

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Caspofungin Teva Generics, 50 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
Caspofungin Teva Generics, 70 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 50 mg vial sisaldab 50 mg kaspofungiini (atsetaadina).  
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 10,5 ml süstevees sisaldab 1 ml kontsentradi 5,2 mg kaspofungiini.

Üks 70 mg vial sisaldab 70 mg kaspofungiini (atsetaadina).  
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 10,5 ml süstevees sisaldab 1 ml kontsentradi 7,2 mg kaspofungiini.

INN. *Caspofunginum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.  
Valge kuni valkjalt lüofiliseeritud 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 Caspofungin Teva Generics'iga peab alustama invasiivsete seeninfektsioonide ravis kogunud arst.

##### Annustamine

##### *Täiskasvanud patsiendid*

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 „Kasutamishend lastel“, Mostelleri valem<sup>1</sup>). 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 70mg).

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

Kaspo fungiini 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 kaspo fungiini 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 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 kaspo fungiini jätkuvalt hästi.

#### **Patsientide erirühmad**

##### *Eakad patsiendid*

Eakatel patsientidel (65-aastased või 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 neerukahjustuse 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 kaspo fungiini 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 kaspo fungiini ööpäevase annuse suurendamist annuseni 70 mg, mis järgneb 70 mg algannuse manustamisele, tuleb kaaluda juhul, kui kaspo fungiini kasutatakse täiskasvanud patsientidel koos teatud metaboolsete ensüümide indutseerijatega (vt lõik 4.5). Kui kaspo fungiini manustatakse lastele (vanuses 12 kuud kuni 17 aastat) koos nende samade metaboolsete ensüümide indutseerijatega (vt lõik 4.5), tuleb kaaluda kaspo fungiini 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. 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 abiainete suhtes.

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

Kaspofungiini manustamise ajal on teatatud anafülaksia tekkest. Kui see tekib, tuleb kaspofungiini manustamine 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, 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 (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 mööduka raskusega maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel on AUC suurenenud vastavalt ligikaudu 20% ja 75%. Mööduka 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 mööduka 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 kaspofungiini ravi kasu/riski suhet.

Kaspofungiini turuletulekujärgsel kasutamisel on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN) juhtudest. Anamneesis allergilise nahareaktsiooniga patsientide puhul tuleb rakendada ettevaatust (vt lõik 4.8).

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühe viaali kohta, 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 on vähetähtis substraat tsütokroom P450 ensüümidele. Samas on farmakoloogilistes ja kliinilistes uuringutes täheldatud kaspofungiini koostoimeid teiste ravimpreparaatidega (vt allpool).

Tervetel täiskasvanud vabatahtlikel läbi viidud 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 sidumise maksas. Kaspofungiini toimel ei suurenenud tsüklosporiini plasmakontsentratsioon. Kaspofungiini ja tsüklosporiini koosmanustamisel täheldati ALAT ja ASAT aktiivsuse mõõduvat suurenemist ( $\leq$  3korda 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 esialgsest inhibeerimisest ja sellele järgnevast indutseerimisest. Sarnast toimet võib oodata ka teiste metaboolseid ensüüme 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, 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

Kaspofungiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Kaspofungiini ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik. Loomkatsetes on ilmnunud arengutoksilisust (vt lõik 5.3). Loomkatsetest on ilmnunud, 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.

## 4.8 Kõrvaltoimed

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

Invasiivse aspergilloosiga patsientidel on teatatud ka kopsuturvest, täiskasvanute respiratoorse distressi sündroomist (*adult respiratory distress syndrome*, ARDS) ja radioloogilistel uuringutel sedastatavatest infiltraatidest.

### Täiskasvanud patsiendid

Kliinilistes uuringutes on kaspofungiini üksik- või korduvaid annuseid manustatud 1865 täiskasvanud isikule: I faasi uuringutes osales 564 febrilise 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 pahaloolumulise 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 pahaloolumulised kasvajakasvaja, 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.

