

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Caspofungin Sandoz 50 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

INN. *Caspofunginum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viali kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

Valge kuni valkjast 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 itrakonasool 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 Sandozega peab alustama invasiivsete seeninfektsioonide ravis kogunud arst.

Annustamine

Täiskasvanud

Esimesel ravipäeval tuleb manustada ühekordne 70 mg algannus, edaspidi 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 „Kasutamish juhend lastel“, Mostelleri¹ valem). Kõikide näidustuste puhul tuleb esimesel päeval

¹ Mosteller RD. Simplified Calculation of Body Surface Area. N Engl J Med. 22 Oct 1987; N317(17): p.1098 (letter).

manustada ühekordne algannus 70 mg/m² (mitte ületada tegelikku annust 70 mg), millele järgneb 50 mg/m² manustamine ööpäevas (mitte ületada tegelikku annust 70 mg ööpäevas). Kui 50 mg/m² ööpäevane annus on hästi talutav, kuid ei taga piisavat kliinilist ravivastust, võib ööpäevast annust suurendada 70 mg/m²-ni (mitte ületada tegelikku ööpäevast annust 70 mg).

Kaspofungiini ohutust ja efektiivsust ei ole vastsündinutel ega alla 12 kuu vanustel imikutel kliinilistes uuringutes piisavalt uuritud. Selle vanuserühma ravimisel peab olema ettevaatlik. Piiratud andmed näitavad, et vastsündinutel ja imikutel (alla 3 kuu vanused) võib kaaluda kaspofungiini kasutamist annuses 25 mg/m² ööpäevas ning väikelastel (vanuses 3...11 kuud) annuses 50 mg/m² 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 kuni 72 tundi. 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 ja negatiivsete külvide järel võib kaaluda üleminekut suukaudsele seenevastasele ravile. 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 pärast haigusnähtude taandumist kestma vähemalt 7 päeva.

Ohutusteave 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 hästi.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel (65-aastased või vanemad) suureneb kontsentratsiooniaja kõvera alune pindala (AUC) ligikaudu 30%. Samas ei ole annuse kohandamine vajalik. 65-aastaste ja vanemate patsientide ravi kogemus on piiratud (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustuse korral puudub vajadus annuse kohandamiseks (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel (Child-Pugh' skoor 5...6) ei ole annuse kohandamine 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 mis tahes raskusastmega 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 manustatakse lastele (vanuses 12 kuud kuni 17 aastat) koos nendesamade metaboolsete ensüümide indutseerijatega (vt lõik 4.5), tuleb kaaluda kaspofungiini kasutamist annuses 70 mg/m² 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 ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Caspofungin Sandoze viaalid on saadaval ka 70 mg kaspofungiiniga.

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 ja alustada sobivat ravi. Kirjeldatud on võimalikke histamiini vahendatud kõrvaltoimeid, sh löövet, näoturset, angioödeemi, sügelust, soojatunnet või bronhospasmi, mille tõttu võib olla vajalik ravi lõpetamine ja/või sobiva ravi alustamine.

Piiratud andmed lubavad oletada, et kaspofungiin ei avalda toimet vähemlevinud pärmseentele, mis ei ole *Candida*, ja hallitusseentele, mis ei ole *Aspergillus*. Kaspofungiini efektiivsus selliste haigusttekitavate seente vastu ei ole kindlaks tehtud.

Kaspofungiini samaaegset kasutamist koos tsüklosporiiniga on uuritud tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ja täiskasvanud patsientidel. Mõnel tervel täiskasvanud vabatahtlikul, kes said kaks tsüklosporiini 3 mg/kg annust koos kaspofungiiniga, tekkis alaniintransaminaasi (ALAT) ja aspartaattransaminaasi (ASAT) aktiivsuse mööduv suurenemine (≤ 3 korda normi ülempiirist), mis taandus pärast ravi lõpetamist. Retrospektiivses uuringus, mille käigus raviti turustamise ajal 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, kelle puhul ravist oodatav kasu ületab võimalikud riskid. Kaspofungiini ja tsüklosporiini koosmanustamisel tuleb kaaluda maksaensüümide aktiivsuse täpset jälgimist.

