

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Caspofungin Teva, 50 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Caspofungin Teva, 70 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

50 mg:

Üks viaal sisaldab 50 mg kaspofungiini (atsetaadina).

Pärast lahustamist (vt lõik 6.6) sisaldab kontsentradi iga ml 5,2 mg kaspofungiini.

Teadaolevat toimet omavad abiained: iga viaal sisaldab ligikaudu 0,28 mg kuni 0,90 mg naatriumi.

70 mg:

Üks viaal sisaldab 70 mg kaspofungiini (atsetaadina).

Pärast lahustamist (vt lõik 6.6) sisaldab kontsentradi iga ml 7,2 mg kaspofungiini.

Teadaolevat toimet omavad abiained: iga viaal sisaldab ligikaudu 0,38 mg kuni 1,24 mg naatriumi.

INN. *Caspofunginum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Pulber on lüofiliseeritud valge või valkjase pulber, millel puuduvad nähtavad riknemise märgid.

pH: 5,6...7,0

Osmolaalsus:

50 mg: ligikaudu 211 mOsmol/kg

70 mg: ligikaudu 275 mOsmol/kg

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

- Invasiivse kandidiaasi ravi täiskasvanutel või lastel.
- Invasiivse aspergilloosi ravi täiskasvanutel või lastel, kellel amfoteritsiin B, amfoteritsiin B lipiidvormid ja/või itrakonool on ebaefektiivsed või esineb nende suhtes talumatus. Ebaefektiivsust defineeritakse kui infektsiooni progresseerumist või paranemise puudumist pärast seenevastase ravimi terapeutiliste annuste kasutamist vähemalt 7 päeva jooksul.
- Eeldatava seeninfektsiooni (nt *Candida* või *Aspergillus*) empiiriline ravi palavikus neutropeeniaga täiskasvanutel või lastel.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Caspofungin Teva'ga peab alustama invasiivsete seeninfektsioonide ravis kogunud arst.

## Annustamine

### *Täiskasvanud*

Esimesel ravipäeval tuleb manustada ühekordne 70 mg algannus, järgnevalt 50 mg ööpäevas. Üle 80 kg kaaluvatel patsientidel soovitatakse pärast 70 mg algannuse manustamist kasutada 70 mg kaspofungiini ööpäevas (vt lõik 5.2). Soo või rassi alusel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2).

### *Lapsed (vanuses 12 kuud kuni 17 aastat)*

Lastel (vanuses 12 kuud kuni 17 aastat) tuleb annus määrata patsiendi kehapiinna suuruse järgi (vt „Kasutamishüvend lastel“, Mostelleri<sup>1</sup> valem). Kõikide näidustuste puhul tuleb esimesel päeval manustada ühekordne algannus 70 mg/m<sup>2</sup> (mitte ületada tegelikku annust 70 mg), millele järgneb 50 mg/m<sup>2</sup> manustamine päevas (mitte ületada tegelikku annust 70 mg ööpäevas). Kui 50 mg/m<sup>2</sup> ööpäevane annus on hästi talutav, kuid ei taga piisavat kliinilist ravivastust, võib ööpäevast annust suurendada 70 mg/m<sup>2</sup>-ni (mitte ületada tegelikku ööpäevast annust 70mg).

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

Kaspofungiini ohutust ja efektiivsust ei ole piisavalt uuritud kliinilistes uuringutes, mis hõlmavad vastsündinuid ja alla 12 kuu vanuseid imikuid. Selle vanuserühma ravimisel on soovitatav olla ettevaatlik. Piiratud andmed näitavad, et vastsündinutel ja imikutel (alla 3 kuu vanused) võib kaaluda kaspofungiini kasutamist annuses 25 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas ning väikelastel (vanuses 3..11 kuud) annuses 50 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (vt lõik 5.2).

### Ravi kestus

Empiirilise ravi kestus peab põhinema patsiendi kliinilisel vastusel. Pärast neutropeenia lahenumist (absoluutne neutrofiilide arv (*Absolute neutrophil count*, ANC)  $\geq$  500) peab ravi kestma 72 tundi. Seeninfektsiooniga patsiente tuleb ravida vähemalt 14 päeva ja ravi peab kestma vähemalt 7 päeva pärast seda kui nii neutropeenia kui ka kliinilised sümptomid on paranenud.

Invasiivse kandidiaasi ravi kestuse üle peab otsustama lähtuvalt patsiendi kliinilisest ja mikrobioloogilisest vastusest ravile. Invasiivse kandidiaasi kliiniliste sümptomite paranemise ning negatiivsete külvide järgselt võib kaaluda suukaudsele seenevastasele ravile üleminekut. Üldiselt jätkatakse seenevastast ravi vähemalt 14 päeva pärast viimast positiivset külvi tulemust.

Ravi kestus invasiivse aspergilloosi korral määratakse individuaalselt ja see sõltub olemasoleva haiguse raskusest, immunosupressioonist paranemisest ja kliinilisest ravivastusest. Üldjuhul peab ravi kestma vähemalt 7 päeva pärast haigusnähtude taandumist.

Ohutusinformatsioon enam kui 4 nädalat kestnud ravi kohta on piiratud. Siiski näitavad teadaolevad andmed, et ka pikema ravi ajal (täiskasvanute puhul kuni 162 päeva ja laste puhul kuni 87 päeva) talutakse kaspofungiini jätkuvalt hästi.

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad*

Eakatel patsientidel (65-aastased ja vanemad) suureneb kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (*area under the curve*, AUC) ligikaudu 30%. Siiski ei ole süstemaatiline annuse kohandamine vajalik. 65-aastaste ja vanemate patsientide ravi kogemus on piiratud (vt lõik 5.2).

#### *Neerukahjustus*

Puudub vajadus annuse kohandamiseks neerufunktsiooni kahjustuse põhjal (vt lõik 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Kerge maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel (Child-Pugh skoor 5...6) ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka raskusega maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel (Child-Pugh skoor 7...9) soovitatakse farmakokineetiliste andmete põhjal kasutada kaspofungiini annuses 35 mg ööpäevas. Esimesel ravipäeval manustatakse 70 mg algannus. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh skoor > 9) täiskasvanud patsientide ja ükskõik millise raskusastme maksakahjustusega laste kohta

puudub ravimi kasutamise kliiniline kogemus (vt lõik 4.4).

#### Kasutamine koos metaboolsete ensüümide indutseerijatega

Piiratud andmed näitavad, et kaspofungiini ööpäevase annuse suurendamist annuseni 70 mg, mis järgneb 70 mg algannuse manustamisele, tuleb kaaluda juhul kui kaspofungiini kasutatakse täiskasvanud patsientidel koos teatud metaboolsete ensüümide indutseerijatega (vt lõik 4.5). Kui kaspofungiini manustatakse lastele (vanuses 12 kuud kuni 17 aastat) koos nende samade metaboolsete ensüümide indutseerijatega (vt lõik 4.5), tuleb kaaluda kaspofungiini kasutamist annuses 70 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (mitte ületada tegelikku ööpäevast annust 70 mg).

#### Manustamisviis

Pärast lahustamist on Caspofungin Teva selge kuni õrnalt helekollane lahus, mis ei opalestseeru.

Pärast lahustamist ja lahjendamist tuleb lahus manustada aeglase veeniinfusioonina ligikaudu 1 tunni jooksul. Manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

Saadaval on 70 mg ja 50 mg viaalid.

Kaspofungiini manustatakse ühe infusioonina ööpäevas.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Kaspofungiini manustamise ajal on teatatud anafülaksia tekkest. Kui see tekib, tuleb kaspofungiini kasutamine lõpetada ning alustada sobivat ravi. Teatatud on võimalikest histamiini poolt vahendatud kõrvaltoimetest, sh lööve, näoturse, angioödeem, sügelus, soojatunne või bronhospasm, mille tõttu võib olla vajalik kaspofungiini kasutamine lõpetada ja/või alustada sobivat ravi.

Väheste andmete põhjal võib järeldada, et kaspofungiin ei avalda toimet vähemlevinud pärmseentele, mis ei ole *Candida* ja hallitusseentele, mis ei ole *Aspergillus*. Kaspofungiini efektiivsus selliste haigust tekitavate seente vastu ei ole kindlaks tehtud.

