

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dalvocans, 50 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Dalvocans, 70 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

#### 50 mg

Üks vial sisaldab 50 mg kaspofungiini (atsetaadina).

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 10,5 ml süsteveega sisaldab kontsentradi iga ml 5,2 mg kaspofungiini.

#### 70 mg

Üks vial sisaldab 70 mg kaspofungiini (atsetaadina).

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 10,5 ml süsteveega sisaldab kontsentradi iga ml 7,2 mg kaspofungiini.

INN. *Caspofunginum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Valge kuni valkjas kompaktna pulber.

### 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 kaspofungiiniga peab alustama invasiivsete seeninfektsioonide ravis kogenud 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 kehapinna suuruse järgi (vt Kasutamisyjuhend 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 ööpäevas (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 70 mg).

Kaspofungiini ohutus ja efektiivsus vastsündinutel ja alla 12 kuu vanustel imikutel ei ole piisavalt uuritud kliinilistes uuringutes. Selle vanuserühma ravimisel peab olema 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 ravivastusel. Pärast neutropeenia lahenemist [absoluutne neutrofiilide arv (*Absolute neutrophil count*, ANC)  $\geq 500$ ] peab ravi kestma 72 tunnini. Seeninfektsiooniga patsiente tuleb ravida vähemalt 14 päeva ja ravi peab kestma seni, kuni 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 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 või vanemad) suureneb kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (*area under the curve*, AUC) ligikaudu 30%. Samas ei ole annuse korrigeerimine vajalik. 65-aastaste ja vanemate patsientide ravi kogemus on piiratud (vt lõik 5.2).

#### *Neerukahjustus*

Puudub vajadus annuse korrigeerimiseks neerukahjustuse põhjal (vt lõik 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Kerge maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel (Child-Pugh skoor 5...6) ei ole annuse korrigeerimine vajalik. Keskmise 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 70 mg-ni, 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

---

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

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 manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist tuleb lahus manustada aeglase veeniinfusioonina ligikaudu 1 tunni jooksul. Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise 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 abiainete suhtes.

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

Kaspofungiini manustamise ajal on kirjeldatud anafülaksia teket. Kui see tekib, tuleb kaspofungiini manustamine lõpetada ning alustada sobivat ravi. Kirjeldatud on võimalikke histamiini vahendatud kõrvaltoimeid, sh löövet, näoturset, angioödeemi, sügelust, soojatunnet või bronhospasmi, mille tõttu võib olla vajalik kaspofungiini kasutamise lõpetamine ja/või sobiva ravi alustamine.

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 üheaegset 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, tekkisalaniinaminotransferaasi (ALAT) ja aspartaaminotransferaasi (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 (keskmiselt 17,5 päeva) tõsiseid maksa kõrvaltoimeid ei täheldatud. 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 keskmise raskusega maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel on AUC suurenenud vastavalt ligikaudu 20% ja 75%. Keskmise 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 keskmise raskusega maksakahjustuse korral ning nendel patsientidel tuleb kaspofungiini kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Kaspofungiiniga ravitud tervetel vabatahtlikel, lastel ja täiskasvanud patsientidel on täheldatud normist kõrvalekaldeid maksafunktsiooni laboratoorsete analüüside tulemustes. Mõnedel raskete kaasnevate seisunditega lastel ja täiskasvanud patsientidel, kes said koos kaspofungiiniga samaaegselt mitmeid ravimeid, on teatatud kliiniliselt olulistest maksafunktsiooni häire, hepatiidi ja maksapuudulikkuse juhtudest – põhjuslikku seost kaspofungiiniga ei ole tõestatud. Patsientidel, kellel tekivad ravi ajal kaspofungiiniga kõrvalekaldeid maksafunktsiooni analüüside tulemustes, tuleb jälgida märke maksafunktsiooni halvenemisest ja uuesti hinnata jätkuva kaspofungiini ravi kasu/riski suhet.

Kaspofungiini turuletulekujärgsel kasutamisel on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) ja toksilise epidermise nekrolüüsi (TEN) juhtudest. Patsientide puhul, kellel on anamneesis allergiline nahareaktsioon, tuleb rakendada ettevaatust (vt lõik 4.8).

