

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kasprofungin Accord 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Kasprofungin Accord 70 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Kasprofungin Accord 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Ena viala vsebuje 50 mg kasprofungina (v obliki acetata).

Kasprofungin Accord 70 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Ena viala vsebuje 70 mg kasprofungina (v obliki acetata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
bel do sivobel kompakten prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje invazivne kandidiaze pri odraslih ali pediatričnih bolnikih.
- Zdravljenje invazivne aspergiloze pri odraslih ali pediatričnih bolnikih, ki so nedovzetni za zdravljenje z amfotericinom B, lipidnimi pripravki amfotericina B in/ali itrakonazolom ali teh zdravil ne prenašajo. Nedovzetnost pomeni, da po najmanj 7 dneh prejemanja terapevtskih odmerkov učinkovitega protiglivnega zdravila okužba še vedno napreduje ali se stanje ne izboljša.
- Empirično zdravljenje domnevnih glivnih okužb (npr. s *Candido* ali *Aspergillusom*) pri febrilnih, nevtropeničnih odraslih ali pediatričnih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s kasprofunginom mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju invazivnih glivnih okužb.

Odmerjanje

Odrasli bolniki

Prvi dan je potreben en uvajalni odmerek 70 mg, ki mu nato sledijo odmerki 50 mg dnevno. Pri bolnikih, težjih od 80 kg, po začetnem uvajalnem odmerku 70 mg priporočamo kasprofungin v odmerku 70 mg dnevno (glejte poglavje 5.2). Odmerjanja ni treba prilagoditi glede na spol ali raso (glejte poglavje 5.2).

Pediatrični bolniki (stari od 12 mesecev do 17 let)

Pri pediatričnih bolnikih (starih od 12 mesecev do 17 let) je treba odmerjanje določiti glede na bolnikovo telesno površino (glejte Navodila za uporabo pri pediatričnih bolnikih, Mostellerjeva¹ formula). Za vse indikacije je treba 1. dan uporabiti en uvajalni odmerek 70 mg/m² (vendar absolutni odmerek ne sme preseči 70 mg), čemur sledi uporaba 50 mg/m² dnevno (pri čemer absolutni odmerek ne sme preseči 70 mg na dan). Če bolnik dnevni odmerek 50 mg/m² dobro prenaša, vendar ta odmerek

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

ne prinese ustreznega kliničnega odziva, je mogoče dnevni odmerek povečati na 70 mg/m² na dan (pri čemer absolutni dnevni odmerek ne sme preseči 70 mg).

Varnost in učinkovitost kaspofungina nista bili dovolj raziskani v kliničnih preskušanjih, ki bi vključevala novorojenčke in dojenčke, mlajše od 12 mesecev. Pri zdravljenju bolnikov iz te starostne skupine je potrebna previdnost. Malo podatkov nakazuje, da pride pri novorojenčkih in dojenčkih (starih manj kot 3 mesece) v poštev zdravljenje s kaspofunginom v odmerku 25 mg/m² na dan, pri majhnih otrocih (starih od 3 do 11 mesecev) pa v odmerku 50 mg/m² na dan (glejte poglavje 5.2).

Trajanje zdravljenja

Trajanje empiričnega zdravljenja mora temeljiti na kliničnem odzivu bolnika. Zdravljenje se mora nadaljevati še 72 ur po tem, ko nevtropenija izgine (absolutno število nevtrofilcev ≥ 500). Bolnike s potrjeno glivno okužbo je treba zdraviti najmanj 14 dni, zdravljenje pa se mora nadaljevati vsaj še 7 dni po tem, ko nevtropenija in klinični simptomi izginejo.

Trajanje zdravljenja invazivne kandidiaze mora temeljiti na bolnikovem kliničnem in mikrobiološkem odzivu. Ko se znaki in simptomi invazivne kandidiaze izboljšajo in kulture postanejo negativne, lahko razmislite o prehodu na peroralno antimikotično zdravljenje. Na splošno je treba antimikotično zdravljenje nadaljevati vsaj še 14 dni po zadnji pozitivni kulturi.

Trajanje zdravljenja invazivne aspergiloze določimo za vsak primer posebej. Temelji naj na resnosti bolnikove osnovne bolezni, okrevanju od imunosupresije in kliničnem odzivu. Na splošno naj zdravljenje traja vsaj še 7 dni po prenehanju simptomov.

Podatkov o varnosti zdravljenja, daljšega od 4 tednov, je malo. Vendar pa razpoložljivi podatki kažejo, da bolniki kaspofungin dobro prenašajo tudi pri dolgotrajnejši terapiji (do 162 dni pri odraslih bolnikih in do 87 dni pri pediatričnih bolnikih).

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) se je površina pod krivuljo (AUC) povečala za približno 30 %. Vendar pa sistematična prilagoditev odmerka ni potrebna. Izkušenj z zdravljenjem bolnikov, starih 65 let ali več, je malo (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka glede na ledvično okvaro ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri odraslih bolnikih z blago jetrno okvaro (stopnja Child-Pugh 5 do 6 točk) prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri odraslih bolnikih z zmerno jetrno okvaro (stopnja Child-Pugh 7 do 9 točk) glede na farmakokinetične podatke priporočamo kaspofungin v odmerku 35 mg dnevno. Prvi dan je treba dati začetni 70 mg uvajalni odmerek. Kliničnih izkušenj pri odraslih bolnikih s hudo jetrno okvaro (stopnja Child-Pugh nad 9 točk) in pri pediatričnih bolnikih s katero koli stopnjo jetrne okvare nimamo (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba z induktorji presnovnih encimov

Malopodatkov nakazuje, da je treba pri odraslih bolnikih v primeru sočasne uporabe kaspofungina z določenimi induktorji presnovnih encimov razmisliti o povečanju dnevnega odmerka kaspofungina na 70 mg (po 70-mg uvajalnem odmerku) (glejte poglavje 4.5). Če se kaspofungin uporablja pri pediatričnih bolnikih (starih od 12 mesecev do 17 let) sočasno s temi induktorji presnovnih encimov (glejte poglavje 4.5), je treba razmisliti o uporabi kaspofungina v odmerku 70 mg/m² na dan (pri čemer pa absolutni dnevni odmerek ne sme preseči 70 mg).

Način uporabe

Po rekonstituciji in redčenju je treba raztopino aplicirati v počasni, približno enourni intravenski infuziji. Za navodila glede rekonstitucije glejte poglavje 6.6.

Na voljo so tako 70 mg kot 50 mg vial.

Kaspofungin se daje v obliki infuzije enkrat na dan.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med uporabo kaspofungina so poročali o anafilaksiji. Če se ta pojavi, je treba Kaspofungin Accord ukiniti in uporabiti ustrezno zdravljenje. Poročali so o verjetno histaminsko posredovanih neželenih učinkih, ki so vključevali izpuščaj, otekanje obraza, angioedem, pruritus, občutek toplote ali bronhospazem in ki lahko zahtevajo ukinitve kaspofungina in/ali ustrezno zdravljenje.

Nekaj podatkov kaže, da kaspofungin ne deluje proti manj običajnim glivam, ki niso iz vrst *Candida* ali *Aspergillus*. Učinkovitost kaspofungina proti tem glivnim patogenom ni bila ugotovljena.

Sočasno zdravljenje s kaspofunginom in ciklosporinom so preučevali tako pri zdravih odraslih prostovoljcih kot pri odraslih bolnikih. Pri nekaterih zdravih odraslih prostovoljcih, ki so sočasno dobili dva odmerka ciklosporina 3 mg/kg ter kaspofungin, je prišlo do prehodnega povečanja alanin transaminaze (ALT) in aspartat transaminaze (AST), ki je bilo manjše ali enako 3-kratni zgornji meji normalne vrednosti in ki se je normaliziralo po prekinitvi zdravljenja. V retrospektivni študiji pri 40 bolnikih, ki so med trženjem zdravila dobivali kaspofungin in ciklosporin 1 do 290 dni (mediana 17,5 dni), niso opazili resnih neželenih učinkov na jetra. Ti podatki kažejo, da se kaspofungin lahko uporablja pri bolnikih, ki prejemajo ciklosporin, če pričakovana korist odtehta morebitno tveganje. Pri sočasni uporabi kaspofungina in ciklosporina je treba razmisliti o skrnem spremljanju vrednosti jetrnih encimov.

Pri odraslih bolnikih z blago jetrno okvaro se je AUC povečala za približno 20 %, pri odraslih bolnikih z zmerno jetrno okvaro pa za približno 75 %. Odraslim bolnikom z zmerno jetrno okvaro je priporočljivo dnevni odmerek zmanjšati na 35 mg. Kliničnih izkušenj pri odraslih bolnikih s hudo jetrno okvaro in pri pediatričnih bolnikih s katerokoli stopnjo jetrne okvare nimamo. Pričakovati je večjo izpostavitve kot pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro, zato je treba pri njih kaspofungin previdno uporabljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri zdravih prostovoljcih in pri odraslih ter pediatričnih bolnikih, zdravljenih s kaspofunginom, so opazili nenormalne laboratorijske vrednosti izvidov jetrnih testov. Pri nekaterih odraslih in pediatričnih bolnikih z resnimi že obstoječimi boleznimi, ki so sočasno s kaspofunginom prejemali več zdravil, so poročali o primerih klinično pomembne motnje delovanja jeter, hepatitisa in odpovedi jeter. Vzročna povezava s kaspofunginom ni bila ugotovljena. Bolnike, pri katerih so se med zdravljenjem s kaspofunginom pojavili nenormalni izvidi jetrnih testov, je treba spremljati glede znakov poslabšanja delovanja jeter in pri njih ponovno oceniti razmerje med tveganjem in koristjo nadaljevanja zdravljenja s kaspofunginom.

To zdravilo vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ali s pomanjkanjem saharaze – izomaltaze ne smejo uporabljati tega zdravila (glejte poglavje 2).

V obdobju trženja kaspofungina so poročali o primerih Stevens-Johnsonovega sindroma (SJS) in toksične epidermalne nekrolize (TEN). Previdnost je potrebna pri bolnikih z alergijskimi kožnimi reakcijami v anamnezi (glejte poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije *in vitro* kažejo, da kaspofungin ne zavira nobenega od encimov sistema citokrom P450 (CYP). V kliničnih študijah kaspofungin ni inducirал presnove drugih snovi z encimom CYP3A4. Kaspofungin ni substrat za P-glikoprotein in je šibek substrat za encime sistema citokrom P450. Vendar pa so se v farmakoloških in kliničnih študijah pokazale interakcije kaspofungina z drugimi zdravili (glejte nadaljevanje).

V dveh kliničnih študijah pri zdravih odraslih preiskovancih je ciklosporin A (en odmerek 4 mg/kg ali dva odmerka 3 mg/kg v 12-urnem razmiku) povečal AUC kaspofungina za približno 35 %. To povečanje AUC je verjetno posledica manjšega privzema kaspofungina v jetra. Kaspofungin ni povečal plazemskih koncentracij ciklosporina. Pri sočasnem dajanju kaspofungina in ciklosporina je prišlo do prehodnega zvišanja vrednosti jetrne ALT in AST, ki je bilo manjše ali enako trikratni zgornji meji normalne vrednosti in ki se je po ukinitvi zdravil normaliziralo. V retrospektivni študiji pri 40 bolnikih, ki so se med trženjem zdravila zdravili s kaspofunginom in ciklosporinom 1 do 290 dni (mediana 17,5 dni), niso zabeležili resnih neželenih učinkov na jetra (glejte poglavje 4.4). Pri sočasni uporabi teh dveh zdravil je treba razmisliti o skrbnem spremljanju vrednosti jetrnih encimov.

Kaspofungin je pri zdravih odraslih prostovoljcih zmanjšal koncentracijo takrolimusa, izmerjeno tik pred naslednjim odmerkom, za 26 %. Pri bolnikih, ki dobivajo obe zdravili, sta nujno potrebna običajno spremljanje koncentracije takrolimusa v krvi in ustrezna prilagoditev odmerkov takrolimusa.

Klinične študije pri zdravih odraslih prostovoljcih kažejo, da itraconazol, amfotericin B, mikofenolat, nelfinavir in takrolimus farmakokinetike kaspofungina ne spremenijo v klinično pomembni meri. Kaspofungin ni vplival na farmakokinetiko amfotericina B, itraconazola, rifampicina ali mofetilmikofenolata. Čeprav je podatkov o varnosti malo, kaže, da med sočasno uporabo kaspofungina z amfotericinom B, itraconazolom, nelfinavirjem ali mofetilmikofenolatom niso potrebni posebni previdnostni ukrepi.

Rifampicin je pri zdravih odraslih prostovoljcih prvi dan sočasnega zdravljenja s kaspofunginom povzročil 60 % povečanje AUC kaspofungina in 170 % zvečanje koncentracije kaspofungina, izmerjene tik pred naslednjim odmerkom, če je bilo zdravljenje z obema zdraviloma uvedeno hkrati. Koncentracije kaspofungina, izmerjene tik pred naslednjim odmerkom, so se po ponavljajočih odmerkih postopoma zmanjšale. Po dveh tednih zdravljenja je imel rifampicin omejen učinek na AUC, koncentracije, izmerjene tik pred naslednjim odmerkom, pa so bile 30 % manjše kot pri odraslih preiskovancih, ki so dobivali samo kaspofungin. Mehanizem interakcije bi morda lahko bila začetna zavora in kasnejša indukcija transportnih beljakovin. Podoben učinek bi lahko pričakovali pri drugih zdravilih, ki inducirajo presnovne encime. Malo podatkov iz populacijskih farmakokinetičnih študij kaže, da lahko sočasna uporaba kaspofungina z induktorji efavirenzom, nevirapinom, rifampicinom, deksametazonom, fenitoinom ali karbamazepinom povzroči zmanjšanje AUC kaspofungina. Pri sočasnem zdravljenju z induktorji presnovnih encimov moramo pri odraslih bolnikih razmisliti o povečanju dnevnega odmerka kaspofungina na 70 mg, po 70 mg uvajalnem odmerku (glejte poglavje 4.2).

Vse zgoraj opisane študije interakcij med učinkovinami pri odraslih so bile izvedene z odmerkom po 50 mg ali 70 mg kaspofungina na dan. Interakcij med večjimi odmerki kaspofungina in drugimi zdravili uradno niso raziskovali.

Rezultati regresijske analize farmakokinetičnih podatkov pri pediatričnih bolnikih kažejo, da lahko sočasna uporaba deksametazona in kaspofungina klinično pomembno zmanjša koncentracijo kaspofungina, izmerjeno tik pred naslednjim odmerkom. To lahko kaže, da induktorji pri pediatričnih bolnikih povzročijo podobno zmanjšanje, kot je bilo ugotovljeno pri odraslih. Če se kaspofungin uporablja pri pediatričnih bolnikih (starih od 12 mesecev do 17 let) sočasno z induktorji očistka zdravila, kakršni so rifampicin, efavirenz, nevirapin, fenitoin, deksametazon ali karbamazepin, je treba razmisliti o uporabi kaspofungina v odmerku 70 mg/m² na dan (pri čemer pa absolutni dnevni odmerek ne sme preseči 70 mg).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi kaspofungina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Kaspofungina se v nosečnosti ne sme uporabljati, razen če to ni nujno potrebno. Študije na živalih so pokazale toksični vpliv na razvoj (glejte poglavje 5.3). V študijah na živalih je kaspofungin prehajal skozi posteljico.

Dojenje

Ni znano, ali se kaspofungin izloča v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje kaspofungina v mleko. Ženske, ki dobivajo kaspofungin, ne smejo dojit.

Plodnost

V študijah, izvedenih na samcih in samicah podgan, kaspofungin ni imel učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3). Za kaspofungin ni nobenih kliničnih podatkov, da bi lahko ocenili njegov vpliv na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah (anafilaksiji in verjetno histaminsko posredovanih neželenih učinkih) (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z invazivno aspergilozo so poročali tudi o pljučnem edemu, sindromu dihalne stiske pri odraslih (ARDS) in rentgensko vidnih infiltratih.

Odrasli bolniki

V kliničnih študijah je 1.865 odraslih oseb dobilo enkratne ali večkratne odmerke kaspofungina: 564 bolnikov s febrilno nevtropenijo (študija empiričnega zdravljenja), 382 bolnikov z invazivno kandidiazo, 228 bolnikov z invazivno aspergilozo, 297 bolnikov z lokaliziranimi okužbami s *Candido* in 394 oseb vključenih v študije I. faze. Bolniki v študiji empiričnega zdravljenja so dobivali kemoterapijo zaradi malignoma ali so prestali presaditev hematopoetskih matičnih celic (vključno z 39 alogenskimi presaditvami). V študijah pri bolnikih s potrjenimi okužbami s *Candido* je imela večina bolnikov z invazivnimi okužbami s *Candido* resne osnovne bolezni (npr. hematološki ali kakšen drug malignom, nedavni večji kirurški poseg, HIV), zaradi katerih so morali sočasno dobivati več zdravil. Bolniki v neprimerjalni študiji *Aspergillus* so pogosto imeli resna predisponirajoča zdravstvena stanja (npr. presaditev kostnega mozga ali perifernih matičnih celic, hematološke malignome, solidne tumorje ali presajene organe), zaradi katerih so morali sočasno dobivati več zdravil.

Flebitis je bil pogost neželeni učinek na mestu vboda pri vseh populacijah bolnikov. Druge lokalne reakcije so vključevale eritem, bolečino/občutljivost, srbenje, izcedek in pekoč občutek.

Klinične in laboratorijske nepravilnosti, o katerih so poročali, so bile pri vseh odraslih, zdravljenih s kaspofunginom (skupno 1.780), ponavadi blage in so le redko vodile v prekinitev zdravljenja.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V kliničnih študijah in/ali v obdobju trženja so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Organski sistem	Pogosti ($\geq 1/100$ do < 1/10)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do < 1/100)	Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	znižanje hemoglobina, znižanje hematokrita, zmanjšano število levkocitov	anemija, trombocitopenija, motnje strjevanja krvi, levkopenija, povečano število eozinofilcev, zmanjšano število trombocitov, povečano število trombocitov, zmanjšano število limfocitov, povečano število levkocitov, zmanjšano število nevtrofilcev	
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija	preobremenitev s tekočino, hipomagneziemija, anoreksija, motnje	

		ravnovesja elektrolitov, hiperglikemija, hipokalcemija, metabolična acidoza	
Psihiatrične motnje		anksioznost, zmedenost, nespečnost	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica, disgevizija, parestezija, zaspanost, tremor, hipestezija	
Očesne bolezni		očesni ikterus, zamegljen vid, edem očesne veke, povečano solzenje	
Srčne bolezni		palpitacije, tahikardija, aritmija, atrijska fibrilacija, kongestivno srčno popuščanje	
Žilne bolezni	flebitis	tromboflebitis, zardevanje, vročinski obliv, hipertenzija, hipotenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	kongestija nosne sluznice, bolečina v žrelu in grlu, tahipneja, bronhospazem, kašelj, paroksizmalna nočna dispneja, hipoksija, inspiratorni piki, piskanje	
Bolezni prebavil	navzea, driska, bruhanje	bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta, dispepsija, nelagodni občutek v želodcu, napihnjenost trebuha, ascites, zaprtje, disfagija, vetrovi	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišane vrednosti jetrnih testov (alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, alkalne fosfataze v krvi, konjugiranega bilirubina, bilirubina v krvi)	holestaza, hepatomegalija, hiperbilirubinemija, zlatenica, nenormalno delovanje jeter, hepatotoksičnost, jetrno obolenje, zvišane vrednosti gama-glutamilttransferaze	
Bolezni kože in podkožja	izpuščaji, srbenje, eritem, hiperhidroza	multiformni eritem, makularni izpuščaji, makulopapulozni izpuščaji, srbeč izpuščaji, urtikarija, alergijski dermatitis, generalizirano srbenje, eritematozni izpuščaji, generalizirani izpuščaji, ošpicam podoben izpuščaji, poškodba kože	toksična epidermalna nekroliza in Stevens-Johnsonov sindrom (glejte poglavje 4.4)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	bolečina v hrbtu, bolečina v okončinah, bolečina v kosteh, šibkost mišic, mialgija	
Bolezni sečil		odpoved ledvic, akutna odpoved ledvic	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura, mrzlica, srbenje na mestu infundiranja	bolečina, bolečina na mestu vstavljenega katetra, utrujenost, občutek mraza, občutek vročine, eritem na mestu infundiranja, induracija na mestu infundiranja, bolečina na mestu infundiranja, oteklina na mestu infundiranja, flebitis na mestu injiciranja, periferni edem, občutljivost, nelagodje v prsnem košu, bolečina v prsnem košu, edem obraza, občutek spremembe telesne temperature, induracija, ektravazacija na mestu infundiranja, draženje na mestu	

		infundiranja, flebitis na mestu infundiranja, izpuščaj na mestu infundiranja, urtikarija na mestu infundiranja, eritem na mestu injiciranja, edem na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, oteklina na mestu injiciranja, splošno slabo počutje, edem	
Preiskave	znižane vrednosti kalija v krvi, znižane vrednosti albumina v krvi	zvišanje kreatinina v krvi, prisotnost eritrocitov v urinu, znižane vrednosti celokupnih beljakovin, prisotnost beljakovin v urinu, podaljšan protrombinski čas, skrajšan protrombinski čas, znižane vrednosti natrija v krvi, zvišane vrednosti natrija v krvi, znižane vrednosti kalcija v krvi, zvišane vrednosti kalcija v krvi, znižane vrednosti klorida v krvi, zvišane vrednosti glukoze v krvi, znižane vrednosti magnezija v krvi, znižane vrednosti fosforja v krvi, zvišane vrednosti fosforja v krvi, zvišane vrednosti sečnine v krvi, podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas, znižane vrednosti hidrogenkarbonata v krvi, zvišane vrednosti klorida v krvi, zvišane vrednosti kalija v krvi, zvišanje krvnega tlaka, znižane vrednosti sečne kisline v krvi, prisotnost krvi v urinu, nenormalni zvoki pri dihanju, znižanje ogljikovega dioksida, zvišane vrednosti imunosupresivov, povišano internacionalno normalizirano razmerje, cilindri v urinu, prisotnost levkocitov v urinu in zvišan pH urina.	

Ovrednotili so tudi odmerke po 150 mg kaspofungina na dan (v času do 51 dni) pri 100 odraslih bolnikih (glejte poglavje 5.1). V študiji so primerjali odmerka 50 mg kaspofungina na dan (po uveljavljem odmerku 70 mg na 1. dan) in 150 mg kaspofungina na dan pri zdravljenju invazivne kandidiaze. Kaže, da je v tej skupini bolnikov varnost kaspofungina pri višjem odmerku na splošno podobna kot pri bolnikih, ki so prejeli 50 mg odmerek kaspofungina na dan. Delež bolnikov z zdravilom povezanimi resnimi neželenimi učinki ali z zdravilom povezanimi neželenimi učinki, zaradi katerih je bil kaspofungin ukinjen, je bil primerljiv v obeh skupinah.