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

### Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgselt on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sage (<math>\geq 1/100</math> kuni <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Aeg-ajalt (<math>\geq 1000</math> kuni <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)</b>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	hemoglobiinisisalduse, hematokriti ja valgete vereliblede arvu vähenemine	aneemia, trombotsütopeenia, koagulopaatia, leukopeenia, eosinofiilide arvu suurenemine, trombotsüütide arvu vähenemine, trombotsüütide arvu suurenemine, lümfotsüütide arvu vähenemine, valgete vereliblede arvu suurenemine, neutrofiilide arvu vähenemine	
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	hüpokaleemia	vedelikupeetus, hüpomagneseemia, isutus, elektrolüütide tasakaalu häired, hüperglükeemia, hüpokaltseemia, metaboolne atsidoos	
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		ärevus, desorientatsioon, unetus	
<b>Närvisüsteemi häired</b>	peavalu	pearinglus, maitsetundlikkuse häire, paresteesia, somnolentsus, treemor, hüpesteesia	
<b>Silma kahjustused</b>		silmade kollasus, hägune 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, räginal kopsus, vilisev hingamine	
<b>Seedetrakti häired</b>	iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine	kõhuvalu, ülakõhuvalu, suukuivus, düspepsia, ebamugavustunne maos, meteorism, astsiit, kõhukinnisus, düsfaagia, kõhupuhitus	
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	maksafunktsiooni näitajate tõus (alaniinaminotransferaas, aspartaaminotransferaas, vere alkaalne fosfataas, konjugeeritud bilirubiin, vere üldbilirubiin)	kolestaas, hepatomegalia, hüperbilirubineemia, ikterus, maksafunktsiooni häired, hepatotoksilisus, maksakahjustus, gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine	
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	lööve, sügelemine, erüteem, liihigistamine	multiformne erüteem, makulaarne lööve, makulopapuloosne lööve, sügelev lööve, urtikaaria, allergiline dermatiit,	toksiline epidermaalne nekrolüüs ja Stevensi-Johnsoni sündroom (vt

		generaliseerunud sügelus, erütematoosne lööve, generaliseerunud lööve, morbilliformne lööve, nahakahjustus	lõik 4.4)
<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>	palavik, külmavärinad, infusioonikoha sügelus	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, ekstrasvasatsioon 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, 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 uureasisalduse suurenemine, aktiveeritud partsiaalse tromboplastiiniaja pikenemine, vere bikarbonaatide sisalduse vähenemine, vere	

		kloriidisisalduse suurenemine, vere kaaliumisisalduse suurenemine, vererõhu tõus, vere kusihappesisalduse vähenemine, vere leid uriinis, ebanormaalsed hingamiskahinad, süsinikdioksiidi sisalduse vähenemine, immunosupressantide sisalduse suurenemine, rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) 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 kandidaasi 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 fungiini ravi 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%).

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Teatatud on järgimistest kõrvaltoimetest:

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo 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 kaspofungiini kogemata manustamisest ühe ööpäeva jooksul. Neil puhkudel ei täheldatud kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid. Kaspofungiin ei ole dialüüsiv.

## 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* tüvede 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]). Kaspofungiinil on ka *in vitro* aktiivsus *Candida* tüvede 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* tüved) ja meetodi M27-A3 (*Candida* tüved) 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, mis on tingitud kaspofungiini MIC vahemike suurtest erinevustest erinevates laborites. Murdepunktide asemel tuleks lähtuda sellest, et *Candida* isolaadid, mis on tundlikud anidulafungiini, samuti mikafungiini suhtes, peaksid eeldatavasti olema tundlikud ka kaspofungiini suhtes. Samuti võib eeldada, et *C. parapsilosis* isolaadid, millel on mõõdukas tundlikkus anidulafungiini ja mikafungiini suhtes, on mõõdukalt tundlikud ka kaspofungiini suhtes.

#### Resistentsuse mehhanism

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 (*C. glabrata* jaoks) 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.

On täheldatud kaspofungiini suhtes resistentseid *Candida* tüvesid, kuid nende esinemissagedus liigiti ja piirkonniti võib olla erinev.