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „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 ta 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, kus turustamise ajal 40 patsienti raviti kaspofungiini ja tsüklosporiiniga 1...290 päeva (mediaan 17,5 päeva), tõsiseid maksa kõrvaltoimeid ei täheldatud (vt lõik 4.4). Nimetatud ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb hoolikalt jälgida maksaensüümide aktiivsust.

Tervetel täiskasvanud vabatahtlikel vähendas kaspofungiin takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni 26%. Nende ravimite koosmanustamisel tuleb jälgida viimase plasmakontsentratsiooni ja vajadusel annust korrigeerida.

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 või 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 kahepäevast manustamist oli rifampitsiini toime AUC-le vähenenud, kuid minimaalne kontsentratsioon oli 30% madalam kui täiskasvanutel, kes said ainult kaspofungiini. Koostoime mehhanism võib olla tingitud transportvalkude esialgsest 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 või 70 mg. Kaspofungiini suuremate annuste koostoimeid teiste ravimitega ei ole nõuetekohaselt uuritud.

#### Lapsed

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 toimet nagu täiskasvanutel. Kui kaspofungiini manustatakse lastele (vanuses 12 kuud kuni 17 aastat) koos ravimi kliirensi indutseerijatega, nagu rifampitsiin, efavirens, nevirapiin, fenütoiin, 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

Kaspo fungiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Kaspo fungiini ei tohi raseduse ajal kasutada, kui see ei ole hädavajalik. Loomadega teostatud uuringutes on ilmnenu arengutoksilisust (vt lõik 5.3). Loomkatsetest on ilmnenu, et kaspo fungiin läbib platsentaarbarjääri.

### Imetamine

Ei ole teada, kas kaspo fungiin eritub rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/ toksikoloogilised andmed loomadel on näidanu, et kaspo fungiin eritub piima. Kaspo fungiini saavad naised ei tohi last rinnaga toita.

### Fertiilsus

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

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Teatud on ülitundlikkusreaktsioonidest (anafülaksia ja võimalikud histamiini poolt vahendatud kõrvaltoimed) (vt lõik 4.4).

Invasiivse aspergilloosi patsientidel on esinenud kopsuturset, täiskasvanute respiratoorse distressi sündroomi ja radioloogilistel uuringutel sedastatavaid infiltraate.

### Täiskasvanud patsiendid

Kliinilistes uuringutes on kaspo fungiini üksik- või mitmekordseid annuseid manustatud 1865 täiskasvanu inimesele: I faasi uuringutes osales 564 palavikus neutropeeniaga patsienti (empiirilise ravi uuring), 382 invasiivse kandidiaasiga, 228 invasiivse aspergilloosiga, 297 lokaalse *Candida* infektsiooniga patsienti ja 394 isikut. Empiirilise ravi uuringus said patsiendid kemoterapiat 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 samaaegselt mitmeid erinevaid ravimeid. Aspergilloosi mittevõrdlevas uuringus oli patsientidel samuti sageli raske seisund (nt luuüdi või perifeersete tüvirakkude siirdamine, vereloomekasvaja, soliidtuumor või organi siirdamine), mille tõttu neile manustati samaaegselt mitmeid erinevaid ravimeid.