Pediatrični bolniki

Podatki iz 5 kliničnih študij pri 171 pediatričnih bolnikih kažejo, da skupna pojavnost kliničnih neželenih učinkov (26,3 %; 95 % IZ -19,9; 33,6) ni večja kot pri odraslih, zdravljenih s kaspofunginom (43,1 %; 95 % IZ -40,0; 46,2). Vendar pa je profil neželenih učinkov pri pediatričnih bolnikih drugačen kot pri odraslih. Najpogostejši klinični neželeni učinki, povezani z zdravilom, o katerih so poročali pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih s kaspofunginom, so bili zvišana telesna temperatura (11,7 %), izpuščaj (4,7 %) in glavobol (2,9 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih:

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
------------------------	---------------------	--

	($\geq 1/10$)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		povečano število eozinofilcev
Bolezni živčevja		glavobol
Srčne bolezni		tahikardija
Žilne bolezni		zardevanje, hipotenzija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje vrednosti jetrnih encimov (AST, ALT)
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, srbenje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura	mrzlica, bolečina na mestu vstavljenega katetra
Preiskave		znižane vrednosti kalija, hipomagneziemija, zvišane vrednosti glukoze, znižane vrednosti fosforja in zvišane vrednosti fosforja

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o nenamernem zaužitju do 400 mg kaspofungina v enem dnevu. Ti dogodki niso povzročili klinično pomembnih neželenih učinkov. Kaspofungin se ne dializira.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za sistemsko zdravljenje, oznaka ATC: J02AX04

Mehanizem delovanja

Kaspofunginijev acetat je polysintetična lipopeptidna (ehinokandin) spojina, sintetizirana iz fermentacijskega produkta *Glaea-e lozoyensis*. Kaspofunginijev acetat zavira sintezo beta (1,3)-D-glukana, ki je bistvena sestavina celične stene številnih filamentoznih gliv in kvasovk. Beta (1,3)-D-glukan ni prisoten v celicah sesalcev.

Fungicidno delovanje kaspofungina je bilo dokazano proti kvasovkam vrste *Candida*. Študije *in vitro* in *in vivo* so pokazale, da pri izpostavitvi glive *Aspergillus* kaspofunginu pride do lize in odmrtnja apikalnih vršičkov in mest vejanja hif, kjer se odvijata celična rast in delitev.

Farmakodinamični učinki

In vitro je kaspofungin učinkovit proti *Aspergillus* sp. (*Aspergillus fumigatus* [n = 75], *Aspergillus flavus* [n = 111], *Aspergillus niger* [n = 31], *Aspergillus nidulans* [n = 8], *Aspergillus terreus* [n = 52] in *Aspergillus candidus* [n = 3]). *In vitro* je kaspofungin učinkovit tudi proti *Candida* sp. (*Candida albicans* [n = 1.032], *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] in *Candida tropicalis* [n = 258], vključno z izolati s prenosnimi mutacijami, ki so odgovorne za rezistenco na številne antibiotike, in tistimi s pridobljeno ali intrinzično rezistenco na flukonazol, amfotericin B in 5-flucitozin. Testiranje občutljivosti je bilo izvedeno po modifikaciji metode M38-A2 (za *Aspergillus* sp.) kot tudi metode M27-A3 (za *Candida* sp.) Inštituta za klinične in laboratorijske standarde (CLSI, prej znanega pod imenom Nacionalni odbor za klinične laboratorijske standarde [National Committee for Clinical Laboratory Standard – NCCLS]).

Standardizirane tehnike za preizkušanje občutljivosti je za kvasovke določil EUCAST. Zaradi znatnih razlik v razponu MIC vrednosti za kaspofungin med različnimi laboratoriji mejne vrednosti EUCAST za kaspofungin še niso bile določene. Namesto mejnih vrednosti je treba upoštevati, da so izolati vrste *Candida*, ki so občutljivi za anidulafungin kot tudi za mikafungin, občutljivi za kaspofungin. Podobno se izolate *C. parapsilosis*, intermediarne za anidulafungin in mikafungin, upošteva kot intermediarne za kaspofungin.

Mehanizem odpornosti

Pri manjšem številu bolnikov so med zdravljenjem odkrili izolate vrste *Candida* z zmanjšano občutljivostjo na kaspofungin (poročali so o MIC za kaspofungin > 2 mg/l (4-do 30-kratno povečanje MIC), pri čemer so uporabili standardizirane tehnike za testiranje MIC, odobrene s strani CLSI). Ugotovili so, da rezistenco omogočijo mutacije na genih FKS1 in/ali FKS2 (pri *C. glabrata*). Ti primeri so bili povezani s slabimi kliničnimi izidi. Pri *Aspergillus* sp. so *in vitro* ugotovili razvoj rezistence na kaspofungin. V omejenih kliničnih izkušnjah so pri bolnikih z invazivno aspergilozo opazili rezistenco na kaspofungin. Mehanizma rezistence še niso ugotovili. Pojavnost rezistence na kaspofungin pri različnih kliničnih izolatih vrste *Candida* in *Aspergillus* je redka. Rezistenca proti kaspofunginu pri *Candidi* so opazili, vendar se pojavnost rezistence lahko razlikuje glede na vrsto ali območje.

Klinična učinkovitost in varnost

Invazivna kandidiaza pri odraslih bolnikih: V prvotno študijo, ki je primerjala kaspofungin in amfotericin B pri zdravljenju invazivne kandidiaze, je bilo vključenih 239 bolnikov. 24 bolnikov je imelo nevtropenijo. Najpogostejši diagnozi sta bili okužba krvi (kandidemija) (77 %, n = 186) in kandidiazni peritonitis (8 %, n = 19); bolniki s kandidiaznim endokarditisom, osteomielitisom ali meningitisom so bili iz študije izključeni. Kaspofungin so po 70 mg uvajalnem odmerku uporabljali v odmerku 50 mg enkrat na dan. Amfotericin B so pri nenevtropeničnih bolnikih uporabljali v odmerku 0,6 do 0,7 mg/kg/dan, pri nevtropeničnih pa v odmerku 0,7 do 1,0 mg/kg/dan. Intravensko zdravljenje je v povprečju trajalo 11,9 dneva, z razponom od 1 do 28 dni. Za oceno ugodnega odziva sta bila potrebna tako izginitev simptomov kot mikrobiološko izginotje okužbe s *Candido*. V analizo primarne učinkovitosti (analiza MITT; MITT – *modified intention-to-treat*) odziva na koncu intravenskega raziskovanega zdravljenja je bilo vključenih 224 bolnikov; deleža ugodnega odziva pri zdravljenju invazivne kandidiaze s kaspofunginom (73 % [80/109]) in amfotericinom B (62 % [71/115]) sta bila podobna [% razlike 12,7 (95,6-odstotni IZ -0,7, 26,0)]. Med bolniki s kandidemijo sta bila deleža ugodnega odziva na koncu intravenskega raziskovanega zdravljenja v analizi primarne učinkovitosti (analiza MITT) pri kaspofunginu (72 % [66/92]) in amfotericinu B (63 % [59/94]) podobna [% razlike 10,0 (95,0-odstotni IZ -4,5, 24,5)]. Podatkov pri bolnikih z okužbami drugje kot v krvi je bilo manj. Delež ugodnega odziva pri nevtropeničnih bolnikih je bil med prejemniki kaspofungina 7/14 (50 %) in med prejemniki amfotericina B 4/10 (40 %). Ti omejeni podatki so podprti z rezultati študije empiričnega zdravljenja.

■ V drugi študiji so bolniki z invazivno kandidiazo dnevno prejemali kaspofungin v odmerku 50 mg/dan. V drugi študiji so bolniki z invazivno kandidiazo dnevno prejemali kaspofungin v odmerku 50 mg/dan (po uvajalnem odmerku 70 mg na 1. dan) ali 150 mg/dan (glejte poglavje 4.8). V tej študiji so bolnikom dajali odmerke kaspofungina dve uri (namesto običajnega enournega dajanja). Iz študije so izključili bolnike s sumom na kandidiazni endokarditis, meningitis ali osteomielitis. Ker je bila to študija primarnega zdravljenja, so izključili tudi bolnike, ki se bili že prej nedovzetni za protiglivična zdravila. Omejeno je bilo tudi število bolnikov z nevtropenijo, vključenih v študijo (8,0 %). Sekundarni opazovani dogodek v študiji je bila učinkovitost. V analizo učinkovitosti so vključili bolnike, ki so ustrezali vključitvenim kriterijem in ki so prejeli enega ali več odmerkov kaspofungina tekom študije. Na koncu zdravljenja s kaspofunginom je bil delež celotnega ugodnega odziva podoben v obeh zdravljenih skupinah: v skupini, ki je prejela odmerke po 50 mg kaspofungina, je znašal 72 % (73/102), v skupini, ki je prejela odmerke po 150 mg kaspofungina, pa 78 % (74/95) (razlika 6,3 % [95-odstotni IZ - 5,9; 18,4]).

Invazivna aspergiloza pri odraslih bolnikih: 69 odraslih bolnikov (starih 18-80 let) z invazivno aspergilozo je sodelovalo v odprti, neprimerjalni študiji za oceno varnosti, prenašanja in učinkovitosti kaspofungina. Bolniki so morali biti nedovzetni za druga standardna protiglivična zdravila (napredovanje bolezni ali nespremenjeno stanje ob vsaj 7 dnevnom prejetanju drugih protiglivičnih zdravil) (84 % vključenih bolnikov) ali jih niso smeli prenašati (16 % vključenih bolnikov). Večina

bolnikov je imela neko osnovno bolezen/stanje (maligno hematološko bolezen [n = 24], stanje po alogenski presaditvi kostnega mozga ali matičnih celic [n = 18], stanje po presaditvi organa [n = 8], solidni tumor [n = 3] ali drugo bolezen/stanje [n = 10]). Za diagnozo invazivne aspergiloze in odziv na zdravljenje so uporabili stroge definicije, oblikovane po merilih Mycoses Study Group (za ugoden odziv je bilo potrebno klinično pomembno izboljšanje tako radiogramov kot tudi znakov in simptomov). Povprečno trajanje zdravljenja je bilo 33,7 dni, z razponom od 1 do 162 dni. Neodvisni strokovni odbor je ugotovil, da je do ugodnega odziva prišlo pri 41 % (26/63) bolnikih, ki so dobili vsaj en odmerek kaspofungina. Med bolniki, ki so se s kaspofunginom zdravili več kot 7 dni, se jih je na zdravljenje ugodno odzvalo 50 % (26/52). Delež ugodnega odziva je pri bolnikih, ki se na prejšnje zdravljenje niso odzvali, znašal 36 % (19/53), med bolniki, ki prejšnjega zdravljenja niso prenašali, pa 70 % (7/10). Čeprav so bili pri 5 bolnikih, ki so bili v študijo vključeni kot nedovzetni, odmerki prejšnjih protiglivnih zdravil manjši, kot se običajno uporabljajo pri invazivni aspergilozi, je bil delež ugodnega odziva na zdravljenje s kaspofunginom pri njih (2/5) podoben deležu pri ostalih neodzivnih bolnikih (17/48). Delež odziva na zdravljenje je pri bolnikih s pljučno boleznijo znašal 47 % (21/45), pri bolnikih z zunaj-pljučno boleznijo pa 28 % (5/18). Med bolniki z zunaj-pljučno boleznijo sta se na zdravljenje ugodno odzvala 2 bolnika od 8 z gotovo, verjetno ali možno okužbo osrednjega živčevja.