#### 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 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, vahemiku 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 järgsel 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 järgsel 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 neutroopeeniaga 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 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 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 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.

*Empiirilise ravi palavikus ja neutropeeniaga täiskasvanud patsientidel:* Kokku osales kliinilises uuringus 1111 püsiva palaviku ja neutropeeniaga patsienti 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 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 või seitsme päeva jooksul pärast ravi lõpetamist (kaspofungiin 94,8% [527/556], liposoomvormis amfoteritsiin B 95,5% [515/539]), (3) elulemus 7 päeva pärast uuringuravi lõpetamist (kaspofungiin 92,6% [515/556], liposoomvormis amfoteritsiin B 89,2% [481/539]), (4) ei esine uuringuravimi 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 topeltpimendatud uuring, 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.

Topeltpimedas randomiseeritud (2:1) võrdlusravimi kontrolliga uuringus hinnati kaspofungiini (2 mg/kg ööpäevas intravenoosselt 2 h jooksul) ohutust, taluvust ja efektiivsust võrreldes amfoteritsiin B deoksükolaadiga (1 mg/kg ööpäevas) vastsündinutel ja alla 3 kuu vanustel imikutel, kellel oli (bakterikülviga kinnitatud) invasiivne kandidiaas. Vähesel määral kaasatuse tõttu lõpetati uuring varakult ning randomiseeriti üksnes 51 patsienti. Seeninfektsioonivaba elulemusega patsientide osakaal 2 nädalat pärast ravi oli kaspofungiini ravirühmas (71,0%) sarnane sellega, mida täheldati amfoteritsiin B

deoksükolaadi ravirühmas (68,8%). Selle uuringu põhjal ei saa anda annustamissoovitusi vastsündinutele ja imikutele.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Jaotumine

Kaspo fungiin seondub ulatuslikult albumiiniga. Vaba kaspo fungiini sisaldus plasmas varieerub vahemikus 3,5% tervetel vabatahtlikel ning 7,6% invasiivse kandidiaasiga patsientidel. Jaotumisel on tähtis osa kaspo fungiini 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 kaspo fungiinist. Seetõttu toimub eliminatsioon jaotumistasakaalu puudumisel ja kaspo fungiini jaotusruumala tõelist väärtust on hetkel võimatu kindlaks määrata.

### Biotransformatsioon

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

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

### Eritumine

Kaspo fungiini eliminatsioon plasmas on aeglane, kliirensiga 10...12 ml/min. Pärast ühekordset 1-tunnist veeniinfusiooni langeb kaspo fungiini 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 kaspo fungiini eritumine või biotransformatsioon vähene. Eritumine on aeglane ja radioaktiivsuse lõplik poolväärtusaeg oli 12...15 päeva. Väike kogus kaspo fungiini eritub muutumatul kujul uriiniga (ligikaudu 1,4% annusest).

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

### Patsientide erirühmad

Kaspo fungiini 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 kaspo fungiini 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 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 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 dialüüsitav, 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  $C_{24h}$  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 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>0-24h</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 kõrge (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<sub>0-24h</sub> mõõtmisi

plasmaproovide vähesuse tõttu. Tuleb märkida, et kaspofungiini efektiivsust ja ohutust ei ole piisavalt uuritud prospektiivsetes kliinilistes uuringutes vastündinutel 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  
Jää-äädikhape  
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

### 6.2 Sobimatus

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

### 6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat

Caspofungin Teva Generics ei sisalda säilitusaineid. Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C ning temperatuuril 5°±3°C pärast manustamiskõlblikuks muutmist süstevees. 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.

Patsiendi jaoks ettevalmistatud lahjendatud infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C ning toatemperatuuril (25°C), kui lahjendamiseks on kasutatud 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 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 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

### Caspofungin Teva Generics 50 mg

10 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal, millel on punase PP eemaldatava kattega ja alumiiniumist kinnitusrõngaga hall bromobutüülkummist kork.