Kaspofungiini samaaegset kasutamist koos tsüklosporiiniga on uuritud tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ja täiskasvanud patsientidel. Mõnel tervel täiskasvanud vabatahtlikul, kes said kaks tsüklosporiini 3 mg/kg annust koos kaspofungiiniga, tekkis alaniinaminotransferaasi (ALAT) ja aspartaataminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse mööduv suurenemine ( $\leq 3$  korda normi ülempiirist), mis taandus pärast ravi lõpetamist. Retrospektiivses uuringus, kus turuletulekujärgselt raviti 40 patsienti kaspofungiini ja tsüklosporiiniga 1...290 päeva (mediaan 17,5 päeva), ei täheldatud tõsiseid maksa kõrvaltoimeid. Need andmed viitavad, et kaspofungiini tohib koos tsüklosporiiniga kasutada patsientidel, kellel ravist oodatav kasu ületab võimalikud ohud. Kaspofungiini ja tsüklosporiini koosmanustamisel tuleb kaaluda maksaensüümide aktiivsuse täpset jälgimist.

Kerge ja mõõduka raskusega maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel on AUC suurenenud vastavalt ligikaudu 20% ja 75%. Mõõduka raskusega maksakahjustusega täiskasvanutel soovitatakse vähendada ööpäevast annust 35 mg-ni. Puudub ravimi kliinilise kasutamise kogemus raske maksakahjustusega täiskasvanutel või ükskõik millise raskusastme maksakahjustusega lastel. Oodata on kõrgemat plasmakontsentratsiooni kui mõõduka raskusega maksakahjustuse korral ning nendel patsientidel tuleb kaspofungiini kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Kaspofungiiniga ravitud tervetel vabatahtlikel ning täiskasvanud ja lastel on täheldatud normist kõrvalekaldeid maksafunktsiooni laboratoorsete analüüside tulemustes. Mõnedel tõsiste kaasnevate seisunditega lastel ja täiskasvanud patsientidel, kes said koos kaspofungiiniga samaaegselt mitmeid ravimeid, on teatatud kliiniliselt olulistest maksafunktsiooni häire, hepatiidi ja maksapuudulikkuse juhtudest, mille põhjuslik seos kaspofungiiniga ei ole tõestatud. Patsientidel, kellel tekivad ravi ajal

kaspofungiiniga kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüside tulemustes, tuleb jälgida märke maksafunktsiooni halvenemisest ja uuesti hinnata jätkuva kaspofungiinravi kasu/riski suhet.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaali kohta, st on praktiliselt naatriumivaba.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

*In vitro* uuringud on näidanud, et kaspofungiin ei ole ühegi tsütokroom P450 (CYP) ensüümi inhibiitor. Kliinilistes uuringutes ei indutseerinud kaspofungiin teiste ainete CYP3A4 metabolismi. Kaspofungiin ei ole P-glükoproteiini substraat ja on vähetähtis substraat tsütokroom P450 ensüümidele. Samas on farmakoloogilistes ja kliinilistes uuringutes täheldatud kaspofungiini koostoimeid teiste ravimpreparaatidega (vt allpool).

Tervetel täiskasvanud vabatahtlikel läbiviidud kahes kliinilises uuringus suurenes tsüklosporiin A toimel (üks 4 mg/kg annus või kaks 3 mg/kg annust 12-tunnise intervalliga) kaspofungiini AUC ligikaudu 35%. See AUC suurenemine on arvatavasti tingitud kaspofungiini vähenenud sidumisest maksas. Kaspofungiini toimel ei suurenenud tsüklosporiini plasmakontsentratsioon. Kaspofungiini ja tsüklosporiini koosmanustamisel täheldati ALAT ja ASAT aktiivsuse mõõduvat suurenemist ( $\leq 3$ korda normi ülempiirist), mis taandus pärast ravi lõpetamist. Retrospektiivses uuringus, milles raviti turuletulekujärgselt 40 patsienti kaspofungiini ja tsüklosporiiniga 1...290 päeva (mediaan 17,5 päeva), tõsiseid maksa kõrvaltoimeid ei täheldatud (vt lõik 4.4). Nende kahe ravimi samaaegsel kasutamisel tuleb hoolikalt jälgida maksaensüümide aktiivsust.

Tervetel täiskasvanud vabatahtlikel vähendas kaspofungiin takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni 26%. Nende ravimite koosmanustamisel on kohustuslik jälgida takroliimuse plasmakontsentratsiooni ja vajadusel selle annust kohandada.

Tervete täiskasvanud vabatahtlikega läbi viidud kliinilised uuringud näitavad, et itrakonasool, amfoteritsiin B, mükofenolaat, nelfinaviir või takroliimus ei mõjuta kliiniliselt olulisel määral kaspofungiini farmakokineetikat. Kaspofungiin ei mõjutanud amfoteritsiin B, itrakonasooli, rifampitsiini ega mükofenolaatmofetiili farmakokineetikat. Kuigi ohutusandmed on piiratud, näib puuduvat vajadus eriliste ettevaatusabinõude järele amfoteritsiin B, itrakonasooli, nelfinaviiri või mükofenolaatmofetiili manustamisel koos kaspofungiiniga.

Rifampitsiin põhjustas kaspofungiini AUC 60% ja minimaalse kontsentratsiooni 170% suurenemist esimesel päeval, kui alustati nende ravimite koosmanustamist tervetel täiskasvanud vabatahtlikel. Kaspofungiini minimaalne kontsentratsioon langes järk-järgult korduval manustamisel. Pärast kahenädalast manustamist oli rifampitsiini toime AUC-le vähene, kuid minimaalne kontsentratsioon oli 30% madalam kui täiskasvanutel, kes said ainult kaspofungiini. Koostoime mehhanism võib olla tingitud transportvalkude esialgselt inhibeerimisest ja sellele järgnevalt indutseerimisest. Sarnast toimet võib oodata ka teiste metaboolsete ensüümide indutseerivate ravimite puhul. Piiratud andmed populatsiooni farmakokineetika uuringutest näitavad, et kaspofungiini samaaegne kasutamine koos indutseerijate efavirensi, nevirapiini, rifampitsiini, deksametasooni, fenütoiini või karbamasepiiniga võib viia kaspofungiini AUC vähenemiseni. Metaboolsete ensüümide indutseerijate samaaegsel manustamisel tuleb täiskasvanud patsientidel kaaluda kaspofungiini ööpäevase annuse suurendamist 70 mg-ni, mille kasutamine järgneb 70 mg algannuse manustamisele (vt lõik 4.2).

Kõikides ülalkirjeldatud täiskasvanutel läbi viidud ravimite koostoimeuuringutes kasutati kaspofungiini ööpäevases annuses 50 mg või 70 mg. Kaspofungiini suuremate annuste koostoimeid teiste ravimitega ei ole nõuetekohaselt uuritud.

Lastelt saadud farmakokineetiliste andmete regressioonianalüüsi tulemused näitavad, et deksametasooni manustamine koos kaspofungiiniga võib viia kaspofungiini minimaalse kontsentratsiooni kliiniliselt olulise vähenemiseni. See leid võib viidata sellele, et lastel avaldavad indutseerijad samasugust langetavat toimet nagu täiskasvanutel. Kui kaspofungiini manustatakse lastele (vanuses 12 kuud kuni 17 aastat) koos ravimi kliirensi indutseerijatega nagu rifampitsiin,

efavirens, nevirapiin, fenütoin, deksametasoon või karbamasepiin, tuleb kaaluda kaspofungiini kasutamist annuses 70 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (mitte ületada tegelikku ööpäevast annust 70 mg).

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Kaspofungiini kasutamise kohta rasedatel ei ole andmeid või need on piiratud. Kaspofungiini ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik. Loomadega teostatud uuringutes on ilmnenud arengutoksilisust (vt lõik 5.3). Loomkatsetest on ilmnenud, et kaspofungiin läbib platsentaarbarjääri.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas kaspofungiin eritub rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et kaspofungiin eritub piima. Kaspofungiini saavad naised ei tohi last rinnaga toita.

##### Fertiilsus

Isaste ja emaste rottidega teostatud uuringud ei näidanud kaspofungiini toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3). Kliiniliste andmete puudumisel kaspofungiini kohta ei saa hinnata selle mõju fertiilsusele.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Võib siiski esineda kõrvaltoimeid (nt allergilised reaktsioonid, pearinglus, krampid), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8).

#### 4.8 Kõrvaltoimed

On teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest (anafülaksia ja võimalikud histamiini poolt vahendatud kõrvaltoimed) (vt lõik 4.4).

Invasiivse aspergilloosiga patsientidel on teatatud ka kopsutursest, täiskasvanute respiratoorse distressi sündroomist ja radioloogilistel uuringutel sedastatavatest infiltraatidest.