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

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

### Kõrvaltoimete loend tabelis

Järgnevatest kõrvaltoimetest on teatud kliinilistest uuringutest ja/või turuletulekujärgselt.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sage</b> ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	<b>Aeg-ajalt</b> ( $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$ )	<b>Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)</b>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	hemoglobiinisalduse, hematokriti ja valgete vererakkude arvu vähenemine	aneemia, trombotsütopeenia, koagulopaatia, leukopeenia, eosinofiilide arvu suurenemine, trombotsüütide arvu vähenemine, trombotsüütide arvu suurenemine, lümfotsüütide arvu vähenemine, valgete vererakkude arvu suurenemine, neutrofiilide arvu vähenemine	
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	hüpokaleemia	vedeliku ülekoormus, hüpomagneseemia, isutus, elektrolüütide tasakaalu häired, hüperglükeemia, hüpokaltseemia, metaboolne atsidoos	
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		ärevus, desorientatsioon, unetus	
<b>Närvisüsteemi häired</b>	peavalu	pearinglus, maitsehäire, paresteesia, somnolentsus, treemor, hüpesteesia	
<b>Silma kahjustused</b>		silmade kollasus, ähmane nägemine, silmalaugude turse, suurenenud pisaravool	
<b>Südame häired</b>		südamepekslemine, tahhükardia, arütmia, kodade virvendus, südame paispuudulikkus	
<b>Vaskulaarsed häired</b>	flebiit	tromboflebiit, õhetus, kuumahood, hüpertensioon, hüpotensioon	
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	düspnoe	ninakinnisus, neelu-kõri valu, tahhüpnöe, bronhospasm, kõha, paroksüsmaalne öine düspnoe, hüpoksia, räginald kopsus, vilisev hingamine	
<b>Seedetrakti häired</b>	iiveldus, kõhulahtisus, oksendamise	kõhuvalu, ülakõhuvalu, suukuivus, düspepsia, ebamugavustunne maos, meteorism, astsiit, kõhukinnisus, düsfaagia, kõhupuhitus	
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	maksafunktsiooni näitajate tõus (alaniinaminotransferaas, aspartaataminotransferaas, vere alkaalne fosfataas, konjugeeritud ja üldbilirubiin)	kolestaas, hepatomegalia, hüperbilirubineemia, ikterus, maksafunktsiooni häired, hepatotoksilisus, maksakahjustus, gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine	
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	lööve, sügelemine, erüteem, liighigistamine	multiformne erüteem, makulaarne lööve, makulopapuloosne lööve, sügelev lööve, urtikaaria, allergiline dermatiit, generaliseerunud sügelus, erütematoosne lööve, generaliseerunud lööve,	toksiline epidermise nekrolüüs ja Stevensi-Johnsoni sündroom (vt lõik 4.4)

		morbilliformne lööve, nahakahjustus	
<b><i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i></b>	liigesevalu	seljavalu, jäsemevalu, luuvalu, lihasnõrkus, lihasvalu	
<b><i>Neerude ja kuseteede häired</i></b>		neerupuudulikkus, äge neerupuudulikkus	
<b><i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i></b>	püreksia, külmavärinad, kihelus infusioonikohas	valu, valu kanüüli piirkonnas, väsimus, külmatus, kuumatus, infusioonikoha punetus, infusioonikoha induratsioon, infusioonikoha valu, infusioonikoha turse, veenipõletik süstekohas, perifeersed tursed, valulikkus, 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 paistetuse, halb enesetunne, tursed	
<b><i>Uuringud</i></b>	vere kaaliumisisalduse vähenemine, albumiini sisalduse vähenemine veres	vere kreatiniinisalduse suurenemine, erütrotsüütide leid uriinis, üldvalgu vähenemine, valgusisaldus uriinis, protrombiinaja pikenemine, protrombiinaja 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, immunosuppressantide sisalduse	

		suurenemine, rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) suurenemine, silindrid uriinis, leukotsüütide leid uriinis ja uriini pH-taseme tõus	
--	--	---	--

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

### Lapsed

Andmed 171 lapsega läbi viidud 5 kliinilisest uuringust näitavad, et kliiniliste kõrvaltoimete üldine esinemissagedus (26,3%; 95% CI -19,9; 33,6) ei ole halvem, kui on teatatud kasprofungiiniga 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 kasprofungiiniga ravitud lastel olid pürektsia (11,7%), lööve (4,7%) ja peavalu (2,9%).

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Teatatud on järgmistest kõrvaltoimetest:

<i>Organsüsteemi klass</i>	<i>Väga sage (≥1/10)</i>	<i>Sage (≥1/100 kuni &lt;1/10)</i>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>		eosinofiilide arvu suurenemine
<i>Närvisüsteemi häired</i>		peavalu
<i>Südame häired</i>		tahhükardia
<i>Vaskulaarsed häired</i>		õhetus, hüpotensioon
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>		maksaensüümide (ASAT, ALAT) aktiivsuse suurenemine
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		lööve, kihelus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	palavik	külmavärinad, valu kateetri piirkonnas
<i>Uuringud</i>		kaaliumisisalduse vähenemine, hüpomagneseemia, glükoosisalduse suurenemine, fosforisisalduse vähenemine ja fosforisisalduse suurenemine

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

## 4.9 Üleannustamine

On teatatud kuni 400 mg kasprofungiini kogemata manustamisest ühe ööpäeva jooksul. Neil puhkudel ei ole täheldatud kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete esinemist. Kasprofungiin ei ole dialüüsitav.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused



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

### Toimemehhanism

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

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

### Farmakodünaamilised toimed

Kaspo fungiinil on *in vitro* aktiivsus *Aspergillus* spp vastu (*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]). Kaspo fungiinil 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. Tulenevalt laboritevahelistest märkimisväärtetest erinevustest kaspo fungiini MIC väärtustes ei ole kaspo fungiinile veel määratud EUCAST murdepunkte. Murdepunktide kasutamise asemel tuleb *Candida* isolaadid, mis on tundlikud nii anidulafungiini kui ka mikafungiini suhtes, lugeda tundlikuks ka kaspo fungiini suhtes. Samamoodi saab *C. Parapsilosis* isolaadid, millel on mõõdukas tundlikkus anidulafungiini ja mikafungiini suhtes, lugeda mõõdukalt tundlikuks kaspo fungiini suhtes.

### Resistentsuse mehhanism

Väikesel arvul patsientidel on ravi ajal kindlaks tehtud kaspo fungiinile vähenenud tundlikkusega *Candida* isolaadid (teatatud on kaspo fungiini MIC väärtustest >2 mg/l (4- kuni 30-kordsed MIC väärtuste suurenemised), kasutades CLSI poolt kinnitatud standardseid MIC-i määramise meetodeid). Kindlaks määratud resistentsusemehhanismiks on FKS1 ja/või FKS2 (*C. glabrata* korral) geeni mutatsioonid. Neid juhtusid on seostatud kehvade kliiniliste tulemustega.

*Aspergillus* *in vitro* resistentsuse kujunemine kaspo fungiini suhtes on kindlaks tehtud. Piiratud kliiniline kogemus on näidanud resistentsuse teket kaspo fungiinile invasiivse aspergilloosiga patsientidel. Resistentsuse mehhanismi ei ole kindlaks tehtud. *Aspergillus* erinevate kliiniliste tüvede resistentsuse esinemissagedus kaspo fungiini suhtes on harv.

*Candida* puhul on resistentsust kaspo fungiini suhtes täheldatud, kuid selle esinemissagedus võib piirkondlikult ja liigiti olla erinev.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### *Invasiivne kandidiaas täiskasvanud patsientidel*

239 invasiivse kandidiaasi patsienti randomiseeriti esialgsesse uuringusse, mis võrdles kaspo fungiini 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 kaspo fungiini 50 mg üks kord ööpäevas, amfoteritsiin B'd manustati neutroopeeniata patsientidele 0,6...0,7 mg/kg ööpäevas ning neutroopeeniaga 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 annust kaspofungiini uuringuravi. Soodne üldise ravivastuse sagedus kaspofungiini ravi 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 mitte paranemine 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 kaspofungiini ravi 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 kaspofungiini ravi ajal sarnane ülejäänud refraktoorse 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*

1111 püsiva palaviku ja neutropeeniaga patsienti osales kliinilises uuringus ja neid raviti kas üks kord ööpäevas 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 ≥96 tundi saadud parenteraalse antibakteriaalse ravi tulemusena. Pärast neutropeenia taandumist pidi patsientide ravi jätkuma 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 tõsta 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% KI– 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 või seitsme päeva jooksul pärast ravi lõpetamist (kaspofungiin 94,8% [527/556], liposoomvormis amfoteritsiin B 95,5% [515/539]), (3) ellujäämine 7 päeva pärast uuringuravi lõpetamist (kaspofungiin 92,6% [515/556], liposoomvormis amfoteritsiin B 89,2% [481/539]), (4) ei ole 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 alanemine 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) ning *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 last vanuses 2..17 aastat, oli randomiseeritud topeltpimeuuring, mis võrdles kaspofungiini (50 mg/m<sup>2</sup> i.v. üks kord ööpäevas 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 ööpäevas 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 kaspofungiini ravi lõppedes soodne ravivastuse määr näidustuse järgi järgmine: 81% (30/37) invasiivse kandidiaasi, 50% (5/10) invasiivse aspergilloosi ja 100% (1/1) söögitoru kandidiaasi puhul.