### Caspofungin Teva Generics 70 mg

10 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal, millel on oranži PP eemaldatava kattega ja alumiiniumist kinnitusrõngaga hall bromobutüülkummist kork.

Pakendis on 1 viaal.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

### Caspofungin Teva Generics'i manustamiskõlblikuks muutmine

MITTE KASUTADA GLÜKOOSI SISALDAVAID LAHUSTEID, sest Caspofungin Teva Generics ei ole glükoosi sisaldavates lahustites stabiilne. Caspofungin Teva Generics'it EI TOHI SEGADA EGA INFUNDEERIDA KOOS TEISTE RAVIMITEGA, kuna puuduvad andmed Caspofungin Teva Generics'i sobivuse kohta teiste veenisiseselt manustatavate ainete, lisaainete või ravimpreparaatidega. Infusioonilahust tuleb visuaalselt kontrollida tahkete osakeste olemasolu või värvuse muutuse suhtes.

Kõik seenevastaste lahuste jäägid ning kõik manustamisel kasutatud vahendid tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### Caspofungin Teva Generics, 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

#### KASUTAMISJUHEND TÄISKASVANUD PATSIENTIDELE

#### **I etapp - tavapärastes viaalides oleva pulbri manustamiskõlblikuks muutmine**

Pulbri manustamiskõlblikuks muutmiseks tuleb lasta viaalil soojeneda toatemperatuurini ja aseptika reeglitest kinni pidades lisada 10,5 ml süstevett. Manustamiskõlblikuks muudetud viaali kontsentratsioon on 5,2 mg/ml.

Valge kuni valkjas kompaktnelüofiliseeritud pulber lahustub täielikult. Segada ettevaatlikult, kuni lahus on selge. Lahust tuleb visuaalselt kontrollida tahkete osakeste olemasolu või värvuse muutuse suhtes. Seda lahust võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril kuni 25°C või temperatuuril 5°±3°C.

#### **II etapp – manustamiskõlblikuks muudetud Caspofungin Teva Generics'i 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 manustamiskõlblikuks muudetud kontsentraati (vt alljärgnev tabel) 250 ml infusioonikotti või -pudelis. 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 TÄISKASVANUTELE

ANNUS*	Manustamiskõlblikuks muudetud Caspofungin Teva Generics'i maht infusioonikotti või -pudelis viimiseks	Standardlahus lõplik kontsentratsioon (pärast manustamiskõlblikuks muudetud Caspofungin Teva Generics'i lisamist 250 ml infusioonilahusele)	Vähendatud infusioonimaht lõplik kontsentratsioon (pärast manustamiskõlblikuks muudetud Caspofungin Teva Generics'i 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 manustamiskõlblikuks muutmiseks kasutada 10,5 ml.

### 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 kuud (kasutades 50 mg viaali)

- Määrake kindlaks tegelik küllastusannus lapse jaoks, kasutades patsiendi kehapinna 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, sõltumata patsiendi jaoks arvutatud annusest.
- Laske külmkapis hoitud Caspofungin Teva Generics'i viaalil soojeneda toatemperatuurini.
- Lisage aseptiliselt 10,5 ml süstevett.<sup>a</sup> Saadud manustamiskõlblikuks muudetud 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 Caspofungin Teva Generics'it 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 manustamiskõlblikuks muudetud Caspofungin Teva Generics'i 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 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 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 arvatud annusest.
2. Laske külmkapis hoitud Caspofungin Teva Generics'i viaalil soojeneda toatemperatuurini.
  3. Lisage aseptiliselt 10,5 ml süstevett.<sup>a</sup> Saadud manustamiskõlblikuks muudetud 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.
  4. Eemaldage viaalist ravimi kogus, mis vastab arvatud ööpäevasele säilitusannusele (I etapp). Viige see kogus (ml)<sup>c</sup> manustamiskõlblikuks muudetud Caspofungin Teva Generics'it 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 manustamiskõlblikuks muudetud Caspofungin Teva Generics'i 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 48 tunni jooksul, kui seda hoitakse külmkapis temperatuuril 2°C...8°C või toatemperatuuril (25°C).

