

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

DALVOCANS[®], 50 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

DALVOCANS[®], 70 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

INN: kaspofungin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

DALVOCANS[®], 50 mg, prašak za koncentrat za infuziju

Jedna bočica sadrži 50 mg kaspofungina (u obliku kaspofungin-acetata).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna bočica od 50 mg sadrži 35,7 mg saharoze.

DALVOCANS[®], 70 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

Jedna bočica sadrži 70 mg kaspofungina (u obliku kaspofungin-acetata).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna bočica od 70 mg sadrži 50 mg saharoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju.

Liofilizirani prašak bele do skoro bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Lečenje invazivne kandidijaze kod odraslih ili pedijatrijskih pacijenata.
- Lečenje invazivne aspergiloze kod odraslih ili pedijatrijskih pacijenata koji ne reaguju na amfotericin B, lipidne formulacije amfotericina B i/ili itrakonazola, ili ne podnose te lekove. Izostanak odgovora na lečenje (refraktornost) definiše se kao napredovanje infekcije ili izostanak poboljšanja nakon najmanje 7 dana prethodnog uzimanja terapijskih doza efikasne antigljivične terapije.
- Empirijska terapija za suspektne gljivične infekcije (poput infekcija gljivicama roda *Candida* ili *Aspergillus*) odraslih ili pedijatrijskih febrilnih pacijenata sa neutropenijom.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje kaspofunginom mora da započne lekar koji ima iskustvo u lečenju invazivnih fungalnih infekcija.

Doziranje

Odrasli pacijenti

Prvog dana lečenja treba dati jednokratnu udarnu dozu od 70 mg a zatim nastaviti sa primenom 50 mg leka dnevno. Kod pacijenata čija je telesna masa iznad 80 kg preporučuje se da se, nakon primene početne udarne doze od 70 mg, nastavi sa primenom kaspofungina u dozi od 70 mg dnevno (videti odeljak 5.2). Nije potrebno prilagođavati dozu u odnosu na pol ili rasu pacijenta (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijski pacijenti (uzrasta od 12 meseci do 17 godina)

Kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 12 meseci do 17 godina) doza leka se određuje na osnovu površine tela pacijenta (videti Uputstvo za upotrebu kod pedijatrijskih pacijenata, Mosteller1-ova formula).

¹Mosteller AD: Pojednostavljena formula za izračunavanje površine tela, N Engl J Med 1987, Oct 22; 317 (17); 1098

Kod svih indikacija prvog dana lečenja treba dati jednokratnu udarnu dozu od 70 mg/m² (ne sme da pređe stvarnu dozu od 70 mg), a zatim nastaviti sa primenom 50 mg/m² leka dnevno (ne sme da pređe stvarnu dozu od 70 mg dnevno). Ukoliko se dnevna doza od 50 mg/m² dobro podnosi ali ne daje odgovarajući klinički odgovor, dnevna doza može da se poveća na 70 mg/ m² dnevno (ne sme da pređe stvarnu dozu od 70 mg dnevno).

Efikasnost i bezbednost kaspofungina nisu dovoljno ispitivani u kliničkim studijama na novