

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CANCIDAS 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

CANCIDAS 70 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

CANCIDAS 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Üks viaal sisaldab 50 mg kaspofungiini (atsetaadina).

CANCIDAS 70 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Üks viaal sisaldab 70 mg kaspofungiini (atsetaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Enne lahustamist on pulber valge või valkjas kompaktne 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 ja neutroopeeniaga täiskasvanutel või lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi kaspofungiiniga peab alustama invasiivsete seeninfektsioonide ravis kogenud arst.

Annustamine

Täiskasvanud

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

Lapsed (vanuses 12 kuud kuni 17 aastat)

Lastel (vanuses 12 kuud kuni 17 aastat) tuleb annus määrata patsiendi kehapinna suuruse järgi (vt Kasutusjuhend lastel, Mostelleri¹ valem). Kõikide näidustuste puhul tuleb esimesel päeval manustada ühekordne algannus 70 mg/m² (mitte ületada tegelikku annust 70 mg), millele järgneb 50 mg/m² manustamine päevas (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).

¹ 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 vastsündinutel ja alla 12 kuu vanustel imikutel. Selle vanuserühma ravimisel peab olema ettevaatlik. Piiratud andmed näitavad, et vastsündinutel ja imikutel (alla 3 kuu vanused) võib kaaluda kaspo fungiini 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 kestvus peab põhinema patsiendi kliinilisel vastusel. Pärast neutropeenias lahendamist (absoluutne neutrofiilide arv (*Absolute neutrophil count*, ANC) ≥ 500) peab ravi kestma 72 tunnini. Seeninfektsiooniga patsiente tuleb ravida vähemalt 14 päeva ja ravi peab kestma seni, kuni nii neutropeenias kui ka kliinilised sümptomid on paranenud.

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

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

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

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel (üle 65 eluaasta) suureneb kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC) ligikaudu 30%. Samas ei ole annuse korrigeerimine vajalik. 65-aastaste ja vanemate patsientide ravi kogemus on piiratud (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Puudub vajadus annuse korrigeerimise järele neerufunktsiooni põhjal (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel (Child-Pugh skoor 5...6) ei ole annuse korrigeerimine vajalik. Keskmise raskusega maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel (Child-Pugh skoor 7...9) soovitatakse farmakokineetiliste andmete põhjal kasutada 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 70 mg-ni, 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/m² ööpäevas (mitte ületada tegelikku ööpäevast annust 70 mg).

Manustamisviis

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

Saadaval on 70 mg ja 50 mg viaalid.

Kaspo fungiini manustatakse ühe infusioonina ööpäevas.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

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

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

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

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

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

Kasutamine neeruasendusravi ajal

Patsientidel, kes saavad kaspofungiini pideva neeruasendusravi ajal, võib polüakrüülnitriilist membraanide kasutamine (nt hemofiltratsiooni või hemodiafiltratsiooni ajal) põhjustada ravimi adsorptsiooni, potentsiaalselt vähendades kaspofungiini efektiivsust. Annuse suurendamine ei pruugi seda toimet ära hoida. Soovitav on kasutada kas alternatiivset ekstrakorporaalset membraani või mõnda muud seenevastast ravimit. Ravi ebaõnnestumise risk võib viia infektsiooni ägenemise ja surmani.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

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

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

Rifampitsiin põhjustas kaspofungiini AUC 60% ja minimaalse kontsentratsiooni 170% suurenemist esimesel päeval, kui alustati nende ravimite koosmanustamist tervetel täiskasvanud vabatahtlikel. Kaspofungiini minimaalne kontsentratsioon langes järkjärgult korduval manustamisel. Pärast kahepäevast 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 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 ei ole andmeid või need on piiratud. Kaspo fungiini ei tohi raseduse ajal kasutada, kui see ei ole hädavajalik. Loomadega teostatud uuringutes on ilmnenud arengutoksilisust (vt lõik 5.3). Loomkatsetest on ilmnenud, 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 rinnaga toita.

Fertiilsus

Isaste ja emaste rottidega teostatud uuringud 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 võimalike histamiini vahendatud kõrvaltoimete) teket (vt lõik 4.4).

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

Täiskasvanud patsiendid

Kliinilistes uuringutes on kaspo fungiini üksik- ja mitmekordseid annuseid manustatud 1865 täiskasvanud inimesele: uuringutes on osalenud 564 palavikus neutropeeniaga patsienti (empiirilise ravi uuring), 382 invasiivse kandidiaasiga, 228 invasiivse aspergilloosiga, 297 lokaalse *Candida* infektsiooniga patsienti ja 394 isikut osalesid I faasi uuringutes. Empiirilise ravi uuringus said patsiendid kemoteeraapiat pahaloolumulise kasvaja vastu või neile oli siirdatud vereloome tüvirakke (kaasaarvatud 39 allogeenset siirdamist). Uuringutes, kus osalesid dokumenteeritud *Candida* infektsiooniga patsiendid, põdes enamik invasiivse kandidiaasi patsientidest ka mõnda muud haigust (nt hematoloogilised või muud pahaloolumulised kasvajakasvud, hiljuti suurem kirurgiline operatsioon, HIV), mille tõttu nad vajasisid mitmeid erinevaid ravimeid. Aspergilloosi mittevõrdlevas uuringus oli patsientidel samuti sageli raske seisund (nt luuüdi või perifeersete tüvirakkude transplantatsioon, vereloomekasvaja, soliidtuumor, organtransplantatsioon), mille tõttu neile manustati mitmeid erinevaid ravimeid.

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

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsel kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

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

<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	hemoglobiini taseme langus, hematokriti langus, valgete vereliblede arvu vähenemine	aneemia, trombotsütopeenia, koagulopaatia, leukopeenia, eosinofiilide arvu vähenemine, trombotsüütide arvu vähenemine, trombotsüütide arvu suurenemine, lümfotsüütide arvu vähenemine, valgete vereliblede arvu suurenemine, neutrofiilide arvu vähenemine	
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	hüpokaleemia	vedeliku ülekoormus, hüpomagneseemia, isutus, elektrolüütide tasakaalu häired, hüperglükeemia, hüpokaltseemia, metaboolne atsidoos	
<i>Psühhiaatrilised häired</i>		ärevus, desorienteeritus, unetus	
<i>Närvisüsteemi häired</i>	peavalu	pearinglus, düsgeusia, paresteesia, somnolentsus, treemor, hüpoesteesia	
<i>Silma kahjustused</i>		silmade ikterus, hägune nägemine, silmalau turse, suurenenud pisaravool	
<i>Südame häired</i>		palpitatsioonid, tahhükardia, arütmia, kodade fibrillatsioon, südame paispuudulikkus	
<i>Vaskulaarsed häired</i>	flebiit	tromboflebiit, õhetus, kuumahood, hüpertensioon, hüpotensioon	
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	düspnoe	ninakinnisus, neelu-kõri valu, tahhüpnöe, bronhospasm, köha, paroksüsmaalne öine düspnoe, hüpoksia, räginald kopsus, vilisev hingamine	
<i>Seedetrakti häired</i>	iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine	kõhuvalu, ülakõhuvalu, suukuivus, düspepsia, ebamugavustunne maos, kõhupuhitus, astsiit, kõhukinnisus, düsfagia, meteorism	
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	maksafunktsiooni näitajate tõus (alaniinaminotransferaas, aspartaataminotransferaas, vere alkaalne fosfataas, konjugeeritud bilirubiin, üldbilirubiin)	kolestaas, hepatomegalia, hüperbilirubineemia, ikterus, maksafunktsiooni kõrvalekalded, hepatotoksilisus, maksakahjustus, gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	lööve, kihelus, erüteem, liighigistamine	multiformne erüteem, makuloosne lööve, makulopapuloosne lööve, kihelev lööve, urtikaaria, allergiline dermatiit, generaliseerunud kihelus, erütematoosne lööve, generaliseerunud lööve, morbilliformne lööve, nahakahjustus	toksiline epidermise nekrolüüs ja Stevensi-Johnsoni sündroom (vt lõik 4.4)