##### Täiskasvanud patsiendid

Kliinilistes uuringutes on kaspofungiini üksik- või korduvaid annuseid manustatud 1865 täiskasvanud isikule: uuringutes osales 564 feбриilse neutropeeniaga patsienti (empiirilise ravi uuring), 382 invasiivse kandidiaasiga, 228 invasiivse aspergilloosiga, 297 lokaalse *Candida* infektsiooniga patsienti ja 394 isikut osales I faasi uuringutes. Empiirilise ravi uuringus said patsiendid kemoteraapiat pahaloomulise kasvaja vastu või neile oli siirdatud vereloome tüvirakke (kaasa arvatud 39 allogeenset siirdamist). Uuringutes, kus osalesid dokumenteeritud *Candida* infektsiooniga patsiendid, põdes enamik invasiivse kandidiaasi patsientidest ka mõnda muud tõsist haigust (nt hematoloogilised või muud pahaloomulised kasvajakud, hiljuti suurem kirurgiline operatsioon, HIV), mille tõttu nad vajasisid mitmeid samaaegselt manustatavaid ravimeid. Aspergilloosi mittevõrdlevas uuringus oli patsientidel samuti tihti tõsine seisund (nt luuüdi või perifeersete tüvirakkude siirdamine, vereloomekasvaja, soliidtuumor või organi siirdamine), mille tõttu neile manustati mitmeid samaaegselt manustatavaid ravimeid.

Kõigis patsiendigruppides sageli teatatud lokaalne süstekoha kõrvaltoime oli flebiit. Muud lokaalsed reaktsioonid olid erüteem, valu/hellus, sügelus, eritis ja kõrvetustunne.

Kaspofungiiniga ravitud täiskasvanutel (kokku 1780) kirjeldatud kliinilised ja laboratoorsed kõrvaltoimed olid tüüpiliselt kerged ja põhjustasid harva ravi katkestamist.

Teatatud on järgmistest kõrvaltoimetest:

[Väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1000$  kuni  $< 1/100$ )]

### Vere ja lümfisüsteemi häired

*Sage:* hemoglobiinisalduse, hematokriti ja valgete vereliblede arvu vähenemine

*Aeg-ajalt:* aneemia, trombotsütopeenia, koagulopaatia, leukopeenia, eosinofiilide arvu suurenemine, trombotsüütide arvu vähenemine, trombotsüütide arvu suurenemine, lümfotsüütide arvu vähenemine, valgete vereliblede arvu suurenemine, neutrofiilide arvu vähenemine

### Ainevahetus- ja toitumishäired

*Sage:* hüpokaleemia

*Aeg-ajalt:* vedelikupeetus, hüpomagneseemia, isutus, elektrolyütide tasakaalu häired, hüperglükeemia, hüpokaltseemia, metaboolne atsidoos

### Psühhiaatrilised häired

*Aeg-ajalt:* ärevus, desorientatsioon, unetus

### Närvisüsteemi häired

*Sage:* peavalu

*Aeg-ajalt:* peeringlus, maitsetundlikkuse häire, paresteesia, somnolentsus, treemor, hüpesteesia

### Silma kahjustused

*Aeg-ajalt:* silmade kollasus, hägune nägemine, silmalaugude turse, suurenenud pisaravool

### Südame häired

*Aeg-ajalt:* südamepekslemine, tahhükardia, arütmia, kodade virvendus, südame paispuudulikkus

### Vaskulaarsed häired

*Sage:* flebiit

*Aeg-ajalt:* tromboflebiit, õhetus, kuumahood, hüpertensioon, hüpotensioon

### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

*Sage:* düspnoe

*Aeg-ajalt:* ninakinnisus, neelu-kõri valu, tahhüpnöe, bronhospasm, kõha, paroksüsmaalne õine düspnoe, hüpoksia, rägina kopsus, vilisev hingamine

### Seedetrakti häired

*Sage:* iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine

*Aeg-ajalt:* kõhuvalu, ülakõhuvalu, suukuivus, düspepsia, ebamugavustunne maos, meteorism, astsiit, kõhukinnisus, düsfaagia, kõhupuhitus

### Maksa ja sapiteede häired

*Sage:* maksafunktsiooni näitajate tõus (alaniinaminotransferaas, aspartaataminotransferaas, vere alkaalne fosfataas, konjugeeritud bilirubiin, vere üldbilirubiin)

*Aeg-ajalt:* kolestaas, hepatomegalia, hüperbilirubineemia, ikterus, maksafunktsiooni häired, hepatotoksilisus, maksakahjustus, gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

*Sage:* lööve, sügelemine, erüteem, liighigistamine

*Aeg-ajalt:* multiformne erüteem, makulaarne lööve, makulopapuloosne lööve, sügelev lööve, urtikaaria, allergiline dermatiit, generaliseerunud sügelus, erütematoosne lööve, generaliseerunud lööve, morbilliformne lööve, nahakahjustus

### Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

*Sage:* liigesevalu

*Aeg-ajalt:* seljavalu, jäsemevalu, luuvalu, lihasnõrkus, lihasvalu

### Neerude ja kuseteede häired

*Aeg-ajalt:* neerupuudulikkus, äge neerupuudulikkus

## Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

*Sage:* palavik, külmavärinad, infusioonikoha sügelus

*Aeg-ajalt:* valu, valu kanüüli piirkonnas, väsimus, külmatunne, kuumatunne, infusioonikoha punetus, infusioonikoha induratsioon, infusioonikoha valu, infusioonikoha turse, veenipõletik süstekohas, perifeersed tursed, hellus, ebamugavustunne rindkeres, rindkerevalu, näo turse, kehatemperatuuri muutuse tunne, induratsioon, ekstravasatsioon infusioonikohas, infusioonikoha ärritus, veenipõletik infusioonikohas, lööve infusioonikohas, nõgestõbi infusioonikohas, süstekoha punetus, süstekoha turse, süstekoha valu, süstekoha turse, halb enesetunne, tursed

## Uuringud

*Sage:* vere kaaliumisisalduse vähenemine, albumiini sisalduse vähenemine veres

*Aeg-ajalt:* vere kreatiniinisalduse suurenemine, erütrotsüütide leid uriinis, üldvalgu vähenemine, valgusisaldus uriinis, protrombiiniaja pikenemine, protrombiiniaja lühenemine, vere naatriumisalduse vähenemine, vere naatriumisalduse suurenemine, vere kaltsiumisisalduse vähenemine, vere kaltsiumisisalduse suurenemine, vere kloriidisisalduse vähenemine, vere glükoosisalduse suurenemine, vere magneesiumisisalduse vähenemine, vere fosforisisalduse vähenemine, vere fosforisisalduse suurenemine, vere ureasisalduse suurenemine, aktiveeritud partsiaalse tromboplastiiniaja pikenemine, vere bikarbonaatide sisalduse vähenemine, vere kloriidisisalduse suurenemine, vere kaaliumisisalduse suurenemine, vererõhu tõus, vere kusi happesisalduse vähenemine, vere leid uriinis, ebanormaalsed hingamiskahinad, süsinikdioksiidi sisalduse vähenemine, immunosupressantide sisalduse suurenemine, rahvusvahelise normaliseeritud suhte suurenemine, silindrid uriinis, valgete vereliblede leid uriinis ja uriini pH-taseme tõus

Kaspo fungiini on uuritud ka annuses 150 mg ööpäevas (kuni 51 päeva jooksul) 100 täiskasvanud patsiendil (vt lõik 5.1). Uuringus võrreldi kaspo fungiini annuseid 50 g ööpäevas (pärast 70 mg algannuse manustamist 1. päeval) ja 150 mg ööpäevas invasiivse kandidiaasi ravis. Selles patsientide rühmas oli kaspo fungiini suurema annuse ohutus üldiselt sarnane kaspo fungiini 50 mg ööpäevases annuses saanud patsientidel täheldatuga. Patsientide protsent, kellel tekkis tõsine ravimiga seotud kõrvaltoime või kaspo fungiinravi katkestamiseni viinud ravimiga seotud kõrvaltoime, oli kahes ravirühmas võrreldav.

## Lapsed

Andmed 171 lapsega läbi viidud 5 kliinilisest uuringust viitavad, et kliiniliste kõrvaltoimete üldine esinemissagedus (26,3%; 95% CI -19,9; 33,6) ei ole halvem kui on teatatud kaspo fungiiniga ravitud täiskasvanutel (43,1%; 95% CI -40,0; 46,2). Siiski on lastel arvatavasti erinev kõrvaltoimete profiil võrreldes täiskasvanud patsientidega. Kõige sagedasemad ravimiga seotud kliinilised kõrvaltoimed kaspo fungiiniga ravitud lastel olid pürektsia (11,7%), lööve (4,7%) ja peavalu (2,9%).