Kerge ja keskmise raskusega maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel on AUC suurenenud ligikaudu vastavalt 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 suuremat 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 tõsiste kaasnevate seisunditega lastel ja täiskasvanud patsientidel, kes said koos kaspofungiiniga samal ajal mitmeid ravimeid, on teatatud kliiniliselt olulistest maksafunktsiooni häirete, hepatiidi ja maksapuudulikkuse juhtudest – 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. Ettevaatus on vajalik patsientidel, kellel on anamneesis allergilised nahareaktsioonid (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 see 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%. AUC suurenemine on arvatavasti tingitud kaspofungiini vähenenud sidumisest maksas. Kaspofungiin ei suurendanud tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni. Kaspofungiini ja tsüklosporiini koosmanustamisel täheldati maksaensüümide (ALAT ja ASAT) aktiivsuse mööduvat suurenemist (≤ 3 korda normi ülempiirist), mis taandus pärast ravi lõpetamist. Retrospektiivses uuringus, mille käigus raviti turuletulekujärgselt 40 patsienti kaspofungiini ja tsüklosporiiniga 1...290 päeva (mediaan 17,5 päeva), ei täheldatud tõsiseid maksa kõrvaltoimeid (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 takroliimuse plasmakontsentratsiooni ja vajaduse korral 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 koosmanustamise päeval, kui mõlema ravimiga alustati korraga tervetel täiskasvanud vabatahtlikel. Korduval manustamisel vähenes kaspofungiini minimaalne kontsentratsioon järkjärgult. Pärast kahenädalast manustamist oli rifampitsiini toime AUC-le vähene, kuid minimaalne kontsentratsioon oli 30% väiksem kui täiskasvanutel, kes said ainult kaspofungiini. Koostoime mehhanism võib olla tingitud transportvalkude esialgselt inhibeerimisest ja sellele järgnevalt 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 küllastusannuse manustamisele (vt lõik 4.2).

Kõikides ülalkirjeldatud täiskasvanutel läbi viidud ravimite koostoime uuringutes kasutati kaspofungiini ööpäevases annuses 50 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 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/m² 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. Loomkatsed on näidanud arengutoksilisust (vt lõik 5.3). Loomkatsetes on näidatud, et kaspo fungiin läbib platsentaarbarjääri.

Imetamine

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

Fertiilsus

Uuringud isaste ja emaste rottidega ei näidanud 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

Kirjeldatud on ülitundlikkusreaktsioonide (anafülaksia ja võimalikud histamiini vahendatud kõrvaltoimed) teket (vt lõik 4.4).

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

Täiskasvanud

Kliinilistes uuringutes on kaspo fungiini ühe- või mitmekordseid annuseid manustatud 1865 täiskasvanule: 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 siiratud vereloome tüvirakke (sealhulgas 39 allogeenset siirdamist). Uuringutes, kus osalesid dokumenteeritud *Candida* infektsiooniga patsiendid, põdes enamik invasiivse kandidiaasiga patsientidest ka mõnda muud tõsist haigust (nt hematoloogilised või muud pahaloomulised kasvajakud, hiljutine suurem kirurgiline operatsioon, HIV), mille tõttu nad vajasisid mitut erinevat ravimit. Aspergilloosi mittevõrdlevas uuringus oli patsientidel samuti sageli tõsine seisund (nt luuüdi või perifeersete tüvirakkude siirdamine, vereloomekasvaja, soliidtuumor, elundi siirdamine), mille tõttu neile manustati mitut erinevat ravimit.

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

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

Kõrvaltoimete loend tabelina

Kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgselt on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Organsüsteemi klass	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Vere ja lümfisüsteemi häired	hemoglobiini-sisalduse, hematokriti ja	aneemia, trombotsütopeenia, koagulopaatia, leukopeenia, eosinofiilide arvu suurenemine,	

