungina u dozi od 5 mg/kg/dan u istraživanjima provedenim na mužjacima i ženka štakora nije utjecala na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Saharoza

Manitol

Kloridna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH vrijednosti)

Natrijev hidroksid (za podešavanje pH vrijednosti)

Ugljikov dioksid (za podešavanje pH vrijednosti)

6.2 Inkompatibilnosti

Ne smije se miješati s otapalima koja sadrže glukozu jer kaspofungin nije stabilan u otopinama koje sadrže glukozu. Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima osim s onima navedenim u djelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Rekonstituirani koncentrat: Podaci o kemijskoj i fizikalnoj stabilnosti u primjeni pokazani su za period od 24 sata pri temperaturi od 25°C ili nižoj kada se rekonstituiraju s vodom za injekcije. S mikrobiološkog stajališta, ako metoda otvaranja/rekonstitucije ili razrjeđivanja ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek se mora odmah primijeniti.

Razrijeđena otopina za infuziju: Podaci o kemijskoj i fizikalnoj stabilnosti u primjeni za razrijeđenu infuzijsku otopinu za pacijenta pokazani su za period od 48 sati pri 2 do 8°C i 24 sata pri 25 °C ili nižoj temperaturi kada je otopina razrijeđena otopinom natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) ili 2,25 mg/ml (0,225 %) ili Ringerovom otopinom s laktatom.

Kaspofungin PharmaS ne sadrži konzervanse. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika te ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako su rekonstitucija i razrjeđivanje provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorene bočice: čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica (Tip I staklo) od 10 ml s brombutilnim čepom i aluminijskim „flip-off“ prstenom s crvenom plastičnom „flip-off“ kapicom.

Pakiranje s 1 bočicom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstitucija lijeka Kaspofungin PharmaS

Rekonstituirana otopina kaspofungina je bistra i bezbojna otopina bez vidljivih čestica.

Za informacije o kemijskoj i fizikalnoj stabilnosti i roku valjanosti u upotrebi nakon rekonstitucije i razrjeđivanja, vidjeti dio 6.3.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

UPUTE ZA UPORABU U ODRASLIH BOLESNIKA

Korak 1. Rekonstitucija uobičajenih bočica

Kako biste rekonstituirali prašak, zagrijte bočicu na sobnu temperaturu i u aseptičkim uvjetima dodajte 10,5 ml vode za injekciju. Koncentracija rekonstituirane otopine u bočici iznositi će 5,2 mg/ml.

Bijeli do bjelkasti kompaktni liofilizirani prašak potpuno će se otopiti. Lagano miješajte sve dok ne dobijete bistru otopinu. Rekonstituiranu otopinu morate vizualno provjeriti da ne sadrži vidljive čestice ili da nije promijenila boju. Rekonstituirana otopina može se čuvati do 24 sata pri temperaturi od 25°C ili nižoj.

Korak 2. Dodavanje rekonstituiranog lijeka Kaspofungin PharmaS u infuzijsku otopinu za bolesnika

Otapala za pripremu konačne otopine za infuziju su: otopina natrijevog klorida za injekcije ili Ringerova otopina s laktatom. Otopina za infuziju priprema se dodavanjem odgovarajuće količine rekonstituiranog koncentrata (kako je prikazano u donjoj tablici) u aseptičkim uvjetima u infuzijsku vrećicu ili bocu od 250 ml. Može se koristiti i infuzija manjeg volumena od 100 ml, kad za to postoje medicinski razlozi, za primjenu dnevne doze od 50 mg ili 35 mg. Nemojte koristiti otopinu koja je mutna ili sadrži talog.

PRIPREMA OTOPINE ZA INFUZIJU ZA ODRASLE

DOZA*	Volumen rekonstituiranog lijeka Kaspofungin PharmaS koji se dodaje u vrećicu ili bocu za intravensku infuziju	Standardna priprema (rekonstituirani Kaspofungin PharmaS dodan u 250 ml otopine) završna koncentracija	Smanjeni volumen infuzije (rekonstituirani Kaspofungin PharmaS dodan u 100 ml otopine) završna koncentracija
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg pri smanjenom volumenu	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg pri umjerenom oštećenju funkcije jetre (iz jedne bočice od 50 mg)	7 ml	0,14 mg/ml	-

35 mg pri umjerenom oštećenju funkcije jetre (iz jedne bočice od 50 mg) pri smanjenom volumenu	7 ml	-	0,34 mg/ml
--	------	---	------------

* Sve bočice moraju se rekonstituirati pomoću volumena od 10,5 ml.