Teatatud on järgimistest kõrvaltoimetest:

[*Väga sage* ( $\geq 1/10$ ), *sage* ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )]

## Vere ja lümfisüsteemi häired

*Sage:* eosinofiilide arvu suurenemine

## Närvisüsteemi häired

*Sage:* peavalu

## Südame häired

*Sage:* tahhükardia

## Vaskulaarsed häired

*Sage:* õhetus, hüpotensioon

## Maksa ja sapiteede häired

*Sage:* maksa ensüümide (ASAT, ALAT), gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

*Sage*: lööve, sügelus

### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

*Väga sage*: palavik

*Sage*: külmavärinad, valu kanüüli piirkonnas

### Uuringud

*Sage*: kaaliumisisalduse vähenemine, hüpomagneseemia, glükoosisalduse suurenemine, fosforisisalduse vähenemine ja fosforisisalduse suurenemine

### Turuletulekujärgne kogemus

Turuletulekujärgselt on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

### Maksa ja sapiteede häired

Maksafunktsiooni häire

### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Tursed ja perifeersed tursed

### Uuringud

Hüperkaltseemia

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

On teatatud kuni 400 mg kaspofungiini kogemata manustamisest ühe ööpäeva jooksul. Neil puhkudel ei täheldatud kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid. Kaspofungiin ei ole dialüüsitav.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks, ATC-kood: J02AX04

#### Toimemehhanism

Kaspofungiinatsetaat on poolsünteetiline lipopeptiid (ehhinokandiin), mida sünteesitakse *Glarea lozoyensis*'e fermentatsiooniproduktist. Kaspofungiinatsetaat inhibeerib beeta(1,3)-D-glükaani sünteesi, mis on paljude niitseente ja pärmide rakuseina olulise tähtsusega komponent. Beeta(1,3)-D-glükaani ei esine imetaja rakkudes.

Kaspofungiini fungitsiidset toimet on demonstreeritud *Candida* pärmseente vastu. *In vitro* ja *in vivo* uuringud näitavad, et *Aspergillus*'e kokkupuude kaspofungiiniga viib hüüfi apikaalosa ja hargnemiskohtade, kus toimub raku kasv ning jagunemine, lüüsi ja hävimiseni.

#### Farmakodünaamilised toimed

Kaspofungiinil on *in vitro* aktiivsus *Aspergillus* spp (*Aspergillus fumigatus* [N=75], *Aspergillus flavus* [N=111], *Aspergillus niger* [N=31], *Aspergillus nidulans* [N=8], *Aspergillus terreus* [N=52] ja *Aspergillus candidus* [N=3]) vastu. Kaspofungiinil on ka *in vitro* aktiivsus *Candida* spp vastu (*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]) ja *Candida*



*tropicalis* [N=258]), sealhulgas isolaadid multiresistentsuse transportmutatsioonidega ning omandatud või sisemise resistentsusega flukonasooli, amfoteritsiin B ja 5-flutsütosiini suhtes. Tundlikkustestid viidi läbi vastavalt Kliiniliste ja Laboratoorsete Standardite Instituudi (*Clinical and Laboratory Standards Institute* [CLSI], varem nimetatud Kliiniliste Laboristandardite Riiklik Komitee [*National Committee for Clinical Laboratory Standards*, NCCLS]) meetodi M38-A2 (*Aspergillus* spp) ja meetodi M27-A3 (*Candida* spp) modifikatsioonile. Euroopa Antimikroobse Tundlikkuse Hindamise Komitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) on välja töötanud pärmseente tundlikkuse testimise standardiseeritud meetodid. Kuid EUCAST ei ole kinnitanud kaspofungiini kliinilisi tundlikkuslävesid. Väikesel arvul patsientidel on ravi ajal kindlaks tehtud kaspofungiinile vähenenud tundlikkusega *Candida* isolaadid (teatatud on kaspofungiini MIC väärtustest > 2 mg/l (4- kuni 30-kordsed MIC väärtuste suurenemised), kasutades CLSI poolt kinnitatud standardseid MIC-i määramise meetodeid). Kindlaks määratud resistentsusemehhanismiks oli FKS1/FKS2 geeni mutatsioon. Neid juhtusid on seostatud kehvade kliiniliste tulemustega. Kindlaks on tehtud *Aspergillus*'e *in vitro* resistentsuse kujunemine kaspofungiini suhtes. Piiratud kliiniline kogemus on näidanud resistentsuse teket kaspofungiinile invasiivse aspergilloosiga patsientidel. Resistentsuse mehhanismi ei ole kindlaks tehtud. *Candida* ja *Aspergillus*'e erinevate kliiniliste tüvede resistentsuse esinemissagedus kaspofungiini suhtes on harv.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

*Invasiivne kandidiaas täiskasvanud patsientidel*: 239 invasiivse kandidiaasiga patsienti randomiseeriti esialgsesse uuringusse, mis võrdles kaspofungiini ja amfoteritsiin B-d. 24 patsienti olid neutropeenilised. Kõige sagedasemad diagnoosid olid vereringe infektsioonid (kandideemia) (77%, n=186) ning *Candida* peritoniit (8%, n=19); uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel esines *Candida* endokardiit, osteomüeliit või meningiit. Pärast 70 mg algannust manustati kaspofungiini 50 mg üks kord ööpäevas, amfoteritsiin B-d manustati neutropeeniata patsientidele 0,6...0,7 mg/kg ööpäevas ning neutropeeniaga patsientidele 0,7...1,0 mg/kg ööpäevas. Veenisisene ravi kestis keskmiselt 11,9 päeva, vahemikus 1...28 päeva. Efektiivseks loeti ravi, kus lahenesid kliinilised sümptomid ning mikrobioloogiliselt ei olnud *Candida* infektsioon sedastatav. Esmasesse efektiivsuse analüüsi (MITT analüüs) lülitati veenisisese ravi lõpetamise järgselt 224 patsienti. Invasiivse kandidiaasi ravi efektiivsus oli kaspofungiini (73% [80/109]) ja amfoteritsiin B (62% [71/115]) grupis võrreldav [erinevus 12,7% (95,6%, CI -0,7; 26,0)]. Esmase efektiivsuse analüüs (MITT analüüs) näitas, et kandideemiaga patsientidel veenisisese ravi järgselt oli efektiivsus kaspofungiini (72% [66/92]) ja amfoteritsiin B (63% [59/94]) grupis samuti võrreldav [erinevus 10,0% (95,0%, CI -4,5; 24,5)]. Andmed vereringeväliste infektsioonide kohta on piiratud. Neutropeenilistel patsientidel oli kaspofungiin efektiivne 7/14 juhul (50%) ja amfoteritsiin B 4/10 juhul (40%). Neid väheseid andmeid toetavad empiirilise ravi uuringu tulemused.

Teises uuringus said invasiivse kandidiaasiga patsiendid kaspofungiini ööpäevases annuses 50 mg (pärast 70 mg algannuse manustamist 1. päeval) või 150 mg (vt lõik 4.8). Selles uuringus manustati kaspofungiini annus 2 tunni jooksul (tavalise 1 tunni asemel). Uuringust arvati välja patsiendid, kellel kahtlustati *Candida* endokardiiti, meningiiti või osteomüeliiti. Kuna tegemist oli esmase ravi uuringuga, arvati uuringust välja ka patsiendid, kes ei olnud allunud eelnevalt kasutatud seenevastastele ravimitele. Sellesse uuringusse kaasatud neutropeeniaga patsientide arv oli samuti piiratud (8,0%). Selles uuringus oli efektiivsus teisene tulemusnäitaja. Efektiivsuse analüüsi kaasati patsiendid, kes vastasid uuringuga liitumise kriteeriumidele ja said ühe või rohkem annuseid kaspofungiini uuringuravi. Soodne üldise ravivastuse sagedus kaspofungiinravi lõppedes oli sarnane kahes ravirühmas: 72% (73/102) ja 78% (74/95) vastavalt kaspofungiini 50 mg ja 150 mg ravirühmades (erinevus 6,3% [95% CI -5,9, 18,4]).