<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	liigesevalu	seljavalu, jäsemevalu, luuvalu, lihasnõrkus, lihasvalu	
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		neerupuudulikkus, äge neerupuudulikkus	
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	pürekсія, külmavärinad, kihelus infusioonikohas	valu, valu kateetri piirkonnas, väsimus, külmatus, kuumatus, infusioonikoha punetus, infusioonikoha induratsioon, infusioonikoha valu, infusioonikoha turse, veenipõletik süstekohas, perifeersed tursed, valulikkus, ebamugavustunne rindkeres, rindkerevalu, näo turse, kehatemperatuuri muutuse tunne, induratsioon, ekstravasatsioon infusioonikohas, infusioonikoha ärritus, veenipõletik infusioonikohas, lööve infusioonikohas, nõgestõbi infusioonikohas, süstekoha punetus, süstekoha turse, süstekoha valu, süstekoha paistetus, halb enesetunne, tursed	
<i>Uuringud</i>	vere kaaliumisisalduse vähenemine, albumiini sisalduse langus veres	vere kreatiniinisalduse suurenemine, erütrotsüütide leid uriinis, üldvalgu langus, valgusisaldus uriinis, protrombiiniaja pikenemine, protrombiiniaja lühenemine, vere naatriumisalduse langus, vere naatriumisalduse tõus, vere kaltsiumisisalduse langus, vere kaltsiumisisalduse tõus, vere kloriidisisalduse langus, vere glükoosisalduse tõus, vere magneesiumisisalduse langus, vere fosforisisalduse langus, vere fosforisisalduse tõus, vere ureasisalduse tõus, aktiveeritud partsiaalse tromboplastiiniaja pikenemine, vere bikarbonaatide sisalduse langus, vere kloriidisisalduse tõus, vere kaaliumisisalduse tõus, vererõhu tõus, vere kusi happesisalduse langus, vere leid uriinis, ebanormaalsed hingamiskahinad, süsinikdioksiidi sisalduse vähenemine, immunosuppressantide sisalduse suurenemine, rahvusvahelise normaliseeritud suhte	

		suurenemine, silindrid uriinis, leukotsüütide leid uriinis ja uriini pH-taseme tõus	
--	--	---	--

Kaspo fungiini on uuritud ka annuses 150 mg ööpäevas (kuni 51 päeva vältel) 100 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 fungiinravi katkestamiseni viinud ravimiga seotud kõrvaltoime, oli võrreldav kahes ravirühmas.

Lapsed

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kirjeldata järgimisi kõrvaltoimeid:

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 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, kihelus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	palavik	külmavärinad, valu kateetri 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 riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ööpäevas on liigselt manustatud kuni 400 mg kaspo fungiini. Neil puhkudel ei ole täheldatud kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete esinemist. Kaspo fungiin ei ole hemodialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

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

Farmakodünaamilised toimed

Kaspo fungiinil on *in vitro* aktiivsus *Aspergillus spp* (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52] ja *Aspergillus candidus* [N = 3]) vastu. Kaspo fungiinil on ka *in vitro* aktiivsus *Candida spp* vastu (*Candida albicans* [N = 1032], *Candida dubliniensis* [N = 100], *Candida glabrata* [N = 151], *Candida guilliermondii* [N = 67], *Candida kefyr* [N = 62], *Candida krusei* [N = 147], *Candida lipolytica* [N = 20], *Candida lusitanae* [N = 80], *Candida parapsilosis* [N = 215], *Candida rugosa* [N = 1]) ja *Candida tropicalis* [N = 258]), sealhulgas isolaadid multiresistentsuse transportmutatsioonidega ning omandatud või sisemise resistentsusega flukonasooli, amfoteritsiin B ja 5-flutsütosiini suhtes. Tundlikkustestid viidi läbi vastavalt Kliiniliste ja Laboratoorsete Standardite Instituudi (*Clinical and Laboratory Standards Institute* [CLSI], varem nimetatud Kliiniliste Laboristandardite Riiklik Komitee [*National Committee for Clinical Laboratory Standards*, NCCLS]) meetodi M38-A2 (*Aspergillus sp*) ja meetodi M27-A3 (*Candida sp*) modifikatsioonile.

Euroopa Antimikroobse Tundlikkuse Hindamise Komitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) on välja töötanud pärmseente tundlikkuse testimise standardiseeritud meetodid. Tulenevalt laboritevahelistest märkimisväärtustest erinevustest kaspo fungiini MIC väärtustest ei ole kaspo fungiinile veel määratud EUCAST murdepunkte. Murdepunktide kasutamise asemel tuleb *Candida* isolaadid, mis on tundlikud nii anidulafungiini kui ka mikafungiini suhtes, lugeda tundlikuks ka kaspo fungiini suhtes. Samamoodi saab *C. parapsilosis* isolaadid, millel on mõõdukas tundlikkus anidulafungiini ja mikafungiini suhtes, lugeda mõõdukalt tundlikuks kaspo fungiini suhtes.

Resistentsuse mehhanism

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

Aspergilluse in vitro resistentsuse kujunemine kaspo fungiini suhtes on kindlaks tehtud. Piiratud kliiniline kogemus on näidanud resistentsuse teket kaspo fungiinile invasiivse aspergilloosiga patsientidel. Resistentsuse mehhanismi ei ole kindlaks tehtud. *Aspergilluse* erinevate kliiniliste tüvede resistentsuse esinemissagedus kaspo fungiini suhtes on harv. *Candida* puhul on resistentsust kaspo fungiini suhtes täheldatud, kuid selle esinemissagedus võib piirkondlikult ja liigiti olla erinev.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Invasiivne kandidiaas täiskasvanud patsientidel. 239 invasiivse kandidiaasi patsienti randomiseeriti esialgsesse uuringusse, mis võrdles kaspo fungiini ja amfoteritsiin B-d. 24 patsienti olid neutropeenilised. Kõige sagedasemad diagnoosid olid vereringe infektsioonid (kandideemia) (77%, n = 186) ning *Candida* peritoniit (8%, n = 19); uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel esines *Candida* endokardiit, osteomüeliit või meningiit. Pärast 70 mg algannust manustati kaspo fungiini 50 mg üks

kord ööpäevas, amfoteritsiin B-d manustati neutropeeniata patsientidele 0,6...0,7 mg/kg/ööpäevas ning neutropeeniaga patsientidele 0,7...1,0 mg/kg/ööpäevas. Veenisisene ravi kestis keskmiselt 11,9 päeva, vahemikus 1...28 päeva. Efektiivseks loeti ravi, kus lahenesid kliinilised sümptomid ning mikrobioloogiliselt ei olnud *Candida* infektsioon sedastatav. Esmasesse efektiivsuse analüüsi (MITT analüüs) lülitati veenisisese ravi lõpetamise järgselt 224 patsienti. Invasiivse kandidiaasi ravi efektiivsus oli kaspofungiini (73% [80/109]) ja amfoteritsiin B (62% [71/115]) grupis võrreldav [erinevus 12,7% (95,6%, CI -0,7; 26,0)]. Esmane efektiivsuse analüüs (MITT analüüs) näitas, et kandidateemiaga patsientidel veenisisese ravi järgselt oli efektiivsus kaspofungiini (72% [66/92]) ja amfoteritsiin B (63% [59/94]) grupis samuti võrreldav [erinevus 10,0% (95,0%, CI -4,5; 24,5)]. Andmed vereringe väliste infektsioonide kohta on piiratud. Neutropeenilistel patsientidel oli kaspofungiin efektiivne 7/14 juhul (50%) ja amfoteritsiin B 4/10 juhul (40%). Neid väheseid andmeid toetavad empiirilise ravi uuringu tulemused.