UPUTE ZA UPORABU U PEDIJATRIJSKIH BOLESNIKA

Izračun površine tijela (PT) za doziranje u pedijatrijskih bolesnika

Prije pripreme infuzije, izračunajte površinu tijela (PT) bolesnika pomoću sljedeće formule: (Mostellerova formula)

$$PT(m^2) = \sqrt{\frac{Visina (cm) \times Težina (kg)}{3600}}$$

Priprema doze od 70 mg/m² u infuziji za pedijatrijske bolesnike u dobi od >3 mjeseca (iz bočice od 50 mg)

1. Odredite stvarnu udarnu dozu koja se mora primijeniti u pedijatrijskog bolesnika pomoću površine tijela bolesnika (izračunate prema gornjoj formuli) i sljedeće jednadžbe: $PT (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{udarna doza}$
Maksimalna udarna doza 1. dana ne smije biti viša od 70 mg bez obzira na veličinu izračunate doze za bolesnika.
2. Ostavite ohlađenu bočicu lijeka Kaspofungin PharmaS da postigne sobnu temperaturu.
3. U aseptičkim uvjetima dodajte 10,5 ml vode za injekciju^a. Ovako rekonstituirana otopina može se čuvati do 24 sata pri temperaturi 25°C ili nižoj.^b Na ovaj ste način u bočici dobili završnu koncentraciju kaspofungina od 5,2 mg/ml.
4. Izvucite iz bočice volumen lijeka jednak izračunatoj dnevnoj dozi održavanja (Korak 1). U aseptičkim uvjetima prenesite taj volumen (ml)^c rekonstituiranog lijeka Kaspofungin PharmaS u vrećicu (ili bocu) za i.v. primjenu, koja sadrži 250 ml 0,9%, 0,45% ili 0,225% otopine natrijevog klorida za injekciju ili Ringerovu otopinu s laktatom za injekciju. Alternativno možete dodati volumen (ml)^c rekonstituiranog lijeka Kaspofungin PharmaS u smanjeni volumen 0,9%, 0,45% ili 0,225% otopine natrijevog klorida za injekciju ili Ringerove otopine s laktatom za injekciju, s time da završna koncentracija ne smije biti veća od 0,5 mg/ml. Ova se infuzijska otopina mora primijeniti u roku od 24 sata ako se čuva pri temperaturi 25°C ili nižoj ili u roku od 48 sati ako se čuva u hladnjaku pri temperaturi od 2°C do 8°C (vidjeti dio 6.3).

Priprema doze od 50 mg/m² u infuziji za pedijatrijske bolesnike u dobi od >3 mjeseca (iz bočice od 50 mg)

1. Odredite stvarnu dnevnu dozu održavanja koja će se primjenjivati u pedijatrijskog bolesnika koristeći površinu tijela bolesnika (izračunatu prema gornjoj formuli) i sljedeću jednadžbu: $PT (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{dnevna doza održavanja}$
Dnevna doza održavanja ne smije biti veća od 70 mg bez obzira na veličinu izračunate doze za bolesnika.
2. Ostavite ohlađenu bočicu lijeka Kaspofungin PharmaS da postigne sobnu temperaturu.
3. U aseptičkim uvjetima dodajte 10,5 ml vode za injekciju.^a Ovako rekonstituirana otopina može se čuvati do 24 sata pri temperaturi 25°C ili nižoj.^b Na ovaj ste način u bočici dobili završnu koncentraciju kaspofungina od 5,2 mg/ml.
4. Izvucite iz bočice volumen lijeka jednak izračunatoj dnevnoj dozi održavanja (Korak 1). U aseptičkim uvjetima prenesite taj volumen (ml)^c rekonstituiranog lijeka Kaspofungin PharmaS u vrećicu (ili bocu) za i.v. primjenu koja sadrži 250 ml 0,9%, 0,45% ili 0,225% otopine natrijevog klorida za injekciju ili Ringerovu otopinu s laktatom za injekciju. Alternativno možete dodati volumen (ml)^c rekonstituiranog lijeka Kaspofungin PharmaS u smanjeni volumen 0,9%, 0,45% ili 0,225% otopine natrijevog klorida za injekciju ili Ringerove otopine s laktatom za injekciju, s

time da završna koncentracija ne smije biti veća od 0,5 mg/ml. Ova se infuzijska otopina mora primijeniti u roku od 24 sata ako se čuva pri temperaturi 25°C ili nižoj ili u roku od 48 sati ako se čuva u hladnjaku pri temperaturi od 2°C do 8°C (vidjeti dio 6.3).

Napomene za pripremu:

- a.** Bijeli do bjelkasti kompaktni prašak potpuno će se otopiti. Nježno miješajte sve dok otopina ne postane potpuno bistra.
- b.** Vizualno provjerite rekonstituiranu otopinu kako biste utvrdili da ne sadrži vidljive čestice ili da nije promijenila boju tijekom rekonstitucije i prije infuzije. Nemojte koristiti otopinu koja je mutna ili sadrži talog.
- c.** Kaspofungin PharmaS je pripravljen tako da se izvlačenjem 10 ml iz bočice sigurno dobije puna doza navedena na naljepnici bočice (50 mg).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.
Radnička cesta 47
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-271238324

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

29. prosinca 2016./ 12. srpnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12. srpnja 2022.