Empirično zdravljenje febrilnih, nevtropeničnih odraslih bolnikov: Klinična študija je zajela skupno 1.111 bolnikov s trdovratno zvišano telesno temperaturo in nevtropenijo. Bolniki so dobivali bodisi kaspofungin 50 mg enkrat na dan (po 70-mg uvajalnem odmerku) ali liposomski amfotericin B 3,0 mg/kg/dan. Za študijo ustrezni bolniki so dobivali kemoterapijo zaradi malignoma ali so prestali presaditev hematopoetskih matičnih celic ter so imeli nevtropenijo (< 500 celic/mm³ 96 ur) in zvišano telesno temperaturo ($> 38,0$ °C), ki se nista odzivali na ≥ 96 -urno parenteralno protibakterijsko terapijo. Določeni čas zdravljenja je bil do 72 ur po tem, ko je nevtropenija izginila, in največ 28 dni; zdravljenje bolnikov s potrjeno glivno okužbo je lahko trajalo dlje. Če je bolnik zdravilo dobro prenašal, a je imel po 5 dneh zdravljenja še vedno zvišano telesno temperaturo, klinično stanje pa se je slabšalo, je bilo mogoče odmerke študijskega zdravila zvečati na 70 mg kaspofungina/dan (13,3 % zdravljenih bolnikov) oz. na 5,0 mg liposomskega amfotericina B/kg/dan (14,3 % zdravljenih bolnikov). V primarno analizo učinkovitosti MITT celotnega ugodnega odziva je bilo vključenih 1.095 bolnikov. Kaspofungin (33,9 %) je bil enako učinkovit kot liposomski amfotericin B (33,7 %) [% razlike 0,2 (95,2-odstotni IZ -5,6, 6,0)]. Celotni odziv je bil ocenjen kot ugoden, če je bilo izpolnjenih vseh 5 naslednjih meril: (1) uspešno zdravljenje katerekoli osnovne glivne okužbe (kaspofungin 51,9 % [14/27], liposomski amfotericin B 25,9 % [7/27]), (2) brez izbruha glivnih okužb med uporabo študijskega zdravila in 7 dni po zaključku zdravljenja (kaspofungin 94,8 % [527/556], liposomski amfotericin B 95,5 % [515/539]), (3) preživetje 7 dni po zaključku raziskovane terapije (kaspofungin 92,6 % [515/556], liposomski amfotericin B 89,2 % [481/539]), (4) brez prekinitve raziskovanega zdravila zaradi z njim povezane toksičnosti ali nezadostne učinkovitosti (kaspofungin 89,7 % [499/556], liposomski amfotericin B 85,5 % [461/539]), (5) izginotje zvišane telesne temperature med obdobjem nevtropenije (kaspofungin 41,2 % [229/556], liposomski amfotericin B 41,4 % [223/539]). Pri osnovnih okužbah z vrsto *Aspergillus* je bil delež odziva na kaspofungin 41,7 % (5/12) in na liposomski amfotericin B 8,3 % (1/12), pri osnovnih okužbah z vrsto *Candida* pa na kaspofungin 66,7 % (8/12) in na liposomski amfotericin B 41,7 % (5/12). Bolniki v kaspofunginski skupini so doživeli izbruh okužbe z naslednjimi redkimi vrstami kvasovk in plesni: *Trichosporon* (1), *Fusarium* (1), *Mucor* (1) in *Rhizopus* (1).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kaspofungina so pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 mesece do 17 let, ocenili v dveh prospektivnih, multicentričnih kliničnih preskušanjih. Načrt študije, diagnostična merila in merila za ocenjevanje učinkovitosti so bili podobni kot pri odgovarjajočih študijah pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 5.1).

Prva študija je bila randomizirana, dvojno slepa študija z 82 bolniki, starimi od 2 do 17 let. Primerjala je kaspofungin (50 mg/m² i.v. enkrat na dan po uvajalnem odmerku 70 mg/m² 1. dan [a ne več kot 70 mg na dan]) in liposomski amfotericin B (3 mg/kg i.v. na dan) v razmerju zdravljenja 2:1 (56 na kaspofunginu, 26 na liposomskem amfotericinu B) kot empirično zdravljenje pediatričnih bolnikov z dolgotrajno zvišano telesno temperaturo in nevtropenijo. Celotna deleža uspeha po rezultatih MITT

analize, prilagojenih glede na stratum tveganja, sta bila: 46,6 % (26/56) za kaspofungin in 32,2 % (8/25) za liposomski amfotericin B.

Druga študija je bila prospektivna, odprta, neprimerjalna študija varnosti in učinkovitosti kaspofungina pri pediatričnih bolnikih (starih od 6 mesecev do 17 let) z invazivno kandidiazo, ezofagealno kandidiazo in invazivno aspergilozo (kot rešilno zdravljenje). Vključenih je bilo 49 bolnikov. Dobivali so kaspofungin, in sicer uveljavljeni odmerek 70 mg/m² 1. dan (a ne več kot 70 mg na dan) in nato 50 mg/m² i.v. enkrat na dan; 48 bolnikov je bilo vključenih v analizo MITT. Od teh jih je 37 imelo invazivno kandidiazo, 10 invazivno aspergilozo in 1 bolnik ezofagealno kandidiazo. Delež ugodnega odziva za posamezno indikacijo so bili na koncu zdravljenja s kaspofunginom v analizi MITT naslednji: 81 % (30/37) pri invazivni kandidiazi, 50 % (5/10) pri invazivni aspergilozi in 100 % (1/1) pri ezofagealni kandidiazi.

V dvojno slepi, randomizirani (2:1), primerjalni nadzorovani študiji so ocenjevali varnost, prenašanje in učinkovitost kaspofungina (2 mg/kg/dan intravensko, infundiran v 2 urah) v primerjavi z amfotericin B deoksiholatom (1 mg/kg/dan) pri novorojenčkih in dojenčkih, mlajših od 3 mesecev, z invazivno kandidiazo (potrjena kultura). Zaradi slabe vključenosti je bila študija zgodaj zaključena in randomiziranih je bilo le 51 bolnikov. Delež bolnikov s preživetjem brez gliv pri 2 tednih po zdravljenju je bil v skupini, ki je prejela kaspofungin (71,0 %), podoben kot v skupini z amfotericin B deoksiholatom (68,8 %). Na podlagi te študije priporočil za odmerjanje pri novorojenčkih in dojenčkih ni mogoče podati.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Kaspofungin se močno veže na albumin. Delež nevezanega kaspofungina v plazmi je od 3,5 % pri zdravih prostovoljcih do 7,6 % pri bolnikih z invazivno kandidiazo. Porazdelitev ima pomembno vlogo v plazemski farmakokinetiki kaspofungina in določa hitrost obeh - faze alfa in faze beta razporeditve. Porazdelitev v tkiva je dosegla največjo vrednost 1,5 do 2 dni po odmerku, ko je bilo v tkiva porazdeljenih 92 % odmerka. Verjetno je, da se samo majhen delež kaspofungina, ki se porazdeli v tkiva, pozneje vrne v plazmo v obliki nespremenjene učinkovine. Tako pride do izločanja, ne da bi se doseglo porazdelitveno ravnoesje, zato je trenutno nemogoče zanesljivo oceniti volumen porazdelitve kaspofungina.

Biotransformacija

Kaspofungin se spontano razgradi v spojino z odprtim obročem. V nadaljnji presnovi pride do peptidne hidrolize in N-acetilacije. Dva vmesna presnovka, ki nastaneta tekom razgradnje v spojino z odprtim obročem, tvorita kovalentne adukte s plazemskimi proteini, ki predstavljajo majhen delež ireverzibilne povezave s plazemskimi proteini.

Študije *in vitro* kažejo, da kaspofungin ne zavira citokrom P450 encimov 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 ali 3A4. V kliničnih študijah kaspofungin ni induciral ali zaviral presnove drugih zdravil z encimom CYP3A4. Kaspofungin ni substrat za P-glikoprotein in je šibek substrat za encime sistema citokrom P450.

Izločanje

Izločanje kaspofungina iz plazme je počasno, očistek znaša 10-12 ml/min. Po eni 1-urni intravenski infuziji se plazemske koncentracije kaspofungina zmanjšujejo večfazno. Takoj po infuziji pride do kratkotrajne faze alfa, ki ji sledi faza beta z razpolovnim časom 9 do 11 ur. Sledi še dodatna faza gama z razpolovnim časom 45 ur. Glavni dejavnik, ki vpliva na plazemski očistek, je porazdelitev, ne pa izločanje ali presnova.

Približno 75 % radioaktivnega odmerka se je izločilo v 27 dneh: 41 % v urinu in 34 % v blatu. V prvih 30 urah po vnosu se kaspofungin le malo izloča ali presnavlja. Izločanje je počasno. Terminalni razpolovni čas radioaktivnosti je bil 12 do 15 dni. Majhna količina kaspofungina se izloči nespremenjena z urinom (približno 1,4 % odmerka).

Kasprofungin kaže zmerno nelinearno farmakokinetiko s povečanim kopičenjem ob povečanem odmerku. Po večkratnih odmerkih je čas do stanja dinamičnega ravnovesja odvisen od odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Večjo izpostavitve kasprofunginu so opazili pri odraslih bolnikih z ledvično okvaro in blago jetrno okvaro, pri ženskah in pri starejših. Na splošno je bilo zvečanje zmerno in ne tako veliko, da bi zahtevalo prilagoditev odmerka. Pri odraslih bolnikih z zmerno jetrno okvaro ali večjo telesno maso je lahko potrebna prilagoditev odmerka (glejte nadaljevanje).

Telesna masa: V populacijski farmakokinetični analizi pri odraslih bolnikih s kandidiazo so ugotovili, da telesna masa vpliva na farmakokinetiko kasprofungina. Plazemske koncentracije se z naraščanjem telesne mase zmanjšajo. Predvidoma je povprečna izpostavitve pri odraslem bolniku, ki tehta 80 kg, približno 23 % manjša kot pri odraslem bolniku, ki tehta 60 kg (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter: Pri odraslih bolnikih z blago jetrno okvaro se AUC poveča za približno 20 %, pri odraslih bolnikih z zmerno jetrno okvaro pa za približno 75 %. Kliničnih izkušenj pri odraslih bolnikih s hudo jetrno okvaro in pri pediatričnih bolnikih s katerokoli stopnjo jetrne okvare ni. V študiji z večkratnimi odmerki je bila AUC pri odraslih bolnikih z zmerno jetrno okvaro po zmanjšanju dnevnega odmerka na 35 mg podobna kot AUC pri odraslih preiskovancih z normalnim delovanjem jeter, ki so dobivali običajen odmerek (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic: V klinični študiji enkratnih 70 mg odmerkov je bila farmakokinetika kasprofungina pri odraslih prostovoljcih z blago ledvično okvaro (kreatininski očistek 50 do 80 ml/min) podobna kot pri kontrolnih preiskovancih. Zaradi zmerne okvare (kreatininski očistek 31 do 49 ml/min), napredovale okvare (kreatininski očistek 5 do 30 ml/min) in končne ledvične odpovedi (kreatininski očistek < 10 ml/min in na dializi) se je plazemska koncentracija kasprofungina po enem odmerku zmerno povečala (razpon: za 30 do 49 % AUC). Vendar pa pri odraslih bolnikih z invazivno kandidiazo, ezofagealno kandidiazo ali z invazivno aspergilozo, ki so dobivali kasprofungin 50 mg v večkratnih dnevni odmerkih, blaga do napredovala ledvična okvara ni pomembno vplivala na koncentracijo kasprofungina. Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Kasprofungin se ne dializira, zato po hemodializi ni potreben nadomestni odmerek.

Spol: Plazemske koncentracije kasprofungina so bile pri ženskah povprečno za 17-38 % večje kot pri moških.

Starejši bolniki: Pri starejših moških preiskovancih so ugotovili zmerno povečanje AUC (28 %) in C_{24h} (32 %) v primerjavi z mladimi moškimi. Pri bolnikih, ki so se zdravili empirično, ali so imeli invazivno kandidiazo je bil pri starejših bolnikih v primerjavi z mlajšimi bolniki opazen podoben zmeren vpliv starosti.