*Invasiivne aspergilloos täiskasvanud patsientidel*: 69 invasiivse aspergilloosiga täiskasvanud patsienti (vanuses 18...80 aastat) osales avatud mittevõrdlevas uuringus, mille eesmärk oli hinnata kaspofungiini ohutust, talutavust ja efektiivsust. Patsiendid pidid olema kas refraktoorsed teiste standardsete seenevastaste ravimite suhtes (haiguse progresseerumine või mitteparanemine teiste seenevastaste ravimite toimetel, mida manustati vähemalt 7 päeva jooksul) (84% uuringusse kaasatud patsientidest) või ei talunud neid (16% uuringusse kaasatud patsientidest). Enamikel patsientidel oli kaasuvaid haigusi (pahaloomulised vereloomekasvajad [n=24], allogeenne luuüdi siirdamine või tüvirakkude siirdamine [n=18], organtransplantatsioon [n=8], soliidtuumor [n=3] või teised haigused

[n=10]). Invasiivse aspergilloosi diagnoosimiseks ja ravi efektiivsuse hindamiseks kasutati rangeid definitsioone (kohandatud mükooside uurimisgrupi (*Mycoses Study Group*) kriteeriumide järgi, efektiivne ravi tähendas nii röntgenülesvõtte leiu kui ka haigusnähtude kliiniliselt olulist paranemist). Keskmine ravi kestus oli 33,7 päeva (vahemikus 1...162 päeva). Sõltumatu ekspertgrupi hinnangul oli ravi efektiivne 41% (26/63) patsientidest, kes said vähemalt ühe annuse kaspofungiini. Ravi oli efektiivne 50% (26/52) nendest patsientidest, kes said kaspofungiinravi üle 7 päeva. Efektiivse ravitoime sagedus patsientidel, kes olid kas refraktoorsed eelnevate ravimite suhtes või ei talunud neid, oli vastavalt 36% (19/53) ja 70% (7/10). 5 patsiendil, kes lülitati uuringusse kui refraktoorsed, olid eelnevalt kasutatud seenevastaste ravimite annused väiksemad annustest, mida sageli kasutatakse invasiivse aspergilloosi raviks. Sellele vaatamata oli nendel patsientidel efektiivse ravitoime sagedus kaspofungiinravi ajal sarnane ülejäänud refraktoorseste patsientidega (vastavalt 2/5 versus 17/48). Kopsuhaiguse ja ekstrapulmonaalse haigusega patsientidel oli ravi efektiivsus vastavalt 47% (21/45) ja 28% (5/18). Kaheksast ekstrapulmonaalse haigusega patsiendist (kellel esines ka kindel, tõenäoline või võimalik kesknärvisüsteemi haaratus) oli ravi efektiivne kahel.

*Empiiriline ravi palavikus ja neutropeeniaga täiskasvanud patsientidel:* Kokku osales kliinilises uuringus 1111 püsiva palaviku ja neutropeeniaga patsienti ja neid raviti kas üks kord päevas 50 mg kaspofungiiniga, mis järgnes 70 mg küllastusannusele, või siis liposoomvormis amfoteritsiin B-ga 3,0 mg/kg ööpäevas. Valitud patsiendid olid saanud kemoteraapiat pahaloomulise kasvaja vastu või neile oli siirdatud vereloome tüvirakke ja neil oli neutropeenia (< 500 raku/mm<sup>3</sup> 96 tundi) ja palavik (> 38,0°C), mis ei muutunud  $\geq$  96 tundi saadud parenteraalse antibakteriaalse ravi tulemusena. Pärast neutropeenia taandumist pidi patsientide ravi jätkama kuni 72 tundi, kõige kauem 28 päeva. Kuid dokumenteeritud seeninfektsiooniga patsiente võidi ravida kauem. Kui ravimit taluti hästi, kuid patsiendi palavik püsis ja kliiniline seisund halvenes pärast viiepäevast ravi, siis uuringuravimi annust võidi suurendada kas kuni 70 mg ööpäevas kaspofungiini (13,3% ravitud patsientidest) või kuni 5,0 mg/kg ööpäevas liposoomvormis amfoteritsiin B korral (14,3% ravitud patsientidest). Efektiivse ravi esmasesse muudetud ravikavatsuse (*Modified Intention-To-Treat*, MITT) efektiivsuse analüüsi kuulus 1095 patsienti; kaspofungiin (33,9%) oli sama efektiivne kui liposoomvormis amfoteritsiin B (33,7%) [% erinevus 0,2 (95,2% CI -5,6; 6,0)]. Efektiivne ravi pidi vastama viiele nõudele: (1) iga algse seeninfektsiooni edukas ravi (kaspofungiin 51,9% [14/27], liposoomvormis amfoteritsiin B 25,9% [7/27]), (2) seeninfektsiooni taastekke puudumine uuringuravimi manustamise ajal ja seitsme päeva jooksul pärast ravi lõpetamist (kaspofungiin 94,8% [527/556], liposoomvormis amfoteritsiin B 95,5% [515/539]), (3) elulemus 7 päeva pärast uuringu ravi lõpetamist (kaspofungiin 92,6% [515/556], liposoomvormis amfoteritsiin B 89,2% [481/539]), (4) ei esine uuringu ravimi manustamise katkestamist ravimist põhjustatud toksilisuse või efektiivsuse puudumise tõttu (kaspofungiin 89,7% [499/556], liposoomvormis amfoteritsiin B 85,5% [461/539]), (5) palaviku alandamine neutropeenia ajal (kaspofungiin 41,2% [229/556], liposoomvormis amfoteritsiin B 41,4% [223/539]). Kaspofungiini ja liposoomvormis amfoteritsiin B ravi efektiivsus algsete infektsioonide vastu, mida põhjustasid *Aspergillus*'e liigid, olid vastavalt 41,7% (5/12) ja 8,3% (1/12) ja *Candida* liikide korral 66,7% (8/12) ja 41,7% (5/12). Kaspofungiini rühma patsientidel taastekitasid infektsioone järgmised aeg-ajalt esinevad pärmi- ja hallitusseened: *Trichosporon*'i liigid (1), *Fusarium*'i liigid (1), *Mucor*'i liigid (1) ja *Rhizopus*'e liigid (1).

### Lapsed

Kaspofungiini ohutust ja efektiivsust on hinnatud 3 kuu kuni 17 aasta vanustel lastel kahes prospektiivses mitmekeskuselises kliinilises uuringus. Uuringute ülesehitus, diagnostilised kriteeriumid ja efektiivsuse hindamise kriteeriumid olid sarnased vastavate uuringutega täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.1).

Esimene uuring, milles osales 82 2..17-aastast last, oli randomiseeritud topeltpimendatud uuring, mis võrdles kaspofungiini (50 mg/m<sup>2</sup> i.v. üks kord päevas pärast 70 mg/m<sup>2</sup> algannuse manustamist esimesel päeval [mitte ületada 70 mg ööpäevas] liposomaalse amfoteritsiin B-ga (3 mg/kg i.v. ööpäevas) vahekorras 2:1 (56 patsienti said kaspofungiini ja 26 patsienti liposomaalset amfoteritsiin B-d) empiirilise ravina püsiva palaviku ja neutropeeniaga lastel. Üldine efektiivsuse määr MITT analüüsi tulemuste põhjal, mida kohandati riskitasemetega järgi, oli järgmine: 46,6% (26/56) kaspofungiini ja 32,2% (8/25) liposomaalse amfoteritsiin B puhul.

Teine uuring oli prospektiivne avatud mittevõrdlev uuring, mis hindas kaspofungiini ohutust ja efektiivsust invasiivse kandidiaasi, söögitoru kandidiaasi ja invasiivse aspergilloosiga lastel (vanuses 6 kuud kuni 17 aastat) (teise valiku ravina). Uuringusse kaasati 49 patsienti, kes said kaspofungiini annuses 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. üks kord päevas pärast 70 mg/m<sup>2</sup> algannuse manustamist esimesel päeval (mitte ületada 70 mg ööpäevas), nendest 48 kaasati MITT analüüsi. Nendest patsientidest 37-l oli invasiivne kandidiaas, 10-l invasiivne aspergilloos ja 1-l söögitoru kandidiaas. MITT analüüsi põhjal oli kaspofungiinravi lõppedes soodne ravivastuse määr näidustuse järgi: 81% (30/37) invasiivse kandidiaasi, 50% (5/10) invasiivse aspergilloosi ja 100% (1/1) söögitoru kandidiaasi puhul.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Jaotumine

Kaspofungiin seondub ulatuslikult albumiiniga. Vaba kaspofungiini sisaldus plasmas varieerub vahemikus 3,5% tervetel vabatahtlikel ning 7,6% invasiivse kandidiaasiga patsientidel. Jaotumisel on tähtis roll kaspofungiini plasma farmakokineetikas ja see on nii alfa-kui beeta-dispositsioonifaasi kiirust määrav etapp. Jaotumine kudedesse oli maksimaalne 1,5...2 päeva pärast manustamist, kusjuures kudedesse jaotus 92% annusest. On tõenäoline, et plasmasse jõuab hiljem muutumatul kujul tagasi vaid väike osa kudedesse jaotunud kaspofungiinist. Seetõttu toimub eliminatsioon jaotumistasakaalu puudumisel ja kaspofungiini jaotusruumala tõelist väärtust on hetkel võimatu kindlaks määrata.

### Biotransformatsioon

Kaspofungiin lõhustub spontaanselt avatud struktuuriga ühendiks. Edasine metabolism hõlmab peptiidhüdrolüüsi ja N-atsetüülimist. Kaks vaheprodukti, mis tekivad kaspofungiini lõhustumise käigus, moodustavad kovalentsed sidemed plasmavalkudega, mille tulemuseks on vähene ja pöördumatu seondumine plasmavalkudega.

*In vitro* uuringud näitavad, et kaspofungiin ei ole tsütokroom P450 ensüümide 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 ega 3A4 inhibiitor. Kliinilistes uuringutes ei indutseerinud ega inhibeerinud kaspofungiin teiste ravimite CYP3A4 metabolismi. Kaspofungiin ei ole P-glükoproteiinisubstraat ja on vähetähtis substraat tsütokroom P450 ensüümidele.

### Eritumine

Kaspofungiini eliminatsioon plasmast on aeglane kliirensiga 10...12 ml/min. Pärast ühekordset 1-tunnist veeniinfusiooni langeb kaspofungiini plasmakontsentratsioon mitmefaasiliselt. Lühike alfa-faas leiab aset vahetult pärast infusiooni, sellele järgneb beeta-faas poolväärtusajaga 9...11 tundi. Aset leiab ka täiendav gamma-faas poolväärtusajaga 45 tundi. Plasmakliirensit mõjutav põhimehhanism on pigem jaotumine kui eritumine või biotransformatsioon.

Ligikaudu 75% radioaktiivsest annusest leiti 27 päeva jooksul järgmiselt: 41% uriinis ja 34% roojas. Esimese 30 tunni jooksul pärast manustamist on kaspofungiini eritumine või biotransformatsioon vähene. Eritumine on aeglane ja radioaktiivsuse lõplik poolväärtusaeg oli 12...15 päeva. Väike kogus kaspofungiini eritub muutumatul kujul uriiniga (ligikaudu 1,4% annusest).

Kaspofungiinil on mõõdukas mittelineaarne farmakokineetika, ravimi kuhjumine suureneb annuse suurendamisel ning püsikontsentratsiooni saavutamise aeg ravimi korduval manustamisel sõltub annusest.

### Patsientide erirühmad

Kaspofungiini kontsentratsiooni suurenemist täheldati neerukahjustuse ja kerge maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel, samuti naissoost patsientidel ja eakatel. Suurenemine oli üldjuhul mõõdukas ega vajanud annuse kohandamist. Mõõduka maksakahjustuse korral või suurema kehakaaluga täiskasvanud patsientidel võib osutada vajalikuks annuse kohandamine (vt allpool).

Kehakaal: kandidiaasiga täiskasvanud patsientidel teostatud populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et kehakaal mõjutab kaspofungiini farmakokineetikat. Suurema kehakaalu puhul täheldatakse madalamat plasmakontsentratsiooni. 80 kg kaaluval täiskasvanud patsiendil on ravimi arvutuslik

keskmine plasmakontsentratsioon ligikaudu 23% madalam kui 60 kg kaaluval täiskasvanud patsiendil (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus: kerge ja mõõduka maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel suurenes AUC vastavalt ligikaudu 20% ja 75%. Raske maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel ja ükskõik millise raskusastme maksakahjustusega lastel puudub ravimi kasutamise kliiniline kogemus. Korduva annustamise uuringus leiti, et päevase annuse vähendamine 35 mg-ni keskmise raskusega maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel andis samasuguse AUC kui normaalse maksafunktsiooniga täiskasvanud patsientidel, kes said standardannuseid (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus: ühekordsete 70 mg annuste kliinilises uuringus oli kaspofungiini farmakokineetika sarnane kerge neerukahjustusega täiskasvanud vabatahtlikel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) ja kontrollisikutel täheldatuga. Mõõduka (kreatiniini kliirens 31...49 ml/min), kaugelearenenud (kreatiniini kliirens 5...30 ml/min) ja lõpp-staadiumi (kreatiniini kliirens < 10 ml/min ja vajadus dialüüsi järele) neerukahjustuse korral oli kaspofungiini plasmakontsentratsioon pärast ühekordse annuse manustamist mõõdukalt suurenenud (vahemik AUC puhul: 30...49%). Siiski ei täheldatud invasiivse kandidiaasi, söögitoru kandidiaasi või invasiivse aspergilloosiga täiskasvanud patsientidel, kes said kaspofungiini 50 mg korduvaid ööpäevaseid annuseid, kerge või kaugelearenenud neerukahjustuse olulist mõju kaspofungiini kontsentratsioonidele. Neerukahjustusega patsientidel puudub vajadus annuse kohandamise järele. Kaspofungiin ei ole dialüüsiv, seetõttu ei ole pärast hemodialüüsi vaja manustada lisaannust.

Sugu: kaspofungiini plasmakontsentratsioon oli naistel keskmiselt 17...38% kõrgem kui meestel.

Eakad patsiendid: eakatel meespatsientidel täheldati AUC ja  $C_{24h}$  mõõdukat suurenemist (vastavalt 28% ja 32%) noorte meespatsientidega võrreldes. Sarnast tagasihoidlikku toimet täheldati võrreldes nooremate patsientidega ka eakatel, kes olid saanud empiirilist ravi või kes põdesid invasiivset kandidiaasi.

Rass: farmakokineetiliste andmete põhjal puuduvad kliiniliselt olulised erinevused kaspofungiini farmakokineetika osas erinevate rasside vahel.

Lapsed:

Noorukitel (vanuses 12...17 aastat), kes said kaspofungiini annuses 50 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (maksimaalselt 70 mg ööpäevas), oli kaspofungiini plasma AUC<sub>0-24h</sub> üldiselt võrreldav 50 mg ööpäevas kaspofungiini saanud täiskasvanutega. Kõik noorukid said annuseid > 50 mg ööpäevas ning tegelikult said 6 patsienti kaheksast maksimaalset annust 70 mg ööpäevas. Nendel noorukitel vähenes kaspofungiini plasmakontsentratsioon sarnaselt täiskasvanutega, kes said 70 mg ööpäevas, mis on noorukitele kõige sagedamini manustatav annus.

Lastel (vanuses 2...11 aastat), kes said kaspofungiini annuses 50 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (maksimaalselt 70 mg ööpäevas), oli kaspofungiini plasma AUC<sub>0-24h</sub> korduvate annuste manustamise järgselt võrreldav 50 mg ööpäevas kaspofungiini saanud täiskasvanutega.

Imikutel ja väikelastel (vanuses 12...23 kuud), kes said kaspofungiini annuses 50 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (maksimaalselt 70 mg ööpäevas), oli kaspofungiini plasma AUC<sub>0-24h</sub> korduvate annuste manustamise järgselt võrreldav 50 mg ööpäevas kaspofungiini saanud täiskasvanutega ja 50 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas saanud suuremate lastega (vanuses 2...11 aastat).

Üldiselt on 3...10 kuu vanuste patsientide kohta saadaolevad farmakokineetilised, efektiivsuse ja ohutuse andmed piiratud. Ühelt 10 kuu vanuselt lapselt, kellele manustati 50 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas, saadud farmakokineetilised andmed näitasid AUC<sub>0-24h</sub> väärtusi samas vahemikus nagu suurematel lastel ja täiskasvanutel vastavalt 50 mg/m<sup>2</sup> ja 50 mg annuse kasutamisel, samal ajal kui ühel 50 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas saanud 6 kuu vanusel lapsel oli AUC<sub>0-24h</sub> mõnevõrra kõrgem.