Organsüsteemi klass	Sage ($\geq 1/100$ kuni < 1/10)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni < 1/100)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
	valgete vererakkude arvu vähenemine	trombotsüütide arvu vähenemine, trombotsüütide arvu suurenemine, lümfotsüütide arvu vähenemine, valgete vererakkude arvu suurenemine, neutrofiilide arvu vähenemine	
Ainevahetus- ja toitumishäired	hüpokaleemia	vedeliku ülekoormus, hüpomagneseemia, isutus, elektrolüütide tasakaaluhäired, hüperglükeemia, hüpokaltseemia, metaboolne atsidoos	
Psühhiaatrilised häired		ärevus, desorientatsioon, unetus	
Närvisüsteemi häired	peavalu	pearinglus, maitsehäire, paresteesia, somnolentsus, treemor, hüpesteesia	
Silma kahjustused		silmavalgete kollasus, hägune nägemine, silmalaugude turse, suurenenud pisaravool	
Südame häired		südamepekslemine, tahhükardia, arütmia, kodade virvendus, südame paispuudulikkus	
Vaskulaarsed häired	flebiit	tromboflebiit, õhetus, kuumahood, hüpertensioon, hüpotensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	düspnoe	ninakinnisus, neelu-kõri valu, tahhüpnöe, bronhospasm, kõha, paroksüsmaalne öine düspnoe, hüpoksia, rägina kopsus, vilisev hingamine	
Seedetrakti häired	iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine	kõhuvalu, ülakõhuvalu, suukuivus, düspepsia, ebamugavustunne maos, meteorism, astsiit, kõhukinnisus, düsfaagia, kõhupuhitus	
Maksa ja sapiteede häired	maksafunktsiooni näitajate suurenemine (alaniinamino-transferaas, aspartaatamino-transferaas, vere alkaalne fosfataas, konjugeeritud ja üldbilirubiin)	kolestaas, hepatomegalia, hüperbilirubineemia, ikterus, maksafunktsiooni häired, hepatotoksilisus, maksakahjustus, gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve, sügelemine, erüteem, liigne histamine	multiformne erüteem, makulaarne lööve, makulopapuloosne lööve, sügelev lööve, urtikaaria, allergiline dermatiit, generaliseerunud sügelus, erütematoosne lööve, generaliseerunud lööve, morbilliformne lööve, nahakahjustus	toksiline epidermaalne nekrolüüs ja Stevensi-Johnsoni sündroom (vt lõik 4.4)
Lihaste, luustiku ja sidekoe	liigesevalu	seljavalu, jäsesevalu, luuvalu, lihaskrampid, lihaskahjustus	

Organsüsteemi klass	Sage ($\geq 1/100$ kuni < 1/10)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni < 1/100)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
kahjustused			
Neerude ja kuseteede häired		neerupuudulikkus, äge neerupuudulikkus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	palavik, külmavärinad, infusioonikoha sügelus	valu, valu kanüüli piirkonnas, väsimus, külmatunne, kuumatunne, 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	
Uuringud	vere kaaliumisisalduse vähenemine, albumiinisalduse 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 ureasisalduse suurenemine, aktiveeritud partsiaalse tromboplastiiniaja pikenemine, vere bikarbonaatide sisalduse vähenemine, vere kloriidisisalduse suurenemine, vere kaaliumisisalduse suurenemine, vererõhu tõus, vere kusi happesisalduse vähenemine, vere leid uriinis, ebanormaalsed hingamiskahinad, süsinikdioksiidi sisalduse vähenemine, immunosupressantide sisalduse suurenemine, rahvusvahelise normaliseeritud suhte suurenemine, silindrid uriinis, leukotsüütide leid uriinis ja uriini pH-väärtuse	

Organsüsteemi klass	Sage ($\geq 1/100$ kuni < 1/10)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni < 1/100)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
		suurenemine	

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

Lapsed

Andmed 171 lapsega läbi viidud viiest kliinilisest uuringust näitavad, 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 palavik (11,7%), lööve (4,7%) ja peavalu (2,9%).

Kõrvaltoimete loend tabelina

Teatatud on järgmistest kõrvaltoimetest.

Organsüsteemi klass	Väga sage ($\geq 1/10$)	Sage ($\geq 1/100$ kuni < 1/10)
Vere ja lümfisüsteemi häired		eosinofiilide arvu suurenemine
Närvisüsteemi häired		peavalu
Südame häired		tahhükardia
Vaskulaarsed häired		õhetus, hüpotensioon
Maksa ja sapiteede häired		maksaensüümide (ASAT, ALAT) aktiivsuse suurenemine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		lööve, sügelus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	palavik	külmavärinad, valu kanüüli piirkonnas
Uuringud		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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teatatud on ööpäevas kuni 400 mg kaspo fungiini kogemata manustamisest. Neil juhtudel ei täheldatud kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete esinemist. Kaspo fungiin ei ole dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Kaspo fungiinatsetaat on poolsünteetiline lipopeptiid (ehhinokandiin), mida sünteesitakse *Glarea lozoyensis*'e fermentatsioonisaadusest. 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 imetaja rakkudes.

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* toime järgmiste *Aspergillus*'e liikide 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 samuti *in vitro* toime järgmiste *Candida* liikide 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 kliiniliste ja laboratoorsete standardite instituudi (*Clinical and Laboratory Standards Institute*, [CLSI], varem kliiniliste laboristandardite riiklik komitee [*National Committee for Clinical Laboratory Standards*, NCCLS]) meetodi M38-A2 (*Aspergillus* spp) ja meetodi M27-A3 (*Candida* spp) modifikatsiooni järgi. Antimikroobse tundlikkuse testimise Euroopa komitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) on välja töötanud pärmseente tundlikkuse testimise standardmeetodid. Kuid EUCAST ei ole määranud kaspo fungiini kliinilisi tundlikkuslävesid olulise laboritevahelise varieeruvuse tõttu kaspo fungiini MIK vahemikes. Tundlikkuslävede asemel tuleb pidada kaspo fungiini suhtes tundlikuks *Candida* isolaate, mis on tundlikud anidulafungiini ja mikafungiini suhtes. Samamoodi võib *C. parapsilosis*'e isolaate, mis on mõõdukalt tundlikud anidulafungiini ja mikafungiini suhtes, pidada mõõdukalt tundlikuks kaspo fungiini suhtes.