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

Invasiivne aspergilloos täiskasvanud patsientidel. 69 invasiivse aspergilloosiga täiskasvanud patsienti (vanuses 18...80 aastat) osales avatud mittevõrdlevas uuringus, mille eesmärk oli hinnata kaspofungiini ohutust, talutavust ja efektiivsust. Patsiendid pidid olema kas refraktoorsed teiste standardsete seenevastaste ravimite suhtes (haiguse progresseerumine või mitte paranemine teiste seenevastaste ravimite toimetel, mida manustati vähemalt 7 päeva jooksul) (84% uuringusse kaasatud patsientidest) või ei talunud neid (16% uuringusse kaasatud patsientidest). Enamikel patsientidel oli kaasuvaid haigusi (pahaloomulised vereloomekasvajad [n = 24], allogeenne luuüdi siirdamine või tüvirakkude siirdamine [n = 18], organtransplantatsioon [n = 8], soliidtuumor [n = 3] või teised haigused [n = 10]). Invasiivse aspergilloosi diagnoosimiseks ja ravi efektiivsuse hindamiseks kasutati rangeid definitsioone (kohandatud mükooside uurimisgrupi (*Mycoses Study Group*) kriteeriumide järgi, efektiivne ravi tähendas nii röntgenülesvõtte leiu kui ka haigusnähtude kliiniliselt olulist paranemist). Keskmine ravi kestus oli 33,7 päeva (vahemikus 1...162 päeva). Sõltumatu ekspertgrupi hinnangul oli ravi efektiivne 41% (26/63) patsientidest, kes said vähemalt ühe annuse kaspofungiini. Ravi oli efektiivne 50% (26/52) nendest patsientidest, kes said kaspofungiinravi üle 7 päeva. Efektiivse ravitoime sagedus patsientidel, kes olid kas refraktoorsed eelnevate ravimite suhtes või ei talunud neid, oli vastavalt 36% (19/53) ja 70% (7/10). 5 patsiendil, kes lülitati uuringusse kui refraktoorsed, olid eelnevalt kasutatud seenevastaste ravimite annused väiksemad annustest, mida sageli kasutatakse invasiivse aspergilloosi raviks. Sellele vaatamata oli nendel patsientidel efektiivse ravitoime sagedus kaspofungiinravi ajal sarnane ülejäänud refraktoorse patsientidega (vastavalt 2/5 versus 17/48). Kopsuhaiguse ja ekstrapulmonaalse haigusega patsientidel oli ravi efektiivsus vastavalt 47% (21/45) ja 28% (5/18). Kaheksast ekstrapulmonaalse haigusega patsiendist (kellel esines ka kindel, tõenäoline või võimalik kesknärvisüsteemi haaratus) oli ravi efektiivne kahel.

Empiiriline ravi palavikus ja neutropeeniaga täiskasvanud patsientidel: 1111 püsiva palaviku ja neutropeeniaga patsienti osales kliinilises uuringus ja neid raviti kas üks kord päevas 50 mg kaspofungiiniga mis järgnes 70 mg küllastusannusele või siis liposoomvormis amfoteritsiin B-ga 3,0 mg/kg/ööpäevas. Valitud patsiendid olid saanud kemoterapiat pahaloomulise kasvaja vastu või neile oli siirdatud vereloome tüvirakke, ja 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. Kuid dokumenteeritud seeninfektsiooniga patsiente võidi ravida kauem. Kui ravimit taluti hästi, kuid patsiendi palavik püsis ja kliiniline seisund halvenes pärast viiepäevast ravi, siis

uuringu ravimi annust võidi tõsta kas kuni 70 mg/ööpäevas kaspofungiini (13,3% ravitud patsientidest) või kuni 5,0 mg/kg/ööpäevas liposoomvormis amfoteritsiin B korral (14,3% ravitud patsientidest). Efektiivse ravi esmasesse muudetud ravikavatsuse (*Modified Intention-To-Treat*, MITT) efektiivsuse analüüsi kuulus 1095 patsienti; kaspofungiin (33,9%) oli sama efektiivne kui liposoomvormis amfoteritsiin B (33,7%) [% erinevus 0,2 (95,2% KI– 5,6; 6,0)]. Efektiivne ravi pidi vastama viiele nõudele: (1) iga algse seeninfektsiooni edukas ravi (kaspofungiin 51,9% [14/27], liposoomvormis amfoteritsiin B 25,9% [7/27]), (2) seeninfektsiooni taastekke puudumine uuringu ravimi manustamise ajal ja seitsme päeva jooksul pärast ravi lõpetamist (kaspofungiin 94,8% [527/556], liposoomvormis amfoteritsiin B 95,5% [515/539]), (3) ellujäämine 7 päeva pärast uuringu ravi lõpetamist (kaspofungiin 92,6% [515/556], liposoomvormis amfoteritsiin B 89,2% [481/539]), (4) ei ole uuringu ravimi manustamise katkestamist ravimist põhjustatud toksilisuse või efektiivsuse puudumise tõttu (kaspofungiin 89,7% [499/556], liposoomvormis amfoteritsiin B 85,5% [461/539]), (5) palaviku alandamine neutropeenias ajal (kaspofungiin 41,2% [229/556], liposoomvormis amfoteritsiin B 41,4% [223/539]). Kaspofungiini ja liposoomvormis amfoteritsiin B ravi efektiivsus algsete infektsioonide vastu, mida põhjustasid *Aspergillus*'e liigid olid vastavalt 41,7% (5/12) ja 8,3% (1/12) ja *Candida* liikide korral 66,7% (8/12) ja 41,7% (5/12). Kaspofungiini rühma patsientidel taastekitasid infektsioone järgmised aeg-ajalt esinevad pärmi- ja hallitusseened: *Trichosporon*'i liigid (1), *Fusarium*'i liigid (1), *Mucor*'i liigid (1), ja *Rhizopus*'e liigid (1).