Vastsündinutel ja imikutel (< 3 kuud), kes said kaspofungiini annuses 25 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (vastav keskmine ööpäevane annus 2,1 mg/kg), olid kaspofungiini maksimaalne kontsentratsioon ( $C_{1h}$ ) ja

minimaalne kontsentratsioon ( $C_{24h}$ ) korduvate annuste manustamise järgselt võrreldavad 50 mg ööpäevas kaspofungiini saanud täiskasvanutel täheldatuga. Esimesel päeval oli  $C_{1h}$  nendel vastsündinutel ja imikutel täiskasvanutega võrreldav ja  $C_{24h}$  mõõdukalt kõrgeks tõusnud (36%). Kuid varieeruvust täheldati nii  $C_{1h}$  (4. päeva geomeetriline keskmine 11,73 mikrogrammi/ml, vahemik 2,63...22,05 mikrogrammi/ml) kui  $C_{24h}$  (4. päeva geomeetriline keskmine 3,55 mikrogrammi/ml, vahemik 0,13...7,17 mikrogrammi/ml) osas. Selles uuringus ei tehtud  $AUC_{0-24h}$  mõõtmisi plasmaproovide vähesuse tõttu. Tuleb märkida, et kaspofungiini efektiivsust ja ohutust ei ole piisavalt uuritud prospektiivsetes kliinilistes uuringutes vastsündinutel ja alla 3 kuu vanustel lastel.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringutes rottide ja ahvidega, kus kasutati veenisisesid annuseid kuni 7...8 mg/kg, on ilmnenud lokaalseid reaktsioone nii rottidel kui ahvidel, histamiini vabanemise nähtusid rottidel ja maksa kõrvaltoimeid ahvidel. Rottidega teostatud arengutoksilisuse uuringutest ilmnes, et kaspofungiin põhjustas loote kehakaalu vähenemist ning lülide, rinnaku ja koljuluude mittetäieliku luustumise esinemissageduse suurenemist annuste 5 mg/kg kasutamisel, mida seostati kõrvaltoimetega (nt histamiini vabanemise nähud) tiinetel rottidel. Täheldati ka kaelarioiete esinemissageduse suurenemist. *In vitro* potentsiaalse genotoksilisuse uuringutes ja *in vivo* hiire luuüdi kromosomaalses testis andis kaspofungiin negatiivse tulemuse. Pikaajalisi loomkatseid ravimi kartsinogeense potentsiaali hindamiseks ei ole läbi viidud. Isaste ja emaste rottidega teostatud uuringud ei näidanud kaspofungiini toimet fertiilsusele kuni annuste 5 mg/kg päevas kasutamisel.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos  
Mannitool (E421)  
Jää-äädikhape (E260)  
Naatriumhüdrosiid (pH kohandamiseks) (E524)

### 6.2 Sobimatus

Mitte segada glükoosi sisaldavate lahustitega, kuna Caspofungin Teva ei ole glükoosi sisaldavates lahustites stabiilne. Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

24 kuud

Lahustatud kontsentraadi keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tundi temperatuuril kuni 25°C, kui lahustamiseks kasutati süstevett.

Patsiendile manustamiseks ettevalmistatud lahjendatud infusioonilahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tundi temperatuuril 25°C või 48 tundi temperatuuril 2° kuni 8°C, kui lahjendamiseks kasutati naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%), 4,5 mg/ml (0,45%) või 2,25 mg/ml (0,225%) infusioonilahust või Ringeri laktaadi lahust.

Mikrobioloogilise saastumise vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui seda ei kasutata kohe, vastutab kasutuseelsete säilitusaegade ja -tingimuste eest ravimi kasutaja ja see ei tohi ületada 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahustamine ja lahjendamine toimusid kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaalid: hoida külmkapis (2°C...8°C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahustamist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

50 mg: 10 ml värvitust selgest I tüüpi klaasist viaal, millel on punase (polüpropüleenist) äratõmmatava plastkaanega ja alumiiniumist kinnitusrõngaga hall (bromobutüül)kummist kork.

70 mg: 10 ml värvitust selgest I tüüpi klaasist viaal, millel on oranži (polüpropüleenist) äratõmmatava plastkaanega ja alumiiniumist kinnitusrõngaga hall (bromobutüül)kummist kork.

Pakendis on 1 viaal.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Caspofungin Teva lahustamine

MITTE KASUTADA GLÜKOOSI SISALDAVAID LAHUSTEID, sest Caspofungin Teva ei ole nendes lahustites stabiilne. Caspofungin Teva't EI TOHI SEGADA EGA INFUNDEERIDA KOOS TEISTE RAVIMITEGA, kuna puuduvad andmed Caspofungin Teva sobivuse kohta teiste veenisiseselt manustatavate ainete, lisaainete või ravimpreparaatidega. Infusioonilahust tuleb visuaalselt kontrollida tahkete osakeste olemasolu või värvuse muutuse suhtes.

Lahustatud Caspofungin Teva on selge kuni õrnalt helekollane lahus, mis ei opalestseeru.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

*Caspofungin Teva, 50 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber*

### KASUTAMISJUHEND TÄISKASVANUD PATSIENTIDEL

#### I etapp - tavapäraistes viaalides oleva pulbri lahustamine

Pulbri lahustamiseks tuleb lasta viaalil soojeneda toatemperatuurini ja aseptika reeglitest kinni pidades lisada 10,5 ml süstevett. Viaalis lahustatud ravimi kontsentratsioon on 5,2 mg/ml.

Valge kuni valkjaskompaktne lüofiliseeritud pulber lahustub täielikult. Segada ettevaatlikult, kuni lahus on selge. Lahust tuleb visuaalselt kontrollida tahkete osakeste olemasolu või värvuse muutuse suhtes. Kontsentradi võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril kuni 25°C.

#### II etapp – lahustatud Caspofungin Teva lisamine patsiendi infusioonilahusele

Lõpliku infusioonilahuse saamiseks sobivad lahjendid on järgmised: naatriumkloriidi süstelahus või Ringeri laktaadi lahus. Infusioonilahuse valmistamine peab toimuma aseptilistes tingimustes, lisades sobiva koguse infusioonikontsentradi (vt alljärgnev tabel) 250 ml infusioonikotti või -pudelisse. Vajadusel võib 50 mg või 35 mg ööpäevaste annuste puhul vähendada infusioonimahtu 100 ml-ni. Mitte kasutada lahust, mis on hägune või milles on nähtav sade.

## INFUSIOONILAHUSE VALMISTAMINE TÄISKASVANUTEL

ANNUS*	Lahustatud Caspofungin Teva maht infusioonikotti või -pudelisse viimiseks	Standardlahuse lõplik kontsentratsioon (pärast lahustatud Caspofungin Teva lisamist 250 ml infusioonilahusele)	Vähendatud infusioonimaht, lõplik kontsentratsioon (pärast lahustatud Caspofungin Teva lisamist 100 ml infusioonilahusele)
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg, vähendatud maht	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg mõõduka maksakahjustuse korral (ühest 50 mg viaalist)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg mõõduka maksakahjustuse korral (ühest 50 mg viaalist), vähendatud maht	7 ml	-	0,34 mg/ml

\* Kõikide viaalide puhul tuleb lahustamiseks kasutada 10,5 ml.

### KASUTAMISJUHEND LASTEL

Kehapinna suuruse (Body Surface Area, BSA) arvutamine ravimi annustamiseks lastele

Enne infusioonilahuse valmistamist tuleb arvutada patsiendi kehapinna suurus (BSA), kasutades järgmist valemit (Mostelleri valem):

$$BSA(m^2) = \sqrt{\frac{\text{Pikkus(cm)} \times \text{kaal(kg)}}{3600}}$$

#### 70 mg/m<sup>2</sup> infusioonilahuse valmistamine lastele vanuses > 3 kuud (kasutades 50 mg viaali)

- Määrake kindlaks tegelik algannus lapse jaoks, kasutades patsiendi kehapinna suurust (arvutatud ülaltoodud juhiste järgi) ja järgmist valemit:  
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{algannus}$   
 Maksimaalne algannus esimesel päeval ei tohi ületada 70 mg, sõltumata patsiendi jaoks arvutatud annusest.
- Laske külmkapis hoitud Caspofungin Teva viaalil soojeneda toatemperatuurini.
- Lisage aseptiliselt 10,5 ml süstevett.<sup>a</sup> Saadud lahust võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril 25°C või alla selle.<sup>b</sup> See annab kaspofungiini lõplikuks kontsentratsiooniks viaalis 5,2 mg/ml.
- Eemaldage viaalist ravimi kogus, mis vastab arvutatud algannusele (I etapp). Viige see kogus (ml)<sup>c</sup> lahustatud Caspofungin Teva't aseptiliselt üle veeniinfusiooni kotti (või pudelisse), mis sisaldab 250 ml 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidi süstelahust või Ringeri laktaadi süstelahust. Teise võimalusena võib lahustatud Caspofungin Teva koguse (ml)<sup>c</sup> lisada vähendatud kogusele 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidi süstelahusele või Ringeri laktaadi süstelahusele, mitte ületades lõplikku kontsentratsiooni 0,5 mg/ml. Saadud infusioonilahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 25°C või alla selle, või 48 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 2°C...8°C.