Resistentsuse mehhanism

Väikesel arvul patsientidel on ravi ajal kindlaks tehtud kaspo fungiini suhtes vähenenud tundlikkusega *Candida* isolaadid (teatatud on kaspo fungiini MIK väärtustest > 2 mg/l (4- kuni 30-kordne MIK väärtuste suurenemine), kasutades CLSI kinnitatud standardseid MIK määramise meetodeid). Kindlaksmääratud resistentsusmehhanism oli FKS1/FKS2 (*C. Glabrata* jaoks) geeni mutatsioon. Neid juhtusid on seostatud kehvade kliiniliste tulemustega.

Aspergillus'e *in vitro* resistentsuse kujunemine kaspo fungiini suhtes on kindlaks tehtud. Piiratud kliiniline kogemus on invasiivse aspergilloosiga patsientidel näidanud resistentsuse teket kaspo fungiini suhtes. Resistentsuse mehhanismi ei ole kindlaks tehtud. *Aspergillus*'e erinevate kliiniliste isolaatide resistentsust kaspo fungiini suhtes esineb harva. Täheldatud on *Candida* resistentsust kaspo fungiini suhtes, kuid esinemissagedus võib liigiti või piirkonniti erineda.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Invasiivne kandidiaas täiskasvanud patsientidel

239 invasiivse kandidiaasiga patsienti randomiseeriti esialgsesse uuringusse, mis võrdles kaspo fungiini ja amfoteritsiin B-d. 24 patsiendil oli neutropeenia. 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 50 mg kaspo fungiini üks kord ööpäevas, amfoteritsiin B-d manustati neutropeeniata patsientidele 0,6...0,7 mg/kg ööpäevas ning neutropeeniaga patsientidele 0,7..1,0 mg/kg ööpäevas. Veenisisene ravi kestis keskmiselt 11,9 päeva, vahemikus 1...28 päeva. Efektiivseks loeti ravi, mille käigus lahenesid kliinilised sümptomid ning mikrobioloogiliselt ei olnud *Candida*

infektsioon sedastatav. Esmasesse efektiivsuse analüüsi (MITT analüüs) kaasati veenisisesse ravi lõpetamise järel 224 patsienti. Invasiivse kandidiaasi ravi efektiivsus oli kaspofungiini (73% [80/109]) ja amfoteritsiin B (62% [71/115]) rühmas võrreldav [erinevus 12,7% (95,6%, CI -0,7; 26,0)]. Esmase efektiivsuse analüüs (MITT analüüs) näitas, et kandideemiaga patsientidel oli veenisisesse ravi järel efektiivsus kaspofungiini (72% [66/92]) ja amfoteritsiin B (63% [59/94]) rühmas samuti võrreldav [erinevus 10,0% (95,0%, CI -4,5; 24,5)]. Andmed vereringevälise 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 annuse või rohkem kaspofungiini. Soodne üldise ravivastuse sagedus kaspofungiini ravi lõppedes oli kahes ravirühmas sarnane: 72% (73/102) ja 78% (74/95) vastavalt 50 mg ja 150 mg kaspofungiini 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 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). Enamikul patsientidel oli kaasuvaid haigusi (pahaloomulised vereloomekasvajad [n = 24], nad olid läbinud allogeense luuüdi siirdamise või tüvirakkude siirdamise [n = 18], elundi siirdamise [n = 8], neil oli soliidtuumor [n = 3] või teised haigused [n = 10]). Invasiivse aspergilloosi diagnoosimiseks ja ravi efektiivsuse hindamiseks kasutati rangeid definitsioone (kohandatud mükooside uurimiserühma kriteeriumide järgi, efektiivne ravi tähendas nii röntgeniülesvõtte leiu kui ka haigusnähtude kliiniliselt olulist paranemist). Ravi kestis keskmiselt 33,7 päeva, vahemikus 1...162 päeva. Sõltumatu eksperdirühma 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 refraktoorsed eelnevate ravimite suhtes või ei talunud neid, oli vastavalt 36% (19/53) ja 70% (7/10). Viiel patsiendil, kes kaasati 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 refraktoorseste patsientide omaga (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 neutropeeniaga täiskasvanud patsientidel