Lapsed

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

Esimene 82 2...17-aastase patsiendi osalusega uuring oli randomiseeritud topeltpimeuuring, mis võrdles kaspofungiini (50 mg/m² i.v. üks kord päevas pärast 70 mg/m² algannuse manustamist esimesel päeval [mitte ületada 70 mg ööpäevas] liposomaalse amfoteritsiin B-ga (3 mg/kg i.v. ööpäevas) vahelkorras 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 päevas pärast 70 mg/m² algannuse manustamist esimesel päeval (mitte ületada 70 mg ööpäevas), nendest 48 kaasati MITT analüüsi. Nendest patsientidest 37-l oli invasiivne kandidiaas, 10-l invasiivne aspergilloos ja 1-l söögitoru kandidiaas. MITT analüüsi põhjal oli kaspofungiinravi lõppedes soodne ravivastuse määr näidustuse järgi: 81% (30/37) invasiivse kandidiaasi, 50% (5/10) invasiivse aspergilloosi ja 100% (1/1) söögitoru kandidiaasi puhul.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Kaspofungiin seondub ulatuslikult plasma albumiiniga. Vaba kaspofungiini sisaldus plasmas on 3,5% tervetel vabatahtlikel ning 7,6% invasiivse kandidiaasiga patsientidel. Jaotumisel on tähtis roll

kaspofungiini farmakokineetikas ja see on nii alfa- kui beeta-dispositsioonifaasi kiirust määrav etapp. Jaotumine kudedesse oli maksimaalne 1,5...2 päeva pärast manustamist, kusjuures kudedesse jaotus 92% annusest. On tõenäoline, et plasmasse jõuab hiljem muutumatul kujul tagasi vaid väike osa kudedesse jaotunud kaspofungiinist. Seega toimub eliminatsioon jaotumistasakaalu puudumisel ja kaspofungiini jaotusruumala tõelist väärtust on hetkel võimatu kindlaks määrata.

Biotransformatsioon

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

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

Eritumine

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

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

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

Erijuhud

Kaspofungiini kontsentratsiooni suurenemist täheldati neerukahjustuse ja kerge maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel, samuti naispatsientidel ja eakatel. Suurenemine oli üldjuhul mõõdukas ega vajanud annuse korrigeerimist. Keskmise raskusega maksakahjustuse korral ja suurema kehakaaluga täiskasvanud patsientidel võib osutada vajalikuks annuse korrigeerimine (vt allpool).

Kehakaal. Kandidiaasiga täiskasvanud patsientidel teostatud populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et kehakaal mõjutab kaspofungiini farmakokineetikat. Suurema kehakaalu puhul täheldati madalamat plasmakontsentratsiooni. 80 kg kaaluval täiskasvanud patsiendil on ravimi arvutuslik keskmine plasmakontsentratsioon umbes 23% madalam kui 60 kg kaaluvatel täiskasvanud patsiendil (vt lõik 4.2).

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

Neerukahjustus. Ühekordsete 70 mg annuste kliinilises uuringus oli kaspofungiini farmakokineetika sarnane kerge neerukahjustusega täiskasvanud vabatahtlikel (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) ja kontrollisikutel. Keskmise raskusega (kreatiniini kliirens 31...49 ml/min), kaugelearenenud (kreatiniini kliirens 5...30 ml/min) ja lõpp-staadiumi (kreatiniini kliirens < 10 ml/min ja vajadus dialüüsi järele) neerukahjustuse korral oli kaspofungiini plasmakontsentratsioon pärast ühekordse

annuse manustamist mõõdukalt suurenenud (vahemik AUC puhul: 30...49%). Samas ei täheldatud invasiivse kandidiaasi, söögitoru kandidiaasi või invasiivse aspergilloosiga täiskasvanud patsientidel, kes said kaspofungiini 50 mg korduvaid ööpäevaseid annuseid, kerge või kaugelearenenud neerukahjustuse olulist mõju kaspofungiini kontsentratsioonidele. Neerukahjustusega patsientidel puudub vajadus annuse korrigeerimise järele. Kaspofungiin ei ole dialüüsitav, seetõttu ei ole pärast hemodialüüsi vaja manustada lisaannust.

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

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

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

Lapsed:

Noorukitel (vanuses 12...17 aastat), kes said kaspofungiini annuses 50 mg/m² ööpäevas (maksimaalselt 70 mg ööpäevas), oli kaspofungiini plasma AUC_{0-24hr} 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/m² ööpäevas (maksimaalselt 70 mg ööpäevas), oli kaspofungiini plasma AUC_{0-24hr} korduvate annuste manustamise järgselt võrreldav 50 mg ööpäevas kaspofungiini saanud täiskasvanutega.

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

Üldiselt on 3...10 kuu vanuste patsientide kohta 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 kõrgem.

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringutes rottide ja ahvidega, kus kasutati veenisisesid annuseid kuni 7...8 mg/kg, on ilmnenud lokaalseid reaktsioone nii rottidel kui ahvidel, histamiini vabanemise nähtusid rottidel ja maksakõrvaltoimeid 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 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 rottidega teostatud uuringud ei näidanud kaspofungiini toimet fertiilsusele kuni annuste 5 mg/kg/päevas kasutamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

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

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Lahustatud kontsentraat: kasutada kohe. Stabiilsusandmed on näidanud, et infusioonilahuse kontsentraati võib säilitada kuni 24 tundi, kui viaali hoitakse temperatuuril alla 25°C ja lahustamiseks on kasutatud süstevett.

Lahjendatud infusioonilahus: kasutada kohe. Stabiilsusandmed on näidanud, et preparaati võib kasutada 24 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril alla 25°C, või 48 tunni jooksul, 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 laktaadilahusega.

CANCIDAS ei sisalda säilitusaineid. Mikrobioloogilisest seisukohast on oluline, et preparaati kasutataks kohe. Kui seda ei kasutata kohe, on säilitusaja ja -tingimuste eest vastutav kasutaja ja see ei tohi ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C välja arvatud juhul, kui lahustamine ja lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

CANCIDAS 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Halli butüülkorgi ja punase alumiiniumkinnitiga plastmasskaanega 10 ml I tüüpi klaasist viaal.

CANCIDAS 70 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Halli butüülkorgi ja oranži alumiiniumkinnitiga plastmasskaanega 10 ml I tüüpi klaasist viaal.

Pakendis 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

CANCIDAS'e lahustamine

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

CANCIDAS 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

KASUTUSJUHEND TÄISKASVANUD PATSIENTIDEL

I etapp Pulbri lahustamine

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

Valge või tuhmvalge kompaktna lüofiliseeritud pulber lahustub täielikult. Segada ettevaatlikult, kuni lahus on selge ja läbipaistev. Lahust tuleb visuaalselt kontrollida sademe või värvuse muutuse suhtes. Kontsentraati võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril alla 25°C.

II etapp Lahustatud CANCIDAS'e lisamine patsiendi infusioonilahusele

Sobivad lahustid on järgmised: naatriumkloriidi süstelahus ja Ringeri laktaadilahus. Infusioonilahuse valmistamine peab toimuma aseptilistes tingimustes, lisades sobiva koguse infusioonikontsentraati (vt alltoodud tabelit) 250 ml infusioonikotti või -pudelis. Vajadusel võib 50 mg või 35 mg annuste puhul vähendada infusioonimahtu 100 ml-ni. Mitte kasutada lahust, mis on hägune või milles on näha sade.