Rasa: Farmakokinetični podatki pri bolnikih so pokazali, da ni bilo klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki kasprofungina pri belcih, črnih, Latinoameričanih ter mešanih belih in indijanskih staršev.

Pediatrični bolniki:

Pri mladostnikih (starih od 12 do 17 let), ki so dobivali kasprofungin v odmerku 50 mg/m² na dan (največ 70 mg na dan) je bila AUC_{0-24h} kasprofungina v plazmi na splošno primerljiva kot pri odraslih, ki so dobivali 50 mg kasprofungina na dan. Vsi mladostniki so dobivali odmerke >50 mg na dan in 6 od 8 jih je dobivalo največji odmerek, 70 mg/dan. Koncentracija kasprofungina v plazmi je bila pri teh mladostnikih nižja kot pri odraslih, ki so dobivali 70 mg na dan, tj. odmerek, ki so ga najpogosteje dobili mladostniki.

Pri otrocih (starih od 2 do 11 let), ki so dobivali kasprofungin v odmerku 50 mg/m² na dan (največ 70 mg na dan), je bila AUC_{0-24h} kasprofungina v plazmi po večkratnih odmerkih primerljiva kot pri odraslih, ki so dobivali 50 mg kasprofungina na dan.

Pri malih otrocih (starih od 12 do 23 mesecev), ki so dobivali kasprofungin v odmerku 50 mg/m² na dan (največ 70 mg na dan), je bila AUC_{0-24h} kasprofungina v plazmi po večkratnih odmerkih

primerljiva kot pri odraslih, ki so dobivali 50 mg kaspofungina na dan, in kot pri starejših otrocih (starih od 2 do 11 let), ki so dobivali dnevni odmerek 50 mg/m².

V celoti je podatkov o farmakokinetiki, učinkovitosti in varnosti, ki so na voljo pri bolnikih, starih od 3 do 10 mesecev, malo. Farmakokinetični podatki so pri enem 10-mesečnem otroku, ki je dobival 50 mg/m² na dan, pokazali AUC_{0-24h} v enakem območju, kot je bila pri starejših otrocih med uporabo 50 mg/m² in odraslih med uporabo 50-mg odmerka, pri enem 6-mesečnem otroku, ki je dobival 50 mg/m², pa je bila AUC_{0-24h} nekoliko večja.

Pri novorojenčkih in dojenčkih (starih <3 mesece), ki so dobivali kaspofungin v odmerku 25 mg/m² Pri novorojenčkih in dojenčkih (starih <3 mesece), ki so dobivali kaspofungin v odmerku 25 mg/m² (kar ustreza povprečnemu dnevniemu odmerku 2,1 mg/kg), sta bili največja koncentracija kaspofungina (C_{1h}) in koncentracija kaspofungina tik pred naslednjim odmerkom (C_{24h}) po večkratnih odmerkih podobni kot pri odraslih, ki so dobivali 50 mg kaspofungina na dan. Prvi dan je bila C_{1h} pri teh novorojenčkih in dojenčkih primerljiva, C_{24h} pa zmerno večja (36 %) v primerjavi z odraslimi. Vendar pa je bila variabilnost opazna tako pri C_{1h} (geometrična sredina 4. dan 11,73 µg/ml, razpon od 2,63 do 22,05 µg/ml) kot pri C_{24h} (geometrična sredina 4. dan 3,55 µg/ml, razpon od 0,13 do 7,17 µg/ml). Meritev AUC_{0-24h} v tej študiji niso naredili zaradi redkega vzorčenja plazme. Opozoriti je treba, da učinkovitost in varnost kaspofungina nista bili dovolj raziskani v prospektivnih kliničnih preskušanjih pri novorojenčkih in dojenčkih, mlajših od 3 mesecev.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti po ponavljajočih odmerkih pri podganah in opicah z odmerki do 7-8 mg/kg intravensko so pokazale reakcije na mestu vbrizganja pri podganah in opicah, znake sproščanja histamina pri podganah in znake neželenih učinkov na jetra pri opicah. Študije toksičnega vpliva na razvoj pri podganah so pokazale, da kaspofungin povzroči zmanjšanje telesne mase ploda in povečanje pojavnosti nepopolnega zakostenevanja vretenc, prsnice in lobanjskih kosti pri odmerkih 5 mg/kg, kar je povezano z neželenimi učinki pri materi, kot so znaki sproščanja histamina pri brejih podganah. Opazili so tudi večjo pojavnost vratnih reber. Izidi poskusov *in vitro* za določanje morebitne genotoksičnosti, kakor tudi *in vivo* kromosomskega testa na kostnem mozgu miši, so bili negativni. Dolgoročne študije pri živalih za oceno karcinogenega potenciala niso bile izvedene. V študijah, izvedenih na samcih in samicah podgan, kaspofungin v odmerkih do 5 mg/kg/dan ni imel učinkov na plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
manitol
jantarna kislina
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Ne mešajte z vehikli, ki vsebujejo glukozo, ker zdravilo Kaspofungin Accord v njih ni stabilno. Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Pripravljeni koncentrat je treba uporabiti takoj. Stabilnostni podatki kažejo, da koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje, ki smo ga pripravili z vodo za injekcije, lahko shranjujemo do 24 ur pri temperaturi 25 °C ali manj.

Razredčeno raztopino za infundiranje je treba uporabiti takoj. Stabilnostni podatki kažejo, da raztopino, ki smo jo pripravili z raztopino natrijevega klorida za infundiranje 9 mg/ml (0,9 %),

4,5 mg/ml (0,45 %) ali 2,25 mg/ml (0,225 %) ali raztopino Ringerjevega laktata, lahko uporabimo v 24 urah, če smo jo shranjevali pri 25 °C ali manj, oziroma v 48 urah, če smo infuzijsko vrečo (steklenico) shranjevali na hladnem pri temperaturi 2 do 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas uporabe po pripravi raztopine in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Normalno naj ta čas ne bi bil daljši od 24 ur, če raztopino shranjujemo pri temperaturi 2 do 8 °C, razen če sta priprava in razredčenje potekala v kontroliranih, validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprte vial: shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kaspofungin Accord 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

10 ml viala iz prozornega stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume in rdečim aluminijastim obročkom s prozorno plastično zaporko.

Kaspofungin Accord 70 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

10 ml viala iz prozornega stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume in rdečim aluminijastim obročkom s prozorno plastično zaporko.

Zdravilo je na voljo v pakiranjih po 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava zdravila Kaspofungin Accord

ZA PRIPRAVO NE UPORABLJAJTE VEHIKLOV, KI VSEBUJEJO GLUKOZO, ker zdravilo Kaspofungin Accord v njih ni stabilno. ZDRAVILA KASPOFUNDIN ACCORD NE MEŠAJTE IN NE INFUNDIRAJTE SKUPAJ S KATERIKOLI DRUGIM ZDRAVILOM, ker ni podatkov o kompatibilnosti zdravila Kaspofungin Accord in drugih substanc, aditivov in zdravil za intravensko uporabo. Raztopino za infundiranje vizualno preglejte, da ne vsebuje vidnih delcev in da ni spremenila barve.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

NAVODILA ZA UPORABO PRI ODRASLIH BOLNIKI (Kaspofungin Accord 50 mg)

1. korak: Priprava koncentrata

Za pripravo koncentrata prenesite vialo na sobno temperaturo in vanjo aseptično dodajte 10,5 ml vode za injekcije. Koncentracija pripravljenega koncentrata bo 5,2 mg/ml.

Beli do skoraj beli kompaktni liofilizirani prašek se bo popolnoma raztopil. Previdno pretresite, da dobite bistro raztopino. Pripravljen raztopino je treba vizualno pregledati, da ne vsebuje vidnih delcev in da ni spremenila barve. Tako pripravljeno raztopino lahko shranite za največ 24 ur pri temperaturi 25 °C ali manj.

2. korak: Priprava končne raztopine zdravila Kaspofungin Accord za infundiranje

Vehikla za pripravo končne raztopine za infundiranje sta 9 mg/ml raztopina natrijevega klorida za injiciranje ali raztopina Ringerjevega laktata. Raztopino za infundiranje pripravite tako, da ustrezno količino pripravljenega koncentrata (kot je prikazano v spodnji preglednici) aseptično dodate v 250 ml infuzijsko vrečko ali steklenico. Če je to iz zdravstvenih razlogov potrebno, lahko za 50 mg ali 35 mg dnevne odmerke pripravite manjšo prostornino infuzije - 100 ml. Raztopine ne uporabite, če je motna ali če je nastala oborina.

PRIPRAVA RAZTOPINE ZA INFUNDIRANJE ZA ODRASLE

ODMEREK*	Prostornina koncentrata zdravila Kaspofungin Accord, ki ga je treba vbrizgati v infuzijsko vrečko ali steklenico	Standardna priprava (koncentrat zdravila Kaspofungin Accord dodan v 250 ml) končna koncentracija	Manjša prostornina infuzije (koncentrat zdravila Kaspofungin Accord dodan v 100 ml) končna koncentracija
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg / zmanjšana prostornina infuzije	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg pri zmerni jetrni okvari (iz ene 50 ml vial)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg pri zmerni jetrni okvari (iz ene 50 ml vial) / zmanjšana prostornina infuzije	7 ml	-	0,34 mg/ml

*Za rekonstitucijo vseh vial je treba uporabiti 10,5 ml vehikla.

NAVODILA ZA UPORABO PRI ODRASLIH BOLNIKI* (Kaspofungin Accord 70 mg)

1. korak: Priprava koncentrata

Za pripravo koncentrata prenesite vialo na sobno temperaturo in vanjo aseptično dodajte 10,5 ml vode za injekcije. Koncentracija pripravljenega koncentrata bo 7,2 mg/ml.

Beli do skoraj beli kompaktni liofilizirani prašek se bo popolnoma raztopil. Previdno pretresite, da dobite bistro raztopino. Pripravljeno raztopino je treba vizualno pregledati, da ne vsebuje vidnih delcev in da ni spremenila barve. Tako pripravljeno raztopino lahko shranite za največ 24 ur pri temperaturi 25 °C ali manj.

2. korak: Priprava končne raztopine zdravila Kaspofungin Accord za infundiranje

Vehikla za pripravo končne raztopine za infundiranje sta 9 mg/ml raztopina natrijevega klorida za injiciranje ali raztopina Ringerjevega laktata. Raztopino za infundiranje pripravite tako, da ustrezno količino pripravljenega koncentrata (kot je prikazano v spodnji preglednici) aseptično dodate v 250 ml infuzijsko vrečko ali steklenico. Če je to iz zdravstvenih razlogov potrebno, lahko za 50 mg ali 35 mg dnevne odmerke pripravite manjšo prostornino infuzije - 100 ml. Raztopine ne uporabite, če je motna ali če je nastala oborina.

PRIPRAVA RAZTOPINE ZA INFUNDIRANJE ZA ODRASLE

ODMEREK*	Prostornina koncentrata zdravila Kaspofungin Accord, ki ga je treba vbrizgati v infuzijsko vrečko ali steklenico	Standardna priprava (koncentrat zdravila Kaspofungin Accord dodan v 250 ml) končna koncentracija	Manjša prostornina infuzije (koncentrat zdravila Kaspofungin Accord dodan v 100 ml) končna koncentracija
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	ni priporočeno
70 mg (iz dveh 50 ml vial)	14 ml	0,28 mg/ml	ni priporočeno
35 mg pri zmerni jetrni okvari (iz ene 70 ml vial)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

*Za rekonstitucijo vseh vial je treba uporabiti 10,5 ml vehikla.