1111 püsiva palaviku ja neutropeeniaga patsienti osales kliinilises uuringus ja neid raviti üks kord ööpäevas 50 mg kaspofungiiniga, mis järgnes 70 mg küllastusannusele, või siis liposoomivormis amfoteritsiin B-ga 3,0 mg/kg ööpäevas. Valitud patsiendid olid saanud kemoterapiat pahaloomulise kasvaja vastu või neile oli siiratud vereloome tüvirakke ning neil oli neutropeenia (< 500 raku/mm³ 96 tundi) ja palavik (> 38,0 °C), mis ei muutunud ≥ 96 tundi saadud parenteraalse antibakteriaalse ravi tulemusena. Pärast neutropeenia taandumist pidi patsiente ravitama kuni 72 tundi, kõige kauem 28 päeva. Dokumenteeritud seeninfektsiooniga patsiente võidi ravida kauem. Kui ravimit taluti hästi, kuid patsiendi palavik püsis ja kliiniline seisund pärast viiepäevast ravi halvenes, siis võidi uuringuravimi annust suurendada kaspofungiini annuseni kuni 70 mg ööpäevas (13,3% ravitud patsientidest) või liposoomivormis amfoteritsiin B annuseni kuni 5,0 mg/kg ööpäevas (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 liposoomivormis amfoteritsiin B (33,7%) [erinevus 0,2% (95,2% CI -5,6; 6,0)]. Efektiivne ravi pidi vastama viiele kriteeriumile:

- (1) iga algse seeninfektsiooni edukas ravi (kaspofungiin 51,9% [14/27], liposoomivormis amfoteritsiin B 25,9% [7/27]);
- (2) seeninfektsiooni taastekke puudumine uuringuravimi manustamise ajal või 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist (kaspofungiin 94,8% [527/556], liposoomivormis amfoteritsiin B 95,5% [515/539]);
- (3) elumus 7 päeva pärast uuringuravi lõpetamist (kaspofungiin 92,6% [515/556], liposoomivormis amfoteritsiin B 89,2% [481/539]);
- (4) ei ole uuringuravimi manustamise katkestamist ravimist põhjustatud toksilisuse või efektiivsuse puudumise tõttu (kaspofungiin 89,7% [499/556], liposoomivormis amfoteritsiin B 85,5% [461/539]) ja
- (5) palaviku alanemine neutropeenia ajal (kaspofungiin 41,2% [229/556], liposoomivormis amfoteritsiin B 41,4% [223/539]).

Kaspofungiini ja liposoomivormis 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 taastekkis infektsioon järgmiste aegajalt esinevate pärm- ja hallitusseente tõttu: *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 hindamiskriteeriumid olid sarnased vastavate uuringukriteeriumidega täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.1).

Esimene uuring 82 patsiendi osalusega vanuses 2 kuni 17 aastat oli randomiseeritud topeltpime uuring, mis võrdles kaspofungiini (50 mg/m² i.v. üks kord ööpäevas pärast 70 mg/m² 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/m² i.v. üks kord ööpäevas pärast 70 mg/m² algannuse manustamist esimesel päeval (mitte ületada 70 mg ööpäevas), nendest kaasati MITT analüüsi 48 patsienti. 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.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Kaspofungiin seondub ulatuslikult albumiiniga. Tervetel vabatahtlikel oli vaba kaspofungiini sisaldus plasmas 3,5% ning invasiivse kandidiaasiga patsientidel 7,6%. Jaotumisel on tähtis osa kaspofungiini farmakokineetikas ja see on nii alfa- kui ka 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 eritumine jaotumistasakaalu puudumisel ja kaspofungiini jaotusruumala tõelist väärtust on hetkel võimatu kindlaks määrata.

Biotransformatsioon

Kaspofungiini lõhustub iseenesest avatud struktuuriga ühendiks. Edasine metabolism hõlmab peptiidhüdrolüüsi ja N-atsüülimist. Kaks vahesaadust, 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 kaspofungiini ei ole tsütokroom P450 ensüümide 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 ega 3A4 inhibiitor. Kliinilistes uuringutes ei indutseerinud ega inhibeerinud kaspofungiini teiste ravimite CYP3A4 metabolismi. Kaspofungiini ei ole P-glükoproteiini substraat ja on vähetähtis substraat tsütokroom P450 ensüümidele.

Eritumine

Kaspofungiini eritumine plasmast on aeglane, kliirensiga 10...12 ml/min. Kaspofungiini plasmakontsentratsioon väheneb polüfaasilisel viisil pärast ühekordseid ühetunniseid intravenoosseid infusioone. Lühike alfa-faas leiab aset vahetult pärast infusiooni, sellele järgneb beeta-faas poolväärtusajaga 9...11 tundi. Toimub ka täiendav gamma-faas poolväärtusajaga 45 tundi. Plasmakliirensit mõjutav põhimehanism 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).

Kaspofungiini on mõeldukas 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 mõeldukas ega vajanud annuse kohandamist. Keskmise raskusega maksakahjustuse korral või suurema kehakaaluga täiskasvanud patsientidel võib osutada vajalikuks annuse kohandamine (vt allpool).

Kehakaal

Kandidiaasiga täiskasvanud patsientidel tehtud populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et kehakaal mõjutab kaspofungiini farmakokineetikat. Suurema kehakaalu puhul täheldati väiksemat plasmakontsentratsiooni. 80 kg kaaluval täiskasvanud patsiendil on ravimi arvutuslik keskmine plasmakontsentratsioon ligikaudu 23% väiksem kui 60 kg kaaluval täiskasvanud patsiendil (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Kerge ja keskmise raskusega maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel on AUC suurenenud vastavalt ligikaudu 20 ja 75%. Puudub ravimi kliinilise kasutamise kogemus raske maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel ja ükskõik millise raskusastme maksakahjustusega lastel. 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 (kreatiini kliirens 50...80 ml/min) ja kontrollisikutel. Mõelduka raskusega (kreatiini kliirens 31...49 ml/min), kaugelearenenud (kreatiini kliirens 5...30 ml/min) ja lõppstaadiumi (kreatiini kliirens < 10 ml/min ja vajadus dialüüsi järele) neerukahjustuse korral oli kaspofungiini plasmakontsentratsioon pärast ühekordse annuse manustamist mõeldukalt suurenenud (vahemik AUC puhul: 30...49%). Samas ei täheldatud invasiivse kandidiaasi, söögitoru

kandidiaasi või invasiivse aspergilloosiga täiskasvanud patsientidel, kes said korduvaid 50 mg kaspofungiini ööpäevaseid annuseid, kerge või kaugelearenenud neerukahjustuse olulist mõju kaspofungiini kontsentratsioonidele. Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Kaspofungiin ei ole dialüüsitav, seetõttu ei ole pärast hemodialüüsi vaja lisaannust manustada.

Sugu

Kaspofungiini plasmakontsentratsioon oli naistel keskmiselt 17...38% suurem kui meestel.

Eakad

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

Rass

Farmakokineetiliste andmete põhjal puuduvad kliiniliselt olulised erinevused kaspofungiini farmakokineetika osas europlise, negriidse, latiino ja aasia rassi vahel.

Lapsed

Noorukitel (vanuses 12 kuni 17 aastat), kes said kaspofungiini annuses 50 mg/m² ööpäevas (maksimaalselt 70 mg ööpäevas), oli kaspofungiini plasma AUC_{0-24hr} üldiselt võrreldav 50 mg kaspofungiini ööpäevas saanud täiskasvanute omaga. Kõik noorukid said annuseid > 50 mg ööpäevas ja tegelikult said kuus patsienti kaheksast maksimaalse annuse 70 mg ööpäevas. Nendel noorukitel vähenes kaspofungiini plasmakontsentratsioon samamoodi nagu täiskasvanutel, kes said 70 mg ravimit ööpäevas, mis on noorukitele kõige sagedamini manustatav annus.

Lastel (vanuses 2 kuni 11 aastat), kes said kaspofungiini annuses 50 mg/m² ööpäevas (maksimaalselt 70 mg ööpäevas), oli kaspofungiini plasma AUC_{0-24hr} korduvate annuste manustamise järel võrreldav 50 mg ööpäevas kaspofungiini saanud täiskasvanute omaga.

Imikutel ja väikelastel (vanuses 12 kuni 23 kuud), kes said kaspofungiini annuses 50 mg/m² ööpäevas (maksimaalselt 70 mg ööpäevas), oli kaspofungiini plasma AUC_{0-24hr} korduvate annuste manustamise järel võrreldav 50 mg ööpäevas kaspofungiini saanud täiskasvanute omaga ja 50 mg/m² ööpäevas saanud suuremate laste omaga (vanuses 2 kuni 11 aastat).

Üldiselt on 3 kuni 10 kuu vanuste patsientide farmakokineetilised, efektiivsuse ja ohutuse andmed piiratud. Ühelt 10 kuu vanuselt lapselt, kellele manustati 50 mg/m² ööpäevas, saadud farmakokineetilised andmed näitasid AUC_{0-24hr} väärtusi samas vahemikus nagu suurematel lastel ja täiskasvanutel vastavalt 50 mg/m² ja 50 mg annuse kasutamisel, samal ajal kui ühel 50 mg/m² ööpäevas saanud 6 kuu vanusel lapsel oli AUC_{0-24hr} mõnevõrra suurem.