INFUSIOONILAHUSE VALMISTAMINE TÄISKASVANUTELE

ANNUS*	Lahustatud CANCIDAS'e maht infusioonikotti või -pudelis viimiseks	Standardlahuse (lahustatud CANCIDAS lisatud 250 ml-le) lõplik kontsentratsioon	Vähendatud infusioonimaht (lahustatud CANCIDAS lisatud 100 ml-le), lõplik kontsentratsioon
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg vähendatud infusioonimahuga	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg keskmise raskusega maksakahjustuse korral (ühest 50 mg viaalist)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg keskmise raskusega maksakahjustuse korral (ühest 50 mg viaalist) vähendatud infusioonimahuga	7 ml	-	0,34 mg/ml

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

KASUTUSJUHEND LASTEL

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

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

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

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

1. Määrake kindlaks tegelik algannus lapse jaoks, kasutades patsiendi kehapiina suurust (arvutatud ülaltoodud juhiste järgi) ja järgmist valemit:
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{algannus}$
 Maksimaalne algannus esimesel päeval ei tohi ületada 70 mg hoolimata patsiendi jaoks arvutatud annusest.
2. Laske külmkapis hoitud CANCIDAS'e viaalil soojeneda toatemperatuurini.
3. Lisage aseptiliselt 10,5 ml süstevett.^a Saadud lahust võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril 25 °C või alla selle.^b See annab kaspofungiini lõplikuks kontsentratsiooniks viaalis 5,2 mg/ml.
4. Eemaldage viaalist ravimi kogus, mis vastab arvutatud algannusele (punkt 1). Viige see kogus (ml)^c lahustatud CANCIDAS't aseptiliselt üle veeniinfusiooni kotti (või pudelisse), mis sisaldab 250 ml 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidilahust või Ringeri laktaadilahust. Teise võimalusena võib lahustatud CANCIDAS'e koguse (ml)^c lisada vähendatud kogusele 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidilahusele või Ringeri laktaadilahusele, mitte ületades lõplikku kontsentratsiooni 0,5 mg/ml. Saadud infusioonilahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 25°C või alla selle, või 48 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 2°C...8°C.

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

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

Märkused:

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

CANCIDAS 70 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

KASUTUSJUHEKASVANUD PATSIENTIDEL

I etapp Pulbri lahustamine

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

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

II etapp Lahustatud CANCIDAS'e lisamine patsiendi infusioonilahusele

Sobivad lahustid on järgmised: naatriumkloriidi süstelahus ja Ringeri laktaadilahus. Infusioonilahuse valmistamine peab toimuma aseptilistes tingimustes, lisades sobiva koguse infusioonikontsentraati (vt alltoodud tabelit) 250 ml infusioonikotti või -pudelisse. Kui meditsiiniliselt on vajalik, siis võib kasutada 100 ml vähendatud mahuga infusioone 50 mg või 35 mg ööpäevasteks annusteks. Mitte kasutada lahust, mis on hägune või milles on näha sade.

INFUSIOONILAHUSE VALMISTAMINE TÄISKASVANUTELE

ANNUS*	Lahustatud CANCIDAS'e maht infusioonikotti või -pudelisse viimiseks	Standardlahuse (lahustatud CANCIDAS lisatud 250 ml-le) lõplik kontsentratsioon	Vähendatud infusioonimaht (lahustatud CANCIDAS lisatud 100 ml-le), lõplik kontsentratsioon
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Ei soovitata
70 mg (kahest 50 mg viaalist)**	14 ml	0,28 mg/ml	Ei soovitata
35 mg keskmise raskusega maksakahjustuse korral (ühest 70 mg viaalist)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

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

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

KASUTUSJUHEND LASTEL

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

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

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

70 mg/m² infusioonilahuse valmistamine lastele vanuses >3 kuu (kasutades 70 mg viaali)

1. Määrake kindlaks tegelik algannus lapspatsiendi jaoks, kasutades patsiendi kehapinna suurust (arvutatud ülaltoodud juhiste järgi) ja järgmist valemit:
BSA (m²) X 70 mg/m² = algannus
Maksimaalne algannus esimesel päeval ei tohi ületada 70 mg hoolimata patsiendi jaoks arvutatud annusest.
2. Laske külmkapis hoitud CANCIDAS'e viaalil soojeneda toatemperatuurini.
3. Lisage aseptiliselt 10,5 ml süstevett.^a Saadud lahust võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril 25°C või alla selle.^b See annab kaspofungiini lõplikuks kontsentratsiooniks viaalis 7,2 mg/ml.
4. Eemaldage viaalist ravimi kogus, mis vastab arvutatud algannusele (I etapp). Viige see kogus (ml)^c lahustatud CANCIDAS't aseptiliselt üle veeniinfusiooni kotti (või pudelisse), mis sisaldab 250 ml 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidilahust või Ringeri laktaadilahust. Teise võimalusena võib lahustatud CANCIDAS'e koguse (ml)^c lisada vähendatud kogusele 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidilahusele või Ringeri laktaadilahusele, mitte ületades lõplikku kontsentratsiooni 0,5 mg/ml. Saadud infusioonilahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 25°C või alla selle, või 48 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 2°C...8°C.

50 mg/m² infusioonilahuse valmistamine lastele vanuses >3 kuu (kasutades 70 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 CANCIDAS'e viaalil soojeneda toatemperatuurini.
3. Lisage aseptiliselt 10,5 ml süstevett.^a Saadud lahust võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril 25°C või alla selle.^b See annab kaspofungiini lõplikuks kontsentratsiooniks viaalis 7,2 mg/ml.
4. Eemaldage viaalist ravimi kogus, mis vastab arvutatud ööpäevasele säilitusannusele (punkt 1). Viige see kogus (ml)^c lahustatud CANCIDAS't aseptiliselt üle veeniinfusiooni kotti (või pudelisse), mis sisaldab 250 ml 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidilahust või Ringeri laktaadilahust. Teise võimalusena võib lahustatud CANCIDAS'e koguse (ml)^c lisada vähendatud kogusele 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidilahusele või Ringeri laktaadilahusele, mitte ületades lõplikku kontsentratsiooni 0,5 mg/ml. Saadud infusioonilahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 25°C või alla selle, või 48 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 2°C...8°C.

Märkused:

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/01/196/001
EU/1/01/196/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24/10/2001
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 07/09/2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimed ja aadressid

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Holland

või

FAREVA Mirabel, Route de Marsat-Riom, 63963 Clermont-Ferrand Cedex 9, Prantsusmaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CANCIDAS 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
kaspofungiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 50 mg kaspofungiini.

3. ABIAINED

Sisaldab sahharoosi, mannitooli (E421), jää-äädikhapet ja naatriumhüdroksiidi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne manustamine pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.
Enne kasutamist lugeda pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/01/196/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

CANCIDAS 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
kaspofungiin
Intravenoosne i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CANCIDAS 70 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
kaspofungiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 70 mg kaspofungiini.

3. ABIAINED

Sisaldab sahharoosi, mannitooli (E421), jää-äädikhapet ja naatriumhüdroksiidi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne manustamine pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.
Enne kasutamist lugeda pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/01/196/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

CANCIDAS 70 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
kaspofungiin
Intravenoosne i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Cancidas 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Cancidas 70 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

kaspofungiin

Enne ravimi kasutamist teil või teie lapsel lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Cancidas ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Cancidas'e kasutamist
3. Kuidas Cancidas't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cancidas't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Cancidas ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Cancidas

Cancidas sisaldab raviainet nimega kaspofungiin, mis kuulub ravimirühma nimega seenevastased ained.