#### 50 mg/m<sup>2</sup> infusioonilahuse valmistamine lastele vanuses > 3 kuud (kasutades 50 mg viaali)

- Määrake kindlaks tegelik ööpäevane säilitusannus lapse jaoks, kasutades patsiendi kehapinna suurust (arvutatud ülaltoodud juhiste järgi) ja järgmist valemit:  
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{ööpäevane säilitusannus}$   
 Ööpäevane säilitusannus ei tohi ületada 70 mg, sõltumata patsiendi jaoks arvutatud annusest.
- Laske külmkapis hoitud Caspofungin Teva viaalil soojeneda toatemperatuurini.

3. Lisage aseptiliselt 10,5 ml süstevett.<sup>a</sup> Saadud lahust võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril 25°C või alla selle.<sup>b</sup> See annab kaspofungiini lõplikuks kontsentratsiooniks viaalis 5,2 mg/ml.
4. Eemaldage viaalist ravimi kogus, mis vastab arvatud ööpäevasele säilitusannusele (I etapp). Viige see kogus (ml)<sup>c</sup> lahustatud Caspofungin Teva't aseptiliselt üle veeniinfusiooni kotti (või pudelisse), mis sisaldab 250 ml 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidi süstelahust või Ringeri laktaadi süstelahust. Teise võimalusena võib lahustatud Caspofungin Teva koguse (ml)<sup>c</sup> lisada vähendatud kogusele 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidi süstelahusele või Ringeri laktaadi süstelahusele, mitte ületades lõplikku kontsentratsiooni 0,5 mg/ml. Saadud infusioonilahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 25°C või alla selle, või 48 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 2°C...8°C.

*Märkused ravimi ettevalmistamisel:*

- a. Valge kuni valkjas pulber lahustub täielikult. Segage ettevaatlikult kuni selge lahuse saamiseni.
- b. Kontrollige lahust lahustamise ajal ja enne manustamist visuaalselt võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes. Ärge lahust kasutage, kui see on hägune või selles on sade.
- c. Caspofungin Teva kogu viaali sildil märgitud annuse (50 mg) saab siis, kui viaalist eemaldada 10 ml.

Caspofungin Teva, 70 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

**KASUTAMISJUHEND TÄISKASVANUD PATSIENTIDEL**

**I etapp - tavapärastes viaalides oleva pulbri lahustamine**

Pulbri lahustamiseks tuleb lasta viaalil soojeneda toatemperatuurini ja aseptika reeglitest kinni pidades lisada 10,5 ml süstevett. Viaalis lahustatud ravimi kontsentratsioon on 7,2 mg/ml.

Valge kuni valkjas kompaktne lüofiliseeritud pulber lahustub täielikult. Segada ettevaatlikult, kuni lahus on selge. Lahust tuleb visuaalselt kontrollida tahkete osakeste olemasolu või värvuse muutuse suhtes. Kontsentraati võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril alla 25°C.

**II etapp – lahustatud Caspofungin Teva lisamine patsiendi infusioonilahusele**

Lõpliku infusioonilahuse saamiseks sobivad lahustid on järgmised: naatriumkloriidi süstelahus või Ringeri laktaadi lahus. Infusioonilahuse valmistamine peab toimuma aseptilistes tingimustes, lisades sobiva koguse infusioonikontsentraati (vt alljärgnev tabel) 250 ml infusioonikotti või -pudelisse. Vajadusel võib 50 mg või 35 mg ööpäevaste annuste puhul vähendada infusioonimahtu 100 ml-ni. Mitte kasutada lahust, mis on hägune või milles on nähtav sade.

**INFUSIOONILAHUSE VALMISTAMINE TÄISKASVANUTEL**

ANNUS*	Lahustatud Caspofungin Teva maht infusioonikotti või -pudelisse viimiseks	Standardlahuse lõplik kontsentratsioon (pärast lahustatud Caspofungin Teva lisamist 250 ml infusioonilahusele)	Vähendatud infusioonimaht, lõplik kontsentratsioon (pärast lahustatud Caspofungin Teva lisamist 100 ml infusioonilahusele)
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Ei ole soovitatav
70 mg (kahest 50 mg viaalist)**	14 ml	0,28 mg/ml	Ei ole soovitatav



35 mg mõõduka maksakahjustuse korral (ühest 70 mg viaalist)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml
---	------	------------	------------

\* Kõikide viaalide puhul tuleb lahustamiseks kasutada 10,5 ml.

\*\* Kui 70 mg viaal ei ole saadaval, siis saab 70 mg annuse ette valmistada, kasutades kahte 50 mg viaali.

## KASUTAMISJUHEND LASTEL

### Kehapinna suuruse (Body Surface Area, BSA) arvutamine ravimi annustamiseks lastele

Enne infusioonilahuse valmistamist tuleb arvutada patsiendi kehapinna suurus (BSA), kasutades järgmist valemit (Mostelleri valem):

$$BSA(m^2) = \sqrt{\frac{\text{Pikkus(cm)} \times \text{kaal(kg)}}{3600}}$$

### 70 mg/m<sup>2</sup> infusioonilahuse valmistamine lastele vanuses > 3 kuud (kasutades 70 mg viaali)

- Määrake kindlaks tegelik algannus lapspatsiendi jaoks, kasutades patsiendi kehapinna suurust (arvutatud ülaltoodud juhiste järgi) ja järgmist valemit:  
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{algannus}$   
Maksimaalne algannus esimesel päeval ei tohi ületada 70 mg, sõltumata patsiendi jaoks arvutatud annusest.
- Laske külmkapis hoitud Caspofungin Teva viaalil soojeneda toatemperatuurini.
- Lisage aseptiliselt 10,5 ml süstevett.<sup>a</sup> Saadud lahust võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril 25°C või alla selle.<sup>b</sup> See annab kaspofungiini lõplikuks kontsentratsiooniks viaalis 7,2 mg/ml.
- Eemaldage viaalist ravimi kogus, mis vastab arvutatud algannusele (I etapp). Viige see kogus (ml)<sup>c</sup> lahustatud Caspofungin Teva't aseptiliselt üle veeniinfusiooni kotti (või pudelisse), mis sisaldab 250 ml 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidi süstelahust või Ringeri laktaadi süstelahust. Teise võimalusena võib lahustatud Caspofungin Teva koguse (ml)<sup>c</sup> lisada vähendatud kogusele 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidi süstelahusele või Ringeri laktaadi süstelahusele, mitte ületades lõplikku kontsentratsiooni 0,5 mg/ml. Saadud infusioonilahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 25°C või alla selle, või 48 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 2°C...8°C.

### 50 mg/m<sup>2</sup> infusioonilahuse valmistamine lastele vanuses > 3 kuud (kasutades 70 mg viaali)

- Määrake kindlaks tegelik ööpäevane säilitusannus lapse jaoks, kasutades patsiendi kehapinna suurust (arvutatud ülaltoodud juhiste järgi) ja järgmist valemit:  
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{ööpäevane säilitusannus}$   
Ööpäevane säilitusannus ei tohi ületada 70 mg, sõltumata patsiendi jaoks arvutatud annusest.
- Laske külmkapis hoitud Caspofungin Teva viaalil soojeneda toatemperatuurini.
- Lisage aseptiliselt 10,5 ml süstevett.<sup>a</sup> Saadud lahust võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril 25°C või alla selle.<sup>b</sup> See annab kaspofungiini lõplikuks kontsentratsiooniks viaalis 7,2 mg/ml.
- Eemaldage viaalist ravimi kogus, mis vastab arvutatud ööpäevasele säilitusannusele (I etapp). Viige see kogus (ml)<sup>c</sup> lahustatud Caspofungin Teva't aseptiliselt üle veeniinfusiooni kotti (või pudelisse), mis sisaldab 250 ml 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidi süstelahust või Ringeri laktaadi süstelahust. Teise võimalusena võib lahustatud Caspofungin Teva koguse (ml)<sup>c</sup> lisada vähendatud kogusele 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidi süstelahusele või Ringeri laktaadi süstelahusele, mitte ületades lõplikku kontsentratsiooni 0,5 mg/ml. Saadud infusioonilahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 25°C või alla selle, või 48 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 2°C...8°C.

### Märkused ravimi ettevalmistamisel:

- Valge kuni valkjas pulber lahustub täielikult. Segage ettevaatlikult kuni selge lahuse saamiseni.

- |    |  |
|----|--|
| b. | Kontrollige lahust lahustamise ajal ja enne manustamist visuaalselt vöörosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes. Ärge lahust kasutage, kui see on hägune või selles on sade. |
| c. | Casprofungin Teva kogu viaali sildil märgitud annuse (70 mg) saab siis, kui viaalist eemaldada 10 ml.  |

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

Casprofungin Teva, 50 mg: 913316  
Casprofungin Teva, 70 mg: 913216

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.07.2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

märts 2017