Vastsündinutel ja imikutel (< 3 kuud), kes said kaspofungiini annuses 25 mg/m² ööpäevas (vastav keskmine ööpäevane annus 2,1 mg/kg), olid kaspofungiini maksimaalne kontsentratsioon (C_{1hr}) ja minimaalne kontsentratsioon (C_{24hr}) korduvate annuste manustamise järel võrreldavad 50 mg ööpäevas kaspofungiini saanud täiskasvanutel täheldatuga. Esimesel päeval oli C_{1hr} nendel vastusündinutel ja imikutel täiskasvanutega võrreldav ja C_{24hr} mõõdukalt suurenenud (36%). Kuid varieeruvust täheldati nii C_{1hr} (4. päeva geomeetriline keskmine 11,73 µg/ml, vahemik 2,63...22,05 µg/ml) kui ka C_{24hr} (4. päeva geomeetriline keskmine 3,55 µg/ml, vahemik 0,13...7,17 µg/ml) osas. Selles uuringus ei tehtud AUC_{0-24hr} mõõtmisi plasmaproovide vähesuse tõttu. Tuleb märkida, et kaspofungiini efektiivsust ja ohutust ei ole piisavalt uuritud prospektiivsetes kliinilistes uuringutes vastusündinutel ja alla 3 kuu vanustel lastel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringutes rottide ja ahvidega, mille käigus kasutati veenisiseid annuseid kuni 7...8 mg/kg, on ilmnenud süstekoha reaktsioone nii rottidel kui ka ahvidel, histamiini vabanemise nähtusid rottidel ja maksa kõrvaltoimeid ahvidel. Rottide arengutoksilisuse uuringutest ilmnes, et

kaspofungiin põhjustas loote kehamassi 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 kaelaribide 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 rottide 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 3,9% (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud kontsentraat

Kasutada kohe. Infusioonilahuse kontsentraadi keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tundi temperatuuril kuni 25 °C, kui manustamiskõlblikuks muutmiseks on kasutatud süstevett.

Patsiendile manustamiseks ettevalmistatud lahjendatud infusioonilahus

Kasutada kohe. Keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tundi temperatuuril kuni 25 °C või 48 tundi, kui veeniinfusiooni kotti (pudelit) hoitakse külmkapis (2 °C...8 °C) ning seda on lahjendatud 9 mg/ml (0,9%), 4,5 mg/ml (0,45%) või 2,25 mg/ml (0,225%) naatriumkloriidi infusioonilahuse või Ringeri laktaadi lahusega.

Caspofungin Sandoz ei sisalda säilitusaineid. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...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...8 °C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml I tüüpi klaasist viaal halli bromobutüülkummist korgi ja eemaldatava plastist kattega. Pakendis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Caspofungin Sandoze manustamiskõlblikuks muutmine

MITTE KASUTADA GLÜKOOSI SISALDAVAID LAHUSTEID, sest Caspofungin Sandoz ei ole glükoosi sisaldavates lahustites stabiilne. Caspofungin Sandoz EI TOHI SEGADA EGA INFUNDEERIDA KOOS TEISTE RAVIMITEGA, sest puuduvad andmed Caspofungin Sandoze sobivuse kohta teiste veenisiseselt manustatavate ainete, lisaainete või ravimpreparaatidega. Infusioonilahust tuleb visuaalselt kontrollida tahkete osakeste olemasolu või värvuse muutuse suhtes. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

KASUTAMISJUHEND TÄISKASVANUD PATSIENTIDE JAOKS

I etapp - Konventsionaalse viaali sisu manustamiskõlblikuks muutmine

Pulbri manustamiskõlblikuks muutmiseks laske viaalil soojeneda toatemperatuurini ja lisage aseptilistes tingimustes 10,5 ml süstevett. Manustamiskõlblikuks muudetud viaali kontsentratsioon on 5,2 mg/ml.

Valge kuni valkjaskompaktne lüofiliseeritud pulber lahustub täielikult. Segage ettevaatlikult, kuni moodustub selge lahus. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb visuaalselt kontrollida tahkete osakeste olemasolu või värvuse muutuse suhtes. Seda manustamiskõlblikuks muudetud lahust võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril kuni 25 °C.

Etapp 2 - Manustamiskõlblikuks muudetud Caspofungin Sandoze lisamine patsiendi infusioonilahusele

Lõpliku infusioonilahuse saamiseks sobivad lahustid on naatriumkloriidi süstelahus või Ringeri laktaadilahus.