**Če 70 ml viala ni na voljo, lahko 70 ml odmerek pripravite iz dveh 50 ml vial.

NAVODILA ZA UPORABO PRI PEDIATRIČNIH BOLNIKI (Kaspofungin Accord 50 mg)

Izračun telesne površine za pediatrično odmerjanje

Pred pripravo infuzije izračunajte bolnikovo telesno površino po naslednji formuli (Mostellerjeva formula):

$$\text{Telesna površina (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Višina (cm)} \times \text{Telesna masa (kg)}}{3600}}$$

Priprava infuzije 70 mg/m² za pediatrične bolnike, stare >3 mesece (z uporabo 50-mg vial)

- Dejanski uveljavljeni odmerek za pediatričnega bolnika določite na podlagi njegove telesne površine (izračunane, kot je prikazano zgoraj) po naslednji enačbi:
Telesna površina (m²) X 70 mg/m² = uveljavljeni odmerek
Največji uveljavljeni odmerek 1. dan ne sme preseči 70 mg, ne glede na izračunani odmerek za bolnika.
- Pustite, da se ohlajena viala z zdravilom Kaspofungin Accord ogreje na sobno temperaturo.
- Aseptično dodajte 10,5 ml vode za injekcije.^a Pripravljeno raztopino lahko shranite za največ 24 ur pri temperaturi 25 °C ali manj.^b Končna koncentracija kaspofungina v viali bo tako 5,2 mg/ml.
- Količino zdravila, ki ustreza izračunanemu uveljavljenemu odmerku potegnite iz vial (1. korak). To količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin Accord v aseptično prenesite intravensko vrečko (ali steklenico), ki vsebuje 250 ml 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za infundiranje ali raztopine Ringerjevega laktata za infundiranje. Druga možnost je, da količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin Accord dodate zmanjšani količini 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za infundiranje ali raztopine Ringerjevega laktata za infundiranje, vendar končna koncentracija ne sme preseči 0,5 mg/ml. Raztopino za infundiranje je treba uporabiti v 24 urah, če je shranjena pri temperaturi 25 °C ali manj, ali v 48 urah, če je shranjena na hladnem pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Priprava infuzije 50 mg/m² za pediatrične bolnike, stare >3 mesece (z uporabo 50-mg vial)

- Dejanski dnevni vzdrževalni odmerek za pediatričnega bolnika določite na podlagi njegove telesne površine (izračunane, kot je prikazano zgoraj) po naslednji enačbi:
Telesna površina (m²) X 50 mg/m² = dnevni vzdrževalni odmerek
Dnevni vzdrževalni odmerek ne sme preseči 70 mg, ne glede na izračunani odmerek za bolnika.
- Pustite, da se ohlajena viala z zdravilom Kaspofungin Accord ogreje na sobno temperaturo.
- Aseptično dodajte 10,5 ml vode za injekcije.^a Pripravljeno raztopino lahko shranite za največ 24 ur pri temperaturi 25 °C ali manj.^b Končna koncentracija kaspofungina v viali bo tako 5,2 mg/ml.
- Količino zdravila, ki ustreza izračunanemu dnevnemu vzdrževalnemu odmerku, potegnite iz vial (1. korak). To količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin Accord za

infundiranje v aseptično prenesite intravensko vrečko (ali steklenico), ki vsebuje 250 ml 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za infundiranje ali raztopine Ringerjevega laktata za infundiranje. Druga možnost je, da količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin Accord dodate zmanjšani količini 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za infundiranje ali raztopine Ringerjevega laktata za infundiranje, vendar končna koncentracija ne sme preseči 0,5 mg/ml. Raztopino za infundiranje je treba uporabiti v 24 urah, če je shranjena pri temperaturi 25 °C ali manj, ali v 48 urah, če je shranjena na hladnem pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Opombe v zvezi s pripravo:

- a. Bela do skoraj bela pogača se bo povsem raztopila. Nežno mešajte, dokler ne dobite bistre raztopine.
- b. Med pripravo in pred infundiranjem pripravljeno raztopino preglejte in se prepričajte, da ni obarvana in ne vsebuje delcev. Raztopine ne uporabite, če je motna ali če se je pojavila oborina.
- c. Zdravilo Kaspofungin Accord je pripravljeno tako, da zagotavlja polni, na viali označeni odmerek (50 mg), če iz viala potegneta 10 ml.

NAVODILA ZA UPORABO PRI PEDIATRIČNIH BOLNIKI (Kaspofungin Accord 70 mg)

Izračun telesne površine za pediatrično odmerjanje

Pred pripravo infuzije izračunajte bolnikovo telesno površino po naslednji formuli (Mostellerjeva formula):

$$\text{Telesna površina (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Višina (cm)} \times \text{Telesna masa (kg)}}{3600}}$$

Priprava infuzije 70 mg/m² za pediatrične bolnike, stare >3 mesece (z uporabo 70-mg viala)

1. Dejanski uvajalni odmerek za pediatričnega bolnika določite na podlagi njegove telesne površine (izračunane, kot je prikazano zgoraj) po naslednji enačbi:
Telesna površina (m²) X 70 mg/m² = uvajalni odmerek
Največji uvajalni odmerek 1. dan ne sme preseči 70 mg, ne glede na izračunani odmerek za bolnika.
2. Pustite, da se ohlajena viala z zdravilom Kaspofungin Accord ogreje na sobno temperaturo.
3. Aseptično dodajte 10,5 ml vode za injekcije.^a Pripravljeno raztopino lahko shranite za največ 24 ur pri temperaturi 25 °C ali manj.^b Končna koncentracija kaspofungina v viali bo tako 7,2 mg/ml.
4. Količino zdravila, ki ustreza izračunanemu uvajalnemu odmerku potegnite iz viala (1. korak). To količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin Accord v aseptično prenesite intravensko vrečko (ali steklenico), ki vsebuje 250 ml 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za infundiranje ali raztopine Ringerjevega laktata za infundiranje. Druga možnost je, da količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin Accord dodate zmanjšani količini 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za infundiranje ali raztopine Ringerjevega laktata za infundiranje, vendar končna koncentracija ne sme preseči 0,5 mg/ml. Raztopino za infundiranje je treba uporabiti v 24 urah, če je shranjena pri temperaturi 25 °C ali manj, ali v 48 urah, če je shranjena na hladnem pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Priprava infuzije 50 mg/m² za pediatrične bolnike, stare >3 mesece (z uporabo 70-mg viala)

1. Dejanski dnevni vzdrževalni odmerek za pediatričnega bolnika določite na podlagi njegove telesne površine (izračunane, kot je prikazano zgoraj) po naslednji enačbi:
Telesna površina (m²) X 50 mg/m² = dnevni vzdrževalni odmerek
Dnevni vzdrževalni odmerek ne sme preseči 70 mg, ne glede na izračunani odmerek za bolnika.
2. Pustite, da se ohlajena viala z zdravilom Kaspofungin Accord ogreje na sobno temperaturo.

3. Aseptično dodajte 10,5 ml vode za injekcije.^a Pripravljeno raztopino lahko shranite za največ 24 ur pri temperaturi 25 °C ali manj.^b Končna koncentracija kaspofungina v viali bo tako 7,2 mg/ml.
4. Količino zdravila, ki ustreza izračunanemu dnevnemu vzdrževalnemu odmerku, potegnite iz vial (1. korak). To količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin Accord za infundiranje aseptično prenesite v intravensko vrečko (ali steklenico), ki vsebuje 250 ml 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za infundiranje ali raztopine Ringerjevega laktata za infundiranje. Druga možnost je, da količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin Accord dodate zmanjšani količini 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za infundiranje ali raztopine Ringerjevega laktata za infundiranje, vendar končna koncentracija ne sme preseči 0,5 mg/ml. Raztopino za infundiranje je treba uporabiti v 24 urah, če je shranjena pri temperaturi 25 °C ali manj, ali v 48 urah, če je shranjena na hladnem pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Opombe v zvezi s pripravo:

- a. Bela do skoraj bela pogača se bo povsem raztopila. Nežno mešajte, dokler ne dobite bistre raztopine.
- b. Med pripravo in pred infundiranjem pripravljeno raztopino preglejte in se prepričajte, da ni obarvana in ne vsebuje delcev. Raztopine ne uporabite, če je motna ali če se je pojavila oborina.
- c. Zdravilo Kaspofungin Accord je pripravljeno tako, da zagotavlja polni, na viali označeni odmerek (70 mg), če iz vial potegnete 10 ml.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

50 mg: EU/1/15/1081/001
70 mg: EU/1/15/1081/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11 februar 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠCANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF
Velika Britanija

Xellia Pharmaceuticals ApS
Dalslandsgade 11, København S,
2300, Danska

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Kasprofungin Accord 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
kasprofungin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 50 mg kasprofungina (v obliki acetata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, manitol, jantarna kislina in natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba po predhodni pripravi in razredčenju.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE ZDRAVILA

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET
--

EU/1/15/1081/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

<Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.>

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Kasprofungin Accord 50 mg prašek za koncentrat
kasprofungin
intravenska uporaba

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Kaspofungin Accord 70 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
kaspofungin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 70 mg kaspofungina (v obliki acetata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, manitol, jantarna kislina in natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba po predhodni pripravi in razredčenju.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE ZDRAVILA

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1081/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

<Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.>

17. EDINSTVENA OZNAKA - DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Kasprofungin Accord 70 mg prašek za koncentrat
kasprofungin
intravenska uporaba

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Kaspofofungin Accord 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje Kaspofofungin Accord 70 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje kaspofofungin

Preden vi ali vaš otrok dobite to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Kaspofofungin Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Kaspofofungin Accord
3. Kako uporabljati zdravilo Kaspofofungin Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Kaspofofungin Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Kaspofofungin Accord in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Kaspofofungin Accord

Zdravilo Kaspofofungin Accord vsebuje zdravilno učinkovino kaspofofungin. Spada v skupino zdravil, imenovanih antimikotiki.

Za kaj se uporablja zdravilo Kaspofofungin Accord

Zdravilo Kaspofofungin Accord se uporablja za zdravljenje naslednjih okužb pri otrocih, mladostnikih in odraslih:

- resnih glivnih okužb v vaših tkivih ali organih (imenovanih "invazivna kandidaza"). Te okužbe povzročajo glive (kvasovke), imenovane Candida.
Med tiste, ki bi lahko oboleli za temi okužbami, spadajo bolniki po kirurškem posegu in bolniki z oslabelem imunskim sistemom. Zvišana telesna temperatura in mrzlica, ki se ne odzoveta na antibiotično zdravljenje, sta najpogostejša znaka takšne okužbe.
- glivnih okužb v vašem nosu, obnosnih votlinah ali pljučih (imenovanih "invazivna aspergiloza"), če druga protiglivična zdravljenja niso bila učinkovita ali so povzročala neželene učinke. Te okužbe povzroča plesen, imenovana Aspergillus.
Med tiste, ki bi lahko oboleli za to okužbo, spadajo bolniki, ki prejemajo kemoterapijo, bolniki po transplantaciji ali tisti, ki imajo oslabele imunske sisteme.
- verjetnih glivnih okužb, če imate zvišano telesno temperaturo in nizko število belih krvnih celic, ki se ne izboljšata po zdravljenju z antibiotiki. Med bolnike s tveganjem za pojav glivne okužbe spadajo bolniki po kirurškem posegu in bolniki z oslabelem imunskim sistemom.