Ühes topeltpimedas randomiseeritud (2:1) võrdlusravimiga kontrollitud uuringus hinnati kaspofungiini (2 mg/kg ööpäevas 2-tunnise intravenoosse infusioonina) ohutust, talutavust ja efektiivsust võrreldes amfoteritsiin B deoksükolaadiga (1 mg/kg ööpäevas) vastündinutel ja alla 3 kuu vanustel imikutel, kellel oli (mikroobikultuuri abil kinnitatud) invasiivne kandidiaas. Vähese kaasatuse tõttu lõpetati uuring varakult ning randomiseeriti vaid 51 patsienti. Seeninfektsiooni-vaba elulemusega patsientide protsentuaalne osakaal 2 nädalat pärast ravi oli kaspofungiini ravirühmas (71,0%) sarnane amfoteritsiin B deoksükolaadi rühmas täheldatuga (68,8%). Selle uuringu põhjal ei saa anda annustamissoovitusi vastündinutele ja imikutele.

## **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 osa 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. Seega 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 avatud struktuuriga ühendiks, 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-glükoproteiini substraat ja ta 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: 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 naispatsientidel ja eakatel. Suurenemine oli üldjuhul mõõdukas ega vajanud annuse korrigeerimist. Keskmise raskusega maksakahjustuse korral ja suurema kehakaaluga täiskasvanud patsientidel võib osutada vajalikuks annuse korrigeerimine (vt allpool).

### *Kehakaal*

Kandidiaasiga täiskasvanud patsientidel teostatud populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et kehakaal mõjutab kaspofungiini farmakokineetikat. Suurema kehakaalu puhul täheldati 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 keskmise raskusega 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 ööpäevase 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. Keskmise raskusega (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%). Samas 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 korrigeerimise 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*

Eakatel meespatsientidel täheldati AUC ja  $C_{24h}$  mõõdukalt 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 kaukaasia, musta, hispaania ja segarasside 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>0-24hr</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>0-24hr</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>0-24hr</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>0-24hr</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>0-24hr</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 ( $C_{1hr}$ ) ja minimaalne kontsentratsioon ( $C_{24hr}$ ) korduvate annuste manustamise järgselt võrreldavad 50 mg ööpäevas kaspofungiini saanud täiskasvanutel täheldatuga. Esimesel päeval oli  $C_{1hr}$  nendel vastsündinutel ja imikutel täiskasvanutega võrreldav ja  $C_{24hr}$  mõõdukalt kõrgenenud (36%). Kuid varieeruvust täheldati nii  $C_{1hr}$  (4. päeva geomeetriline keskmine 11,73 µg/ml, vahemik 2,63...22,05 µg/ml) kui  $C_{24hr}$  (4. päeva geomeetriline keskmine 3,55 µg/ml, vahemik 0,13...7,17 µg/ml) osas. Selles uuringus ei tehtud AUC<sub>0-24hr</sub> 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 veenisiseseid annuseid kuni 7...8 mg/kg, on ilmnenud süstekoha 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. Täheledata ka kaelaroiete 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 ööpäevas kasutamisel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Sahharoos  
Mannitool (E421)  
Jää-äädikhape  
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

### **6.2 Sobimatus**

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

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

Dalvocans ei sisalda säilitusaineid. Süsteveega manustamiskõlblikuks muudetuna on infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud kuni 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C ja temperatuuril 5±3°C. Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/ lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%), 4,5 mg/ml (0,45%) või 2,25 mg/ml (0,225%) infusioonilahuse või Ringeri laktaadilahusega lahjendatud infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 48 tunni jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C ja toatemperatuuril (25°C). Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine ja lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

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

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

#### Dalvocans 50 mg

10 ml läbipaistev I tüüpi klaasviaal, millel on hall bromobutüül kummikork ja alumiiniumist kinnitusrõngas punase PP eemaldatava kattega.

### Dalvocans 70 mg

I tüüpi 10 ml klaasviaal, millel on hall bromobutüülist kummikork ja alumiiniumist kinnitusrõngas oranži PP eemaldatava kattega.

Pakendis on 1 viaal.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

### Dalvocans'i manustamiskõlblikuks muutmine

MITTE KASUTADA GLÜKOOSI SISALDAVAID LAHUSTEID, kuna Dalvocans ei ole glükoosi sisaldavates lahustites stabiilne. DALVOCANS'i EI TOHI SEGADA EGA INFUNDEERIDA KOOS TEISTE RAVIMITEGA, kuna puuduvad andmed Dalvocans'i sobivuse kohta teiste veenisiseselt manustatavate ainete, lisaainete või ravimpreparaatidega. Infusioonilahust tuleb visuaalselt kontrollida sademe või värvuse muutuse suhtes.

Mis tahes antimükootiline jääklahus ja manustamiseks kasutatavad vahendid tuleb ära visata kohalike nõuete järgi.

### Dalvocans 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

#### **KASUTAMISJUHEND TÄISKASVANUD PATSIENTIDELE**

##### **I etapp Pulbri manustamiskõlblikuks muutmine**

Enne pulbri manustamiskõlblikuks muutmist peab viaal saavutama toatemperatuuri, seejärel lisada aseptilistes tingimustes 10,5 ml süstevett. Saadud kontsentraadi kontsentratsioon on 5,2 mg/ml.

Valge kuni tuhmvalge kompaktnelüofiliseeritud pulber lahustub täielikult. Segada ettevaatlikult, kuni lahus on selge. Lahust tuleb visuaalselt kontrollida sademe või värvuse muutuse suhtes.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril kuni 25°C või temperatuuril 5°±3°C.

##### **II etapp Manustamiskõlblikuks muudetud Dalvocans'i lisamine patsiendi infusioonilahusele**

Sobivad lahustid on järgmised: naatriumkloriidi süstelahus või Ringeri laktaadilahus. Infusioonilahuse valmistamine peab toimuma aseptilistes tingimustes, lisades sobiva koguse manustamiskõlblikuks muudetud kontsentraati (vt alltoodud tabelit) 250 ml infusioonikotti või -pudelisse. Vajadusel võib 50 mg või 35 mg annuste puhul vähendada infusioonimahtu 100 ml-ni.

Mitte kasutada lahust, mis on hägune või milles on näha sade.

#### **INFUSIOONILAHUSE VALMISTAMINE TÄISKASVANUTELE**

<b>ANNUS*</b>	<b>Manustamiskõlblikuks muudetud Dalvocans'i maht infusioonikotti või –pudelisse viimiseks</b>	<b>Standardlahus (manustamiskõlblikuks muudetud Dalvocans lisatud 250 ml-le), lõplik kontsentratsioon</b>	<b>Vähendatud infusioonimaht (manustamiskõlblikuks muudetud Dalvocans lisatud 100 ml-le), lõplik kontsentratsioon</b>
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg vähendatud infusioonimahuga	10 ml	-	0,47 ml/ml
35 mg mõõduka maksakahjustuse korral (ühest 50 mg viaalist)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg mõõduka maksakahjustuse korral (ühest 50 mg	7 ml	-	0,34 mg/ml

viaalist) vähendatud infusioonimahuga			
---------------------------------------	--	--	--

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

## KASUTAMISJUHEND LASTELE

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

Arvutage enne infusiooni ettevalmistamist patsiendi keha pindala (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 kuu (kasutades 50 mg viaali)

- Määrake kindlaks tegelik küllastusannus lapse jaoks, kasutades patsiendi kehapinna suurust (arvutatud ülaltoodud juhiste järgi) ja järgmist valemit:  
BSA (m<sup>2</sup>) x 70 mg/m<sup>2</sup> = küllastusannus  
Maksimaalne küllastusannus esimesel päeval ei tohi ületada 70 mg, hoolimata patsiendi jaoks arvutatud annusest.
- Laske külmkapis hoitud Dalvocans viaalil soojeneda toatemperatuurini.
- Lisage aseptiliselt 10,5 ml süstevett.<sup>a</sup> Saadud lahust võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril kuni 25°C või temperatuuril 5°±3°C.<sup>b</sup> See annab kaspofungiini lõplikuks kontsentratsiooniks viaalis 5,2 mg/ml.
- Eemaldage viaalist ravimi kogus, mis vastab arvutatud küllastusannusele (I etapp). Viige see kogus (ml)<sup>c</sup> manustamiskõlblikuks muudetud Dalvocans'i aseptiliselt üle veeniinfusiooni kotti (või pudelisse), mis sisaldab 250 ml 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidi süstelahust või Ringeri laktaadilahust. Teise võimalusena võib manustamiskõlblikuks muudetud Dalvocans'i koguse (ml)<sup>c</sup> lisada vähendatud kogusele 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidi süstelahusele või Ringeri laktaadilahusele, mitte ületades lõplikku kontsentratsiooni 0,5 mg/ml. Saadud infusioonilahus tuleb ära kasutada 48 tunni jooksul, kui seda hoitakse külmkapis temperatuuril 2°C...8°C või toatemperatuuril (25°C).