Infusioonilahuse valmistamine peab toimuma aseptilistes tingimustes, lisades sobiva koguse manustamiskõlblikuks muudetud kontsentraati (vt alltoodud tabel) 250 ml infusioonikotti või -pudelisse.

Vajaduse korral võib 50 mg või 35 mg ööpäevaste annuste puhul vähendada infusioonimahtu 100 ml-ni.

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

INFUSIOONILAHUSE VALMISTAMINE TÄISKASVANUTE JAOKS

ANNUS*	Manustamiskõlblikuks muudetud Caspofungin Sandoze maht infusioonikotti või -pudelisse viimiseks	Standardlahuse lõplik kontsentratsioon (manustamiskõlblikuks muudetud Caspofungin Sandoz lisatud 250 ml-le)	Vähendatud infusioonimahu lõplik kontsentratsioon (manustamiskõlblikuks muudetud Caspofungin Sandoz lisatud 100 ml-le)
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	
50 mg vähendatud mahuga	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 mahuga	7 ml		0,34 mg/ml

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

KASUTAMISJUHEND LASTE JAOKS

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/m² infusioonilahuse valmistamine lastele vanuses > 3 kuud (kasutades 50 mg viaali)

1. 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 hoolimata patsiendi jaoks arvutatud annusest.
2. Laske külmkapis hoitud Caspofungin Sandoze viaalil soojeneda toatemperatuurini.
3. Lisage aseptilistes tingimustes 10,5 ml süstevett.^a Saadud manustamiskõlblikuks muudetud lahust võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril kuni 25 °C.^b See annab Caspofungin Sandoze lõplikuks kontsentratsiooniks viaalis 5,2 mg/ml.
4. Eemaldage viaalist ravimi kogus, mis vastab arvutatud küllastusannusele (I etapp). Viige see kogus (ml)^c manustamiskõlblikuks muudetud Caspofungin Sandozt aseptilistes tingimustes üle veeniinfusiooni kotti (või pudelisse), mis sisaldab 250 ml 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidi infusioonilahust või Ringeri laktaadi infusioonilahust. Teise võimalusena võib manustamiskõlblikuks muudetud Caspofungin Sandoze koguse (ml) ^c lisada vähendatud kogusele 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidi infusioonilahusele või Ringeri laktaadi infusioonilahusele, mitte ületades lõplikku kontsentratsiooni 0,5 mg/ml. Saadud infusioonilahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril kuni 25°C, või 48 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 2°C...8°C.

50 mg/m² infusioonilahuse valmistamine lastele vanuses > 3 kuud (kasutades 50 mg viaali)

1. 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 hoolimata patsiendi jaoks arvutatud annusest.
2. Laske külmkapis hoitud Caspofungin Sandoze viaalil soojeneda toatemperatuurini.
3. Lisage aseptilistes tingimustes 10,5 ml süstevett.^a Saadud manustamiskõlblikuks muudetud lahust võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril kuni 25 °C. ^b See annab Caspofungin Sandoze lõplikuks kontsentratsiooniks viaalis 5,2 mg/ml.
4. Eemaldage viaalist ravimikogus, mis vastab arvutatud ööpäevasele säilitusannusele (I etapp). Viige see kogus (ml)^c manustamiskõlblikuks muudetud Caspofungin Sandozt aseptilistes tingimustes üle veeniinfusiooni kotti (või pudelisse), mis sisaldab 250 ml 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidi infusioonilahust või Ringeri laktaadi infusioonilahust. Teise võimalusena võib manustamiskõlblikuks muudetud Caspofungin Sandoze koguse (ml) ^c lisada vähendatud kogusele 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidi infusioonilahusele või Ringeri laktaadi infusioonilahusele, mitte ületades lõplikku kontsentratsiooni 0,5 mg/ml. Saadud infusioonilahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril kuni 25°C, või 48 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 2°C...8°C.

Valmistamise märkused

- a. Valge kuni valkjas kompaktnel üofiliseeritud pulber lahustub täielikult. Segage ettevaatlikult, kuni moodustub selge lahus.
- b. Kontrollige lahust manustamiskõlblikuks muutmise ajal ja enne manustamist visuaalselt sademe esinemise või värvuse muutuse suhtes. Mitte kasutada lahust, mis on hägune või milles on näha sadet.

c. Caspofungin Sandoze kogu viaali sildil märgitud annuse (50 mg) saab siis, kui viaalist eemaldada 10 ml.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

972218

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.10.2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.03.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Märts 2021