Milleks Cancidas't kasutatakse

Cancidas't kasutatakse lastel, noorukitel ja täiskasvanutel järgmiste nakkuste raviks:

- tõsised seennakkused teie kudedes ja elundites (nimetatakse „invasiivseks kandidiaasiks“). Seda nakkust põhjustavad pärmseened nimega *Candida*. Inimeste hulka, kes võivad sellise nakkuse saada kuuluvad need, kellel on hiljuti tehtud operatsioon või kelle immuunsüsteem on nõrk. Selle nakkuse kõige sagedamad nähtud on palavik ja külmavärinad, mis ei taandu antibiootikumiga ravides;
- seennakkused teie ninas, ninakõrvalurgetes või kopsudes (nimetatakse „invasiivne aspergilloos“), kui teised seenevastased ravid ei ole mõjunud või on põhjustanud kõrvaltoimeid. Seda nakkust põhjustab hallitusseen nimega *Aspergillus*. Inimeste hulka, kes võivad sellise nakkuse saada kuuluvad need, kes saavad keemiaravi, kellele on tehtud organi siirdamine ja kelle immuunsüsteem on nõrk;
- seennakkuse kahtluse korral, kui teil on palavik ja madal valgeliblede arv, mis antibiootikumi raviga ei ole paremaks muutunud. Inimeste hulka, kellel on oht seennakkus saada kuuluvad need, kellel on hiljuti tehtud operatsioon või kelle immuunsüsteem on nõrk.

Kuidas Cancidas toimib

Cancidas muudab seenerakud hapraks ja takistab seene korralikku kasvamist. See peatab nakkuse leviku ja annab organismi loomulikule kaitsevõimele võimaluse lõplikult nakkusest lahti saada.

2. Mida on vaja teada enne Cancidas'e kasutamist

Cancidas't ei tohi kasutada

- kui olete kaspofungiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Cancidas'e kasutamist pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga, kui

- te olete allergiline mis tahes muu ravimi suhtes;
- teil on kunagi olnud maksahäireid – te võite seda ravimit vajada teistsuguses annuses;
- te juba kasutate tsüklosporiini (kasutatakse vältimaks siirdatud organi äratõukereaktsiooni või teie immuunsüsteemi pärssimiseks), kuivõrd teie arstil võib olla vajalik teha täiendavaid vereanalüüse teie ravi ajal;
- teil on kunagi olnud mis tahes muu meditsiiniline häire.

Kui miski ülalpool käib teie kohta (või te ei ole selles kindel), pidage enne Cancidas'e kasutamist nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Cancidas võib põhjustada ka tõsiseid naha kõrvaltoimeid nagu Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja toksiline epidermise nekrolüüs (TEN).

Muud ravimid ja Cancidas

Teatage oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, sh taimseid ravimeid, sest Cancidas võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Ka mõned teised ravimid võivad mõjutada Cancidas'e toimet.

Teatage oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile, kui te kasutate midagi järgnevatest ravimitest:

- tsüklosporiin või takroliimus (kasutatakse vältimaks siirdatud organi äratõukereaktsiooni või teie immuunsüsteemi pärssimiseks), kuivõrd teie arstil võib olla vajalik teha täiendavaid vereanalüüse teie ravi ajal;
- mõned HIV-vastased ravimid, nagu nt efavirens ja nevirapiin;
- fenütoiin ja karbamasepiin (kasutatakse vapriskrambihoogude raviks);
- deksametasoon (steroid);
- rifampitsiin (antibiootikum).

Kui miski ülalpool käib teie kohta (või te ei ole selles kindel), pidage enne Cancidas'e kasutamist nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

- Cancidas'e kasutamist rasedatel naistel ei ole uuritud. Seda ravimit tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui ravist oodatav kasu õigustab ohtu sündimata lapsele.
- Cancidas'e ravi saavad naised ei tohi last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Puuduvad andmed, mis viitaks, et Cancidas mõjutab autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Cancidas sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Cancidas't kasutada

Cancidas'e valmistab ette ja manustab alati meditsiinitöötaja.

Cancidas't manustatakse teile

- üks kord päevas
- aeglase süstina veeni (infusioonina veeni)
- ligikaudu 1 tunni jooksul.

Arst otsustab, kui kaua ravi kestab ja kui palju Cancidas't te iga päev saate. Arst jälgib, kui hästi teile ravim mõjub. Kui te kaalute üle 80 kg, võite te vajada teistsugust annust.

Lapsed ja noorukid

Laste ja noorukite annus võib erineda täiskasvanute annusest.

Kui teile manustatakse Cancidas't rohkem, kui ette nähtud

Teie arst otsustab, kui palju Cancidas't te vajate ja kui kaua iga päev. Kui te olete mures, et teile on manustatud liiga palju Cancidas't, teatage sellest kohe oma arstile või meditsiiniõele.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui te märkate endal mis tahes järgnevat kõrvaltoimet – te võite vajada kiiresti arstiabi:

- lööve, kihelus, soojatunne; näo-, huulte või kõriturse või hingamisraskused – teil võib olla histamiini vahendatud reaktsioon ravimile;
- hingamisraskused koos vilistava hingamisega või olemasoleva lööbe halvenemine – teil võib olla allergiline reaktsioon ravimile;
- kõha, tõsised hingamisraskused – kui te olete täiskasvanu ja teil on invasiivne aspergilloos, võib teil olla tõsine hingamishäire, mis võib viia hingamispuudulikkuseni;
- lööve, nahaketendus, limaskestahaavandid, nõgestõbi, laialdane naha irdumine.

Nagu iga retseptiravimi puhul võivad mõned kõrvaltoimed olla tõsised. Täiendavat teavet küsige oma arstilt.

Muud kõrvaltoimed täiskasvanutel:

Sage – võib mõjutada kuni ühte inimest 10st:

- hemoglobiini taseme langus (hapniku taseme langus veres), valgete vereliblede arvu langus;
- vere albumiini (teatud valgu) taseme langus teie veres, kaaliumi taseme langus või madal kaaliumi tase teie veres;
- peavalu;
- veenipõletik;
- hingeldus;
- kõhulahtisus, iiveldus või oksendamine;
- muutused teatud laboratoorsetes vereanalüüsides (sealhulgas mõnede maksanäitajate tõus)
- sügelus, lööve, naha punetus või tavalisest suurem higistamine;
- liigesevalu;
- külmavärinad, palavik;
- süstekoha sügelus.

Aeg-ajalt – võib mõjutada kuni ühte inimest 100st:

- muutused teatud laboratoorsetes vereanalüüsides (sealhulgas vere hüübimise häire, trombotsüütide, punaste vereliblede ja valgete vereliblede osas);
- isutus, vedeliku kogunemine organismis, soolade tasakaalu häired organismis, kõrge veresuhkru tase, madal vere kaltsiumisisaldus, vere kaltsiumisisalduse suurenemine, madal magneesiumisisaldus veres, happesisalduse tõus veres;
- desorientatsioon, närvilisus, unetus;

- peapööritus, tundlikkuse vähenemine (eriti nahas), värisemine, unisus, toidu maitse muutus, surisemine või tuimus;
- ähmane nägemine, suurenenud pisaravool, silmalaugude turse, silmavalgete kollasus;
- kiire või ebakorrapärase südametegevuse tunne, kiire südametegevus, ebakorrapärane südametegevus, südame rütmihäired, südamepuudulikkus;
- õhetus, kuumahood, kõrge vererõhk, madal vererõhk; punetus piki veeni kulgu, mis on katsudes äärmiselt valulik;
- hingamisteede ahenemine, mis põhjustab vilisevat hingamist või kõha; kiire hingamissagedus; õhupuudus, mis äratav teid unest; hapnikuvaegus veres, ebanormaalsed hingamishelid, raginad kopsudes, vilisev hingamine, ninakinnisus, kõha, kurgupiirkonna valu;
- kõhuvalu, ülakõhuvalu, kõhupuhitus, kõhukinnisus, neelamisraskus, suukuivus, seedehäire, kõhugaasid, ebamugavustunne maos, turse vedeliku kogunemisest kõhupiirkonda;
- sapivoolu häired, maksa suurenemine, naha ja/või silmavalgete kollasus, ravimist või keemilisest ainest tingitud maksakahjustus, maksatalitluse häire;
- ebanormaalne nahakude, üldine sügelus, nõgestõbi, erineva väljanägemisega lööve, ebanormaalne nahk; punetavad, sageli sügelevad laigud teie kätel ning jalgadel ja mõnikord näol ning ülejäänud kehal;
- seljavalu, valu käes või jalgas, luuvalu, lihasvalu, lihasnõrkus;
- neerufunktsiooni langus, järsku tekkiv neerufunktsiooni langus;
- valu kateetri piirkonnas, süstekoha vaevused (punetus, kõva tükk, valu, turse, ärritus, lööve, nõgestõbi, kateetrist vedeliku lekkimine koesse), veenipõletik süstekohas;
- vererõhu tõus ja kõrvalekaldeid teatud laboratoorsetes vereanalüüsides (sealhulgas muutused neeru elektrolüütides ja vere hüübimise näitajates), teie poolt võetavate immuunsüsteemi nõrgendavate ravimite taseme tõus;
- ebamugavustunne rindkeres, rindkerevalu, kehatemperatuuri muutuse tunne, üldine halb enesetunne, üldine valu, näoturse; pahklude, käte või jalgade turse; turse, tundlikkus, väsimus.

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Väga sage – võib mõjutada rohkem kui ühte inimest 10st:

- palavik.

Sage – võib mõjutada kuni ühte inimest 10st:

- peavalu;
- kiire südametegevus;
- õhetus, madal vererõhk;
- muutused teatud laboratoorsetes vereanalüüsides (mõnede maksanäitajate tõus);
- sügelus, lööve;
- valu kateetri piirkonnas;
- külmavärinad;
- muutused teatud laboratoorsetes vereanalüüsides.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Cancidas't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil (esimesed kaks numbrit tähistavad kuud; järgnevad neli numbrit aastaarvu). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Kui Cancidas on ette valmistatud, tuleb see kohe ära kasutada, kuna see ei sisalda koostisosi bakterite kasvu peatamiseks. Seda ravimit peab manustamiseks ette valmistama ainult vastava väljaõppe saanud meditsiinitöötaja, kes on läbi lugenud kogu juhendi (palun vt allpool „Cancidas’e lahustamise ja lahjendamise juhend”).

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Cancidas sisaldab

- Toimeaine on kaspofungiin.

Cancidas 50 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Üks Cancidas’e viaal sisaldab 50 mg kaspofungiini.

Cancidas 70 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Üks Cancidas’e viaal sisaldab 70 mg kaspofungiini.

- Teised koostisosad on sahharoos, mannitool (E421), jää-äädikhape ja naatriumhüdroksiid (palun vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne Cancidas’e kasutamist“).

Kuidas Cancidas välja näeb ja pakendi sisu

Cancidas on steriilne valge või valkjas kompaktne pulber.

Igas pakis on üks pulbri viaal.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

Tootja

Merck Sharp & Dohme B. V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

või

FAREVA Mirabel
Route de Marsat-Riom
63963 Clermont-Ferrand Cedex 9
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajatele:

CANCIDAS'e lahustamise ja lahjendamise juhend:

CANCIDAS'e lahustamine

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

CANCIDAS 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber**KASUTUSJUHEND TÄISKASVANUD PATSIENTIDEL (50 mg viaal)****I etapp Pulbri lahustamine**

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

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

II etapp Lahustatud CANCIDAS'e lisamine patsiendi infusioonilahusele

Sobivad lahustid on järgmised: naatriumkloriidi süstelahus ja Ringeri laktaadilahus. Infusioonilahuse valmistamine peab toimuma aseptilistes tingimustes, lisades sobiva koguse infusioonikontsentraati (vt alltoodud tabelit) 250 ml infusioonikotti või -pudelisse. Vajadusel võib 50 mg või 35 mg annuste puhul vähendada infusioonimahtu 100 ml-ni. Mitte kasutada lahust, mis on hägune või milles on näha sade.

50 mg VIAAL: INFUSIOONILAHUSE VALMISTAMINE TÄISKASVANUTELE

ANNUS*	Lahustatud CANCIDAS'e maht infusioonikotti või -pudelisse viimiseks	Standardlahuse (lahustatud CANCIDAS lisatud 250 ml-le) lõplik kontsentratsioon	Vähendatud infusioonimaht (lahustatud CANCIDAS lisatud 100 ml-le), lõplik kontsentratsioon
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg vähendatud infusioonimahuga	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg keskmise raskusega maksakahjustuse korral (ühest 50 mg viaalist)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg keskmise raskusega maksakahjustuse korral (ühest 50 mg viaalist) vähendatud infusioonimahuga	7 ml	-	0,34 mg/ml

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

KASUTUSJUHEND LASTEL (50 mg viaal)

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

Enne infusioonilahuse valmistamist tuleb arvutada patsiendi kehapinna suurus (BSA), kasutades järgmist valemit: (Mostelleri² valem)

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

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

- Määrake kindlaks tegelik algannus lapse jaoks, kasutades patsiendi kehapinna suurust (arvutatud ülaltoodud juhiste järgi) ja järgmist valemit:
BSA (m²) X 70 mg/m² = algannus
Maksimaalne algannus esimesel päeval ei tohi ületada 70 mg hoolimata patsiendi jaoks arvutatud annusest.
- Laske külmkapis hoitud CANCIDAS'e viaalil soojeneda toatemperatuurini.
- Lisage aseptiliselt 10,5 ml süstevett.^a Saadud lahust võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril 25°C või alla selle.^b See annab kaspofungiini lõplikuks kontsentratsiooniks viaalis 5,2 mg/ml.
- Eemaldage viaalist ravimi kogus, mis vastab arvutatud algannusele (I etapp). Viige see kogus (ml)^c lahustatud CANCIDAS't aseptiliselt üle veeniinfusiooni kotti (või pudelisse), mis sisaldab 250 ml 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidilahust või Ringeri laktaadilahust. Teise võimalusena võib lahustatud CANCIDAS'e koguse (ml)^c lisada vähendatud kogusele 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidilahusele või Ringeri laktaadilahusele, mitte ületades lõplikku kontsentratsiooni 0,5 mg/ml. Saadud infusioonilahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 25°C või alla selle, või 48 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 2°C...8°C.

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

- Määrake kindlaks tegelik ööpäevane säilitusannus lapse jaoks, kasutades patsiendi kehapinna suurust (arvutatud ülaltoodud juhiste järgi) ja järgmist valemit:
BSA (m²) X 50 mg/m² = ööpäevane säilitusannus

² Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med* 1987 Oct 22;317(17): 1098 (letter)

- Ööpäevane säilitusannus ei tohi ületada 70 mg hoolimata patsiendi jaoks arvutatud annusest.
2. Laske külmkapis hoitud CANCIDAS'e viaalil soojeneda toatemperatuurini.
 3. Lisage aseptiliselt 10,5 ml süstevett.^a Saadud lahust võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril 25°C või alla selle.^b See annab kaspofungiini lõplikuks kontsentratsiooniks viaalis 5,2 mg/ml.
 4. Eemaldage viaalist ravimi kogus, mis vastab arvutatud ööpäevasele säilitusannusele (I etapp). Viige see kogus (ml)^c lahustatud CANCIDAS't aseptiliselt üle veeniinfusiooni kotti (või pudelisse), mis sisaldab 250 ml 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidilahust või Ringeri laktaadilahust. Teise võimalusena võib lahustatud CANCIDAS'e koguse (ml)^c lisada vähendatud kogusele 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidilahusele või Ringeri laktaadilahusele, mitte ületades lõplikku kontsentratsiooni 0,5 mg/ml. Saadud infusioonilahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 25°C või alla selle, või 48 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 2°C...8°C.

Märkused:

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

CANCIDAS 70 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

KASUTUSJUHEND TÄISKASVANUD PATSIENTIDEL (70 mg viaal)

I etapp Pulbri lahustamine

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

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

II etapp Lahustatud CANCIDAS'e lisamine patsiendi infusioonilahusele

Sobivad lahustid on järgmised: naatriumkloriidi süstelahus ja Ringeri laktaadilahus. Infusioonilahuse valmistamine peab toimuma aseptilistes tingimustes, lisades sobiva koguse infusioonikontsentraati (vt alltoodud tabelit) 250 ml infusioonikotti või -pudelisse. Kui meditsiiniliselt on vajalik, siis võib kasutada 100 ml vähendatud mahuga infusioone 50 mg või 35 mg ööpäevasteks annusteks. Mitte kasutada lahust, mis on hägune või milles on näha sade.

70 mg VIAAL: INFUSIOONILAHUSE VALMISTAMINE TÄISKASVANUTELE

ANNUS*	Lahustatud CANCIDAS'e maht infusioonikotti või -pudelisse viimiseks	Standardlahuse (lahustatud CANCIDAS lisatud 250 ml-le) lõplik kontsentratsioon	Vähendatud infusioonimaht (lahustatud CANCIDAS lisatud 100 ml-le), lõplik kontsentratsioon
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Ei soovitata
70 mg (kahest 50 mg viaalist)**	14 ml	0,28 mg/ml	Ei soovitata
35 mg keskmise raskusega maksakahjustuse korral (ühest 70 mg viaalist)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

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

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

KASUTUSJUHEND LASTEL (70 mg viaal)

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

Enne infusioonilahuse valmistamist tuleb arvutada patsiendi kehapinna suurus (BSA), kasutades järgmist valemit: (Mostelleri³ valem)

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

70 mg/m² infusioonilahuse valmistamine lastele vanuses >3 kuu (kasutades 70 mg viaali)

- Määrake kindlaks tegelik algannus lapse jaoks, kasutades patsiendi kehapinna suurust (arvutatud ülaltoodud juhiste järgi) ja järgmist valemit:
BSA (m²) X 70 mg/m² = algannus
Maksimaalne algannus esimesel päeval ei tohi ületada 70 mg hoolimata patsiendi jaoks arvutatud annusest.
- Laske külmkapis hoitud CANCIDAS'e viaalil soojeneda toatemperatuurini.
- Lisage aseptiliselt 10,5 ml süstevett.^a Saadud lahust võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril 25°C või alla selle.^b See annab kaspofungiini lõplikuks kontsentratsiooniks viaalis 7,2 mg/ml.
- Eemaldage viaalist ravimi kogus, mis vastab arvutatud algannusele (I etapp). Viige see kogus (ml)^c lahustatud CANCIDAS't aseptiliselt üle veeniinfusiooni kotti (või pudelisse), mis sisaldab 250 ml 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidilahust või Ringeri laktaadilahust. Teise võimalusena võib lahustatud CANCIDAS'e koguse (ml)^c lisada vähendatud kogusele 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidilahusele või Ringeri laktaadilahusele, mitte ületades lõplikku kontsentratsiooni 0,5 mg/ml. Saadud infusioonilahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 25°C või alla selle, või 48 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 2°C...8°C.

50 mg/m² infusioonilahuse valmistamine lastele vanuses >3 kuu (kasutades 70 mg viaali)

- Määrake kindlaks tegelik ööpäevane säilitusannus lapse jaoks, kasutades patsiendi kehapinna suurust (arvutatud ülaltoodud juhiste järgi) ja järgmist valemit:
BSA (m²) X 50 mg/m² = ööpäevane säilitusannus
Ööpäevane säilitusannus ei tohi ületada 70 mg hoolimata patsiendi jaoks arvutatud annusest.
- Laske külmkapis hoitud CANCIDAS'e viaalil soojeneda toatemperatuurini.
- Lisage aseptiliselt 10,5 ml süstevett.^a Saadud lahust võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril 25°C või alla selle.^b See annab kaspofungiini lõplikuks kontsentratsiooniks viaalis 7,2 mg/ml.

³ Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med* 1987 Oct 22;317(17): 1098 (letter)

4. Eemaldage viaalist ravimi kogus, mis vastab arvutatud ööpäevasele säilitusannusele (I etapp). Viige see kogus (ml)^c lahustatud CANCIDAS't aseptiliselt üle veeniinfusiooni kotti (või pudelisse), mis sisaldab 250 ml 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidilahust või Ringeri laktaadilahust. Teise võimalusena võib lahustatud CANCIDAS'e koguse (ml)^c lisada vähendatud kogusele 0,9%, 0,45% või 0,225% naatriumkloriidilahusele või Ringeri laktaadilahusele, mitte ületades lõplikku kontsentratsiooni 0,5 mg/ml. Saadud infusioonilahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 25°C või alla selle, või 48 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 2°C...8°C.

Märkused:

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

IV LISA
TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE
MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet kaspofungiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Arvestades kirjandusest kättesaadavaid andmeid kaspofungiinravi ebaõnnestumise kohta polüakrüülnitriilist (PAN) membraanidega teostatava pideva neeruasendusravi (*continuous renal replacement therapy*, CRRT) ajal, spontaanseid teateid (sealhulgas viiel juhul tihe ajaline seos ja lõppemine surmaga) ja usutavat toimetehhanismi (vaba ravimifraktsiooni adsorptsioon PAN-membraanide poolt, mis viib subterapeutilise ekspositsioonini), peab ravimiohutuse riskihindamise komitee vähemalt mõistlikuks võimaluseks põhjuslikku seost kaspofungiini ja ravi ebaõnnestumise vahel PAN-membraanidega teostatava CRRT ajal. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et kaspofungiini sisaldavate toodete ravimiteavet tuleks vastavalt muuta.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järeldustega ja soovitusi alustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Kaspofungiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamisel, et kaspofungiini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloo (müügilubade) tingimusi.