Kako zdravilo Kaspofofungin Accord deluje

Zdravilo Kaspofofungin Accord povzroča krhkost glivnih celic in ustavi pravilno rast gliv. To ustavi širjenje okužbe in telesu omogoči naravno obrambo, da se popolnoma znebi okužbe.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Kaspofungin Accord

Ne uporabljajte zdravila Kaspofungin Accord:

- če ste alergični na kaspofungin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom, preden začnete uporabljati vaše zdravilo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom, preden dobite zdravilo Kaspofungin Accord:

- če ste alergični na katero koli drugo zdravilo.
- če ste kadar koli imeli težave z jetri –morda boste potrebovali drugačen odmerek tega zdravila.
- če že jemljete ciklosporin (ki se uporablja za preprečevanje reakcije zavrnitve presajenega organa ali za zaviranje vašega imunskega sistema) - zdravnik se bo med zdravljenjem morda odločil za dodatne preiskave krvi.
- če ste kadar koli imeli kakšne druge zdravstvene težave.

Če kaj od zgoraj naštetega velja za vas (ali pa niste prepričani), se pogovorite z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom, preden dobite zdravilo Kaspofungin Accord.

Zdravilo Kaspofungin Accord lahko povzroči tudi resne kožne neželene učinke, kot npr. Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN).

Druga zdravila in zdravilo Kaspofungin Accord

Prosimo, obvestite zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje tudi zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, vključno z zdravili rastlinskega izvora. To je zato, ker lahko zdravilo Kaspofungin Accord vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Prav tako lahko nekatera druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila Kaspofungin Accord.

Obvestite zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- ciklosporin ali takrolimus (ki se uporabljata za preprečevanje reakcije zavrnitve presajenega organa ali za zaviranje vašega imunskega sistema). Zdravnik se bo med zdravljenjem morda odločil za dodatne preiskave krvi.
- nekatera zdravila proti HIV, kot sta efavirenz ali nevirapin
- fenitoin ali karbamazepin (ki se uporabljata za zdravljenje napadov krčev)
- deksametazon (steroid)
- rifampicin (antibiotik)

Če kaj od zgoraj naštetega velja za vas (ali pa niste prepričani), se pogovorite z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom, preden dobite zdravilo Kaspofungin Accord.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden dobite to zdravilo.

- Uporabe zdravila Kaspofungin Accord pri nosečnicah niso preučevali. V nosečnosti se sme uporabljati samo, če možna korist opravičuje morebitno tveganje za nerojenega otroka.
- Ženske, ki uporabljajo zdravilo Kaspofungin Accord, ne smejo dojit.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni podatkov, ki bi kazali, da zdravilo Kaspofungin Accord vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji.

3. Kako uporabljati zdravilo Kaspofungin Accord

Zdravilo Kaspofungin Accord bo vedno pripravil in vam ga dal zdravstveni delavec.

Zdravilo Kaspofungin Accord boste prejeli:

- enkrat dnevno
- s počasno injekcijo v veno (intravenska infuzija)
- infuzija bo trajala približno 1 uro

Zdravnik bo določil trajanje zdravljenja in dnevni odmerek zdravila Kaspofungin Accord. Zdravnik bo spremljal, kako dobro zdravilo učinkuje. Če tehtate več kot 80 kg, bo morda potrebno odmerek prilagoditi.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Odmerek za otroke in mladostnike se lahko razlikuje od odmerka za odrasle bolnike.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Kaspofungin Accord, kot bi smeli

Zdravnik se bo odločil, koliko zdravila Kaspofungin Accord boste prejeli dnevno in trajanje zdravljenja. Če pa vas skrbi, da ste morda dobili prevelik odmerek zdravila Kaspofungin Accord, se takoj pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma povejte zdravniku ali medicinski sestri, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov – morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč:

- izpuščaj, srbenje, občutek vročine, otekanje obraza, ustnic ali žrela ali težave pri dihanju – morda imate histaminsko reakcijo na zdravilo,
- težave pri dihanju s piskanjem ali poslabšanje obstoječega izpuščaja – morda imate alergijsko reakcijo na zdravilo,
- kašelj, resne težave pri dihanju – če ste odrasli in imate invazivno aspergilozo, imate lahko resne težave z dihanjem, ki lahko povzročijo zastoj dihanja.
- izpuščaj, luščenje kože, rane na sluznici, koprivnico, večja področja luščenja kože.

Kot pri katerem koli zdravilu na recept, so nekateri neželeni učinki lahko resni. Za podrobnejše informacije vprašajte zdravnika.

Ostali neželeni učinki pri odraslih so

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšana vrednost hemoglobina (zmanjšana koncentracija snovi, ki prenaša kisik po krvi), zmanjšano število belih krvnih celic
- zmanjšana vrednost albumina (vrsta beljakovine) v vaši krvi, zmanjšana vrednost kalija ali nizka vrednost kalija v krvi
- glavobol
- vnetje ven
- kratka sapa
- driska, siljenje na bruhanje ali bruhanje
- spremembe nekaterih laboratorijskih izvidov krvi (vključno s povečanimi vrednostmi nekaterih jetrnih testov)
- srbenje, izpuščaj, pordelost kože ali čezmerno potenje
- bolečine v sklepih

- mrzlica, zvišana telesna temperatura
- srbenje na mestu injiciranja

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- spremembe nekaterih laboratorijskih izvidov krvi (vključno z motnjami strjevanja krvi, trombocitov, rdečih krvnih celic in belih krvnih celic)
- izguba apetita, povečanje količine telesne tekočine, porušeno ravnotežje soli v telesu, visoke vrednosti sladkorja v krvi, nizke vrednosti kalcija v krvi, zvišane vrednosti kalcija v krvi, nizke vrednosti magnezija v krvi, zvišanje vrednosti kisline v krvi
- zmedenost, živčnost, nespečnost
- omotica, zmanjšan občutek dotika ali zmanjšana občutljivost (predvsem na koži), tresenje, zaspanost, motnje okušanja, mravljinčenje ali odrevenelost
- zamegljen vid, povečano solzenje, otekanje veke, porumenitev beločnice v očeh
- občutek hitrega ali nepravilnega utripanja srca, pospešen srčni utrip, nepravilen srčni utrip, nenormalni srčni ritem, srčno popuščanje
- zardevanje, naval vročine, visok krvni tlak, nizek krvni tlak, rdečina na mestu ob veni, ki je izredno občutljivo na dotik
- piskanje in kašljanje, do katerega pride zaradi zategovanja mišic okrog dihalnih poti, pospešeno dihanje, kratka sapa, ki vas zbudi, pomanjkanje kisika v krvi, nenavadni zvoki pri dihanju, prasketajoči zvoki v pljučih, piskanje, zamašen nos, kašelj, boleče grlo
- bolečina v trebuhu, bolečina v zgornjem delu trebuha, napihnjenost, zaprtje, oteženo požiranje, suha usta, slaba prebava, vetrovi, nelagodje v želodcu, otekanje zaradi nabiranja tekočine okrog trebuha
- zmanjšano izločanje žolča, povečana jetra, porumenitev kože in/ali beločnic v očeh, okvara jeter zaradi zdravil ali kemikalij, motnje v delovanju jeter
- nenormalno kožno tkivo, srbenje po celem telesu, koprivnica, različni izpuščaji, nenormalna koža, rdeče in pogosto srbeče lise na okončinah ter včasih na obrazu in ostalem delu telesa
- bolečina v hrbtu, bolečina v rokah in nogah, bolečina v kosteh, bolečina v mišicah, šibkost mišic
- prenehanje delovanja ledvic, nenadno prenehanje delovanja ledvic
- bolečina na mestu vstavljenega katetra, zapleti na mestu injiciranja (rdečina, otrdlina, bolečina, otekanje, draženje, izpuščaj, koprivnica, uhajanje tekočine iz katetra v tkivo), vnetje vene na mestu injiciranja,
- zvišan krvni tlak in spremembe nekaterih laboratorijskih izvidov krvi (vključno z ledvičnimi elektroliti in s testi strjevanja krvi), zvišane koncentracije zdravil, ki jih uporabljate in oslabijo imunski sistem
- nelagodje v prsnem košu, bolečina v prsnem košu, občutek spremembe telesne temperature, splošno slabo počutje, splošna bolečina, otekanje obraza, otekanje gležnjev, dlani ali stopal, otekanje, občutljivost, utrujenost

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zvišana telesna temperatura

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glavobol
- hiter srčni utrip
- zardevanje, nizek krvni tlak
- spremembe nekaterih laboratorijskih izvidov krvi (povečanje vrednosti nekaterih jetrnih testov)
- srbenje, izpuščaj
- bolečina na mestu vstavljenega katetra
- mrzlica
- spremembe nekaterih laboratorijskih izvidov krvi

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Kaspofungin Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na viali (prvi dve številki pomenita mesec, naslednje štiri pa leto). Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Ko je zdravilo Kaspofungin Accord pripravljeno, ga je treba uporabiti takoj, ker ne vsebuje snovi, ki bi ustavile rast bakterij. Zdravilo lahko pripravi le usposobljeni zdravstveni delavec, ki je prebral celotno navodilo (v nadaljevanju glejte "Navodilo za pripravo in razredčevanje zdravila Kaspofungin Accord").

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Kaspofungin Accord

- Zdravilna učinkovina je kaspofungin. Ena viala zdravila Kaspofungin Accord vsebuje 50 mg ali 70 mg kaspofungina (v obliki acetata).
- Druge sestavine zdravila so: saharoza, manitol, jantarna kislina in natrijev hidroksid (prosimo, glejte Poglavje 2 Kaj morate vedeti preden boste uporabili zdravilo Kaspofungin Accord).

Izgled zdravila Kaspofungin Accord in vsebina pakiranja

Kaspofungin Accord prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je bel do skoraj bel prašek.

Vsako pakiranje vsebuje eno vialo s praškom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španija

Izdelovalec

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow, Middlesex, HA1 4HF
Velika Britanija

Xellia Pharmaceuticals ApS
Dalslandsgade 11, København S,
2300, Danska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodilo za pripravo in razredčevanje zdravila Kaspofungin Accord:

Priprava zdravila Kaspofungin Accord

NE UPORABLJAJTE VEHIKLOV, KI VSEBUJEJO GLUKOZO, ker zdravilo KASPOFUNGIN ACCORD v njih ni stabilno. ZDRAVILA KASPOFUNGIN ACCORD NE MEŠAJTE IN NE INFUNDIRAJTE SKUPAJ S KATERIMKOLI DRUGIM ZDRAVILOM, ker ni podatkov o kompatibilnosti zdravila Kaspofungin Accord in drugih substanc, aditivov in zdravil za intravensko uporabo. Raztopino za infundiranje vizualno preglejte, da ne vsebuje vidnih delcev in da ni spremenila barve.

NAVODILA ZA UPORABO PRI ODRASLIH BOLNIKI (Kaspofungin Accord 50 mg)

1. korak: Priprava koncentrata

Za pripravo koncentrata prenesite vialo na sobno temperaturo in vanjo aseptično dodajte 10,5 ml vode za injekcije. Koncentracija pripravljenega koncentrata bo 5,2 mg/ml.

Beli do skoraj beli kompaktni liofilizirani prašek se bo popolnoma raztopil. Previdno pretresite, da dobite bistro raztopino. Pripravljeno raztopino je treba vizualno pregledati, da ne vsebuje vidnih delcev in da ni spremenila barve. Tako pripravljeno raztopino lahko shranite za največ 24 ur pri temperaturi 25 °C ali manj.

2. korak: Priprava končne raztopine za infundiranje

Vehikla za pripravo končne raztopine za infundiranje sta 9 mg/ml raztopina natrijevega klorida za injiciranje ali raztopina Ringerjevega laktata. Raztopino za infundiranje pripravite tako, da ustrezno količino pripravljenega koncentrata (kot je prikazano v spodnji preglednici) aseptično dodate v 250 ml infuzijsko vrečko ali steklenico. Če je to iz zdravstvenih razlogov potrebno, lahko za 50 mg ali 35 mg dnevne odmerke pripravite manjšo prostornino infuzije – 100 ml. Raztopine ne uporabite, če je motna ali če je nastala oborina.