**Märkused ravimi ettevalmistamisel:**

- 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** Caspofungin Teva Generics'i kogu viaali sildil märgitud annuse (50 mg) saab siis, kui viaalist tõmmatakse välja 10 ml.

**Caspofungin Teva Generics, 70 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber**

**KASUTAMISJUHEND TÄISKASVANUD PATSIENTIDELE**

**I etapp - tavapärestes viaalides oleva pulbri manustamiskõlblikuks muutmise**

Pulbri manustamiskõlblikuks muutmiseks tuleb lasta viaalil soojeneda toatemperatuurini ja aseptika reeglitest kinni pidades lisada 10,5 ml süstevett. Manustamiskõlblikuks muudetud viaali 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. Seda lahust võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril kuni 25°C või temperatuuril 5°±3°C.

**II etapp – manustamiskõlblikuks muudetud Caspofungin Teva Generics'i 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 manustamiskõlblikuks muudetud kontsentraati (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 TÄISKASVANUTELE

ANNUS*	Manustamiskõlblikuks muudetud Caspofungin Teva Generics'i maht infusioonikotti või - pudelisse viimiseks	Standardlahus lõplik kontsentratsioon (pärast manustamiskõlblikuks muudetud Caspofungin Teva Generics'i lisamist 250 ml infusioonilahusele)	Vähendatud infusioonimaht lõplik kontsentratsioon (pärast manustamiskõlblikuks muudetud Caspofungin Teva Generics'i 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 manustamiskõlblikuks muutmiseks kasutada 10,5 ml.

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

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

- Määrake kindlaks tegelik küllastusannus lapse jaoks, kasutades patsiendi kehapinna 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, sõltumata patsiendi jaoks arvutatud annusest.
- Laske külmkapis hoitud Caspofungin Teva Generics'i viaalil soojeneda toatemperatuurini.
- Lisage aseptiliselt 10,5 ml süstevett.<sup>a</sup> Saadud manustamiskõlblikuks muudetud lahust võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril kuni 25°C või temperatuuril 5°±3°C.<sup>b</sup> See annab kaspofungiini lõplikuks kontsentratsiooniks viaalis 7,2 mg/ml.
- Eemaldage viaalist ravimi kogus, mis vastab arvutatud küllastusannusele (I etapp). Viige see kogus (ml)<sup>c</sup> manustamiskõlblikuks muudetud Caspofungin Teva Generics'it 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 manustamiskõlblikuks muudetud Caspofungin Teva Generics'i 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 48 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 2°C...8°C või toatemperatuuril (25°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 arvatud annusest.
2. Laske külmkapis hoitud Caspofungin Teva Generics'i viaalil soojeneda toatemperatuurini.
  3. Lisage aseptiliselt 10,5 ml süstevett.<sup>a</sup> Saadud manustamiskõlblikuks muudetud lahust võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril kuni 25°C või temperatuuril 5°±3°C.<sup>b</sup> See annab kaspofungiini lõplikuks kontsentratsiooniks viaalis 7,2 mg/ml.
  4. Eemaldage viaalist ravimi kogus, mis vastab arvatud ööpäevasele säilitusannusele (I etapp). Viige see kogus (ml)<sup>c</sup> manustamiskõlblikuks muudetud Caspofungin Teva Generics'it 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 manustamiskõlblikuks muudetud Caspofungin Teva Generics'i 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 48 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 2°C...8°C või toatemperatuuril (25°C).

**Märkused ravimi ettevalmistamisel:**

- a** Valge kuni valkjass 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** Caspofungin Teva Generics'i kogu viaali sildil märgitud annuse (70 mg) saab siis, kui viaalist tõmmatakse välja 10 ml.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

## 8. MÜÜGILOA NUMBRID

Caspofungin Teva Generics, 50 mg: 932817  
Caspofungin Teva Generics, 70 mg: 932917

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.02.2017  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.02.2022

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Veebruar 2022