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

- Määrake kindlaks tegelik ööpäevane säilitusannus lapse jaoks, kasutades patsiendi kehapinna suurust (arvutatud ülaltoodud juhiste järgi) ja järgmist valemit:  
BSA (m<sup>2</sup>) x 50 mg/m<sup>2</sup> = ööpäevane säilitusannus.  
Ööpäevane säilitusannus ei tohi ületada 70 mg, hoolimata patsiendi jaoks arvutatud annusest.
- Laske külmkapis hoitud Dalvocans viaalil soojeneda toatemperatuurini.
- Lisage aseptiliselt 10,5 ml süstevett.<sup>a</sup> Saadud lahust võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril kuni 25°C või temperatuuril 5°±3°C.<sup>b</sup> See annab kaspofungiini lõplikuks kontsentratsiooniks viaalis 5,2 mg/ml.
- Eemaldage viaalist ravimi kogus, mis vastab arvutatud ööpäevasele säilitusannusele (I etapp). Viige see kogus (ml)<sup>c</sup> manustamiskõlblikuks muudetud Dalvocans'i aseptiliselt üle veeniinfusiooni kotti (või pudelisse), mis sisaldab 250 ml 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidi süstelahust või Ringeri laktaadilahust. Teise võimalusena võib manustamiskõlblikuks muudetud Dalvocans'i koguse (ml)<sup>c</sup> lisada vähendatud kogusele 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidi süstelahusele või Ringeri laktaadilahusele, mitte ületades lõplikku kontsentratsiooni 0,5 mg/ml. Saadud infusioonilahus tuleb ära kasutada 48 tunni jooksul, kui seda hoitakse külmkapis temperatuuril 2°C...8°C või toatemperatuuril (25°C).

### **Märkused:**

**a** Valge kuni valkjass pulber lahustub täielikult. Segage ettevaatlikult kuni selge lahuse saamiseni.



- b** Kontrollige lahust manustamiskõlblikuks muutmise ajal ja enne manustamist visuaalselt vöörosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes. Ärge lahust kasutage, kui see on hägune või selles on sade.
- c** Dalvocans'i kogu viaali sildil märgitud annuse (50 mg) saab siis, kui viaalist eemaldada 10 ml.

### **Dalvocans 70 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber**

#### **KASUTAMISJUHEND TÄISKASVANUD PATSIENTIDELE**

##### **I etapp Pulbri manustamiskõlblikuks muutmine**

Enne pulbri manustamiskõlblikuks muutmist peab viaal saavutama toatemperatuuri, seejärel lisada aseptilistes tingimustes 10,5 ml süstevett. Saadud kontsentradi kontsentratsioon on 7,2 mg/ml.

Valge kuni tuhmvalge kompaktna lüofiliseeritud pulber lahustub täielikult. Segada ettevaatlikult, kuni lahus on selge. Lahust tuleb visuaalselt kontrollida sademe või värvuse muutuse suhtes.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril kuni 25°C või temperatuuril 5°±3°C.

##### **II etapp Manustamiskõlblikuks muudetud Dalvocans'i lisamine patsiendi infusioonilahusele**

Sobivad lahustid on järgmised: naatriumkloriidi süstelahus või Ringeri laktaadilahus. Infusioonilahuse valmistamine peab toimuma aseptilistes tingimustes, lisades sobiva koguse manustamiskõlblikuks muudetud kontsentradi (vt alltoodud tabelit) 250 ml infusioonikotti või -pudelisse. Kui meditsiiniliselt on vajalik, siis võib kasutada 100 ml vähendatud mahuga infusioone 50 mg või 35 mg ööpäevasteks annusteks.

Mitte kasutada lahust, mis on hägune või milles on näha sade.

#### **INFUSIOONILAHUSE VALMISTAMINE TÄISKASVANUTELE**

<b>ANNUS*</b>	<b>Manustamiskõlblikuks muudetud Dalvocans'i maht infusioonikotti või -pudelisse viimiseks</b>	<b>Standardlahus (manustamiskõlblikuks muudetud Dalvocans lisatud 250 ml-le), lõplik kontsentratsioon</b>	<b>Vähendatud infusioonimaht (manustamiskõlblikuks muudetud Dalvocans lisatud 100 ml-le), lõplik kontsentratsioon</b>
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Ei soovitata
70 mg (kahest 50 mg viaalist)**	14 ml	0,28 mg/ml	Ei soovitata
35 mg mõõduka maksakahjustuse korral (ühest 70 mg viaalist)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

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

\*\* Kui 70 mg viaali ei ole võimalik kasutada, saab 70 mg annuse valmistada kahest 50 mg viaalist.

#### **KASUTAMISJUHEND LASTELE**

##### ***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 kuu (kasutades 70 mg viaali)**

1. Määrake kindlaks tegelik küllastusannus lapse jaoks, kasutades patsiendi kehapiina suurust (arvutatud ülaltoodud juhiste järgi) ja järgmist valemit:  
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{küllastusannus}$   
Maksimaalne küllastusannus esimesel päeval ei tohi ületada 70 mg, hoolimata patsiendi jaoks arvutatud annusest.
2. Laske külmkapis hoitud Dalvocans vialil soojeneda toatemperatuurini.
3. Lisage aseptiliselt 10,5 ml süsteveett.<sup>a</sup> Saadud lahust võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril kuni 25°C või temperatuuril 5°±3°C.<sup>b</sup> See annab kaspofungiini lõplikuks kontsentratsiooniks vialis 7,2 mg/ml.
4. Eemaldage vialist ravimi kogus, mis vastab arvutatud küllastusannusele (I etapp). Viige see kogus (ml)<sup>c</sup> manustamiskõlblikuks muudetud Dalvocans'i aseptiliselt üle veeniinfusiooni kotti (või pudelisse), mis sisaldab 250 ml 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidi süstelahust või Ringeri laktaadilahust. Teise võimalusena võib manustamiskõlblikuks muudetud Dalvocans'i koguse (ml)<sup>c</sup> lisada vähendatud kogusele 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidi süstelahusele või Ringeri laktaadilahusele, mitte ületades lõplikku kontsentratsiooni 0,5 mg/ml. Saadud infusioonilahus tuleb ära kasutada 48 tunni jooksul, kui seda hoitakse külmkapis temperatuuril 2°C...8°C või toatemperatuuril (25°C).

### **50 mg/m<sup>2</sup> infusioonilahuse valmistamine lastele vanuses >3 kuu (kasutades 70 mg vialil)**

1. Määrake kindlaks tegelik ööpäevane säilitusannus lapse jaoks, kasutades patsiendi kehapiina 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, hoolimata patsiendi jaoks arvutatud annusest.
2. Laske külmkapis hoitud Dalvocans vialil soojeneda toatemperatuurini.
3. Lisage aseptiliselt 10,5 ml süsteveett.<sup>a</sup> Saadud lahust võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril kuni 25°C või temperatuuril 5°±3°C.<sup>b</sup> See annab kaspofungiini lõplikuks kontsentratsiooniks vialis 7,2 mg/ml.
4. Eemaldage vialist ravimi kogus, mis vastab arvutatud ööpäevasele säilitusannusele (I etapp). Viige see kogus (ml)<sup>c</sup> manustamiskõlblikuks muudetud Dalvocans'i aseptiliselt üle veeniinfusiooni kotti (või pudelisse), mis sisaldab 250 ml 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidi süstelahust või Ringeri laktaadilahust. Teise võimalusena võib manustamiskõlblikuks muudetud Dalvocans'i koguse (ml)<sup>c</sup> lisada vähendatud kogusele 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidi süstelahusele või Ringeri laktaadilahusele, mitte ületades lõplikku kontsentratsiooni 0,5 mg/ml. Saadud infusioonilahus tuleb ära kasutada 48 tunni jooksul, kui seda hoitakse külmkapis temperatuuril 2°C...8°C või toatemperatuuril (25°C).

#### ***Märkused:***

- a** Valge kuni valkjas pulber lahustub täielikult. Segage ettevaatlikult kuni selge lahuse saamiseni.
- b** Kontrollige lahust manustamiskõlblikuks muutmise ajal ja enne manustamist visuaalselt võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes. Ärge lahust kasutage, kui see on hägune või selles on sade.
- c** Dalvocans'i kogu vialil sildil märgitud annuse (70 mg) saab siis, kui vialist eemaldada 10 ml.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
Dolní Měcholupy  
102 37 Praha 10  
Tšehhi

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

50 mg: 931617

70 mg: 931717

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.02.2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 07.03.2022

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Veebruar 2023