PRIPRAVA RAZTOPINE ZA INFUNDIRANJE ZA ODRASLE

ODMEREK*	Prostornina koncentrata zdravila Kaspofungin Accord, ki ga je treba vbrizgati v infuzijsko vrečko ali steklenico	Standardna priprava (koncentrat zdravila Kaspofungin Accord dodan v 250 ml) končna koncentracija	Infuzija z zmanjšano prostornino (koncentrat zdravila Kaspofungin Accord dodan v 100 ml) končna koncentracija
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg / zmanjšana prostornina infuzije	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg pri zmerni jetrni okvari (iz ene vial po 50 mg)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg pri zmerni jetrni okvari (iz ene vial po 50 mg)/ zmanjšana prostornina infuzije	7 ml	-	0,34 mg/ml

*Za rekonstitucijo vseh vial je treba uporabiti 10,5 ml vehikla.

NAVODILA ZA UPORABO PRI ODRASLIH BOLNIKI (Kaspofungin Accord 70 mg)

1. korak: Priprava koncentrata

Za pripravo koncentrata prenesite vialo na sobno temperaturo in vanjo aseptično dodajte 10,5 ml vode za injekcije. Koncentracija pripravljenega koncentrata bo 7,2 mg/ml.

Beli do sivobeli kompaktni liofilizirani prašek se bo popolnoma raztopil. Previdno pretresite, da dobite bistro raztopino. Pripravljeno raztopino je treba vizualno pregledati, da ne vsebuje vidnih delcev in da ni spremenila barve. Tako pripravljeno raztopino lahko shranite za največ 24 ur pri temperaturi 25 °C ali manj.

2. korak: Priprava končne raztopine zdravila Kaspofungin Accord za infundiranje

Vehikla za pripravo končne raztopine za infundiranje sta 9 mg/ml raztopina natrijevega klorida za injiciranje ali raztopina Ringerjevega laktata. Raztopino za infundiranje pripravite tako, da ustrezno količino pripravljenega koncentrata (kot je prikazano v spodnji preglednici) aseptično dodate v 250 ml infuzijsko vrečko ali steklenico. Če je to iz zdravstvenih razlogov potrebno, lahko za 50 mg ali 35 mg dnevne odmerke pripravite manjšo prostornino infuzije - 100 ml. Raztopine ne uporabite, če je motna ali če je nastala oborina.

PRIPRAVA RAZTOPINE ZA INFUNDIRANJE ZA ODRASLE

ODMEREK*	Prostornina koncentrata zdravila Kaspofungin Accord, ki ga je treba vbrizgati v infuzijsko vrečko ali steklenico	Standardna priprava (koncentrat zdravila Kaspofungin Accord dodan v 250 ml) končna koncentracija	Manjša prostornina infuzije (koncentrat zdravila Kaspofungin Accord dodan v 100 ml) končna koncentracija
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	ni priporočeno
70 mg (iz dveh 50 ml vial)	14 ml	0,28 mg/ml	ni priporočeno
35 mg pri zmerni jetrni okvari (iz ene 70 ml vial)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

*Za rekonstitucijo vseh vial je treba uporabiti 10,5 ml vehikla.

**Če 70 ml viala ni na voljo, lahko 70 ml odmerek pripravite iz dveh 50 ml vial.

NAVODILA ZA UPORABO PRI PEDIATRIČNIH BOLNIKI (Kaspofungin Accord 50 mg)

Izračun telesne površine za pediatrično odmerjanje

Pred pripravo infuzije izračunajte bolnikovo telesno površino po naslednji formuli (Mostellerjeva² formula):

$$\text{Telesna površina (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Višina (cm)} \times \text{Telesna masa (kg)}}{3600}}$$

Priprava infuzije 70 mg/m² za pediatrične bolnike, stare >3 mesece (z uporabo 50-mg vial)

- Dejanski uvajalni odmerek za pediatričnega bolnika določite na podlagi njegove telesne površine (izračunane, kot je prikazano zgoraj) po naslednji enačbi:
Telesna površina (m²) X 70 mg/m² = uvajalni odmerek
Največji uvajalni odmerek 1. dan ne sme preseči 70 mg, ne glede na izračunani odmerek za bolnika.
- Pustite, da se ohlajena viala z zdravilom Kaspofungin Accord ogreje na sobno temperaturo.
- Aseptično dodajte 10,5 ml vode za injekcije.^a Pripravljeno raztopino lahko shranite za največ 24 ur pri temperaturi 25 °C ali manj.^b Končna koncentracija kaspofungina v viali bo tako 5,2 mg/ml.
- Količino zdravila, ki ustreza izračunanemu uvajalnemu odmerku potegnite iz vial (1. korak). To količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin Accord aseptično prenesite v intravensko vrečko (ali steklenico), ki vsebuje 250 ml 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za infundiranje ali raztopine Ringerjevega laktata za infundiranje. Druga možnost je, da količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin Accord dodate zmanjšani količini 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za infundiranje ali

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

raztopine Ringerjevega laktata za infundiranje, vendar končna koncentracija ne sme preseči 0,5 mg/ml. Raztopino za infundiranje je treba uporabiti v 24 urah, če je shranjena pri temperaturi 25 °C ali manj, ali v 48 urah, če je shranjena na hladnem pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Priprava infuzije 50 mg/m² za pediatrične bolnike, stare >3 mesece (z uporabo 50-mg viala)

1. Dejanski dnevni vzdrževalni odmerek za pediatričnega bolnika določite na podlagi njegove telesne površine (izračunane, kot je prikazano zgoraj) po naslednji enačbi:
 $\text{Telesna površina (m}^2\text{)} \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{dnevni vzdrževalni odmerek}$
Dnevni vzdrževalni odmerek ne sme preseči 70 mg, ne glede na izračunani odmerek za bolnika.
2. Pustite, da se ohlajena viala z zdravilom Kaspofungin Accord ogreje na sobno temperaturo.
3. Aseptično dodajte 10,5 ml vode za injekcije.^a Pripravljen raztopino lahko shranite za največ 24 ur pri temperaturi 25 °C ali manj.^b Končna koncentracija kaspofungina v viali bo tako 5,2 mg/ml.
4. Količino zdravila, ki ustreza izračunanemu dnevnemu vzdrževalnemu odmerku, potegnite iz viala (1. korak). To količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin Accord aseptično prenesite v intravensko vrečko (ali steklenico), ki vsebuje 250 ml 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za infundiranje ali raztopine Ringerjevega laktata za infundiranje. Druga možnost je, da količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin Accord dodate zmanjšani količini 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za infundiranje ali raztopine Ringerjevega laktata za infundiranje, vendar končna koncentracija ne sme preseči 0,5 mg/ml. Raztopino za infundiranje je treba uporabiti v 24 urah, če je shranjena pri temperaturi 25 °C ali manj, ali v 48 urah, če je shranjena na hladnem pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Opombe v zvezi s pripravo:

- a. Bela do skoraj bela pogača se bo povsem raztopila. Nežno mešajte, dokler ne dobite bistre raztopine.
- b. Med pripravo in pred infundiranjem pripravljeno raztopino preglejte in se prepričajte, da ni obarvana in ne vsebuje delcev. Raztopine ne uporabite, če je motna ali če se je pojavila oborina.
- c. Zdravilo Kaspofungin Accord je pripravljeno tako, da zagotavlja polni, na viali označeni odmerek (50 mg), če iz viala potegnete 10 ml.

NAVODILA ZA UPORABO PRI PEDIATRIČNIH BOLNIKI (Kaspofungin Accord 70 mg)

Izračun telesne površine za pediatrično odmerjanje

Pred pripravo infuzije izračunajte bolnikovo telesno površino po naslednji formuli (Mostellerjeva³ formula):

$$\text{Telesna površina (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Višina(cm)} \times \text{Telesna masa(kg)}}{3600}}$$

Priprava infuzije 70 mg/m² za pediatrične bolnike, stare >3 mesece (z uporabo 70-mg viala)

1. Dejanski uvajalni odmerek za pediatričnega bolnika določite na podlagi njegove telesne površine (izračunane, kot je prikazano zgoraj) po naslednji enačbi:
 $\text{Telesna površina (m}^2\text{)} \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{uvajalni odmerek}$
Največji uvajalni odmerek 1. dan ne sme preseči 70 mg, ne glede na izračunani odmerek za bolnika.
2. Pustite, da se ohlajena viala z zdravilom Kaspofungin Accord ogreje na sobno temperaturo.
3. Aseptično dodajte 10,5 ml vode za injekcije.^a Pripravljen raztopino lahko shranite za največ 24 ur pri temperaturi 25 °C ali manj.^b Končna koncentracija kaspofungina v viali bo tako 7,2 mg/ml.
4. Količino zdravila, ki ustreza izračunanemu uvajalnemu odmerku, potegnite iz viala (1. korak). To količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin Accord aseptično prenesite v

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

intravensko vrečko (ali steklenico), ki vsebuje 250 ml 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za infundiranje ali raztopine Ringerjevega laktata za infundiranje. Druga možnost je, da količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin Accord dodate zmanjšani količini 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za infundiranje ali raztopine Ringerjevega laktata za infundiranje, vendar končna koncentracija ne sme preseči 0,5 mg/ml. Raztopino za infundiranje je treba uporabiti v 24 urah, če je shranjena pri temperaturi 25 °C ali manj, ali v 48 urah, če je shranjena na hladnem pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Priprava infuzije 50 mg/m² za pediatrične bolnike, stare >3 mesece (z uporabo 70-mg viala)

1. Dejanski dnevni vzdrževalni odmerek za pediatričnega bolnika določite na podlagi njegove telesne površine (izračunane, kot je prikazano zgoraj) po naslednji enačbi:
 $\text{Telesna površina (m}^2\text{)} \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{dnevni vzdrževalni odmerek}$
Dnevni vzdrževalni odmerek ne sme preseči 70 mg, ne glede na izračunani odmerek za bolnika.
2. Pustite, da se ohlajena viala z zdravilom Kaspofungin Accord ogreje na sobno temperaturo.
3. Aseptično dodajte 10,5 ml vode za injekcije.^a Pripravljeno raztopino lahko shranite za največ 24 ur pri temperaturi 25 °C ali manj.^b Končna koncentracija kaspofungina v viali bo tako 7,2 mg/ml.
4. Količino zdravila, ki ustreza izračunanemu dnevnemu vzdrževalnemu odmerku potegnite iz viala (1. korak). To količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin Accord za infundiranje aseptično prenesite v intravensko vrečko (ali steklenico), ki vsebuje 250 ml 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za infundiranje ali raztopine Ringerjevega laktata za infundiranje. Druga možnost je, da količino (ml)^c pripravljene raztopine zdravila Kaspofungin Accord dodate zmanjšani količini 0,9 %, 0,45 % ali 0,225 % raztopine natrijevega klorida za infundiranje ali raztopine Ringerjevega laktata za infundiranje, vendar končna koncentracija ne sme preseči 0,5 mg/ml. Raztopino za infundiranje je treba uporabiti v 24 urah, če je shranjena pri temperaturi 25 °C ali manj, ali v 48 urah, če je shranjena na hladnem pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Opombe v zvezi s pripravo:

- a. Bela do skoraj bela pogača se bo povsem raztopila. Nežno mešajte, dokler ne dobite bistre raztopine.
- b. Med pripravo in pred infundiranjem pripravljeno raztopino preglejte in se prepričajte, da ni obarvana in ne vsebuje delcev. Raztopine ne uporabite, če je motna ali če se je pojavila oborina.
- c. Zdravilo Kaspofungin Accord je pripravljeno tako, da zagotavlja polni, na viali označeni odmerek (70 mg), če iz viala potegnete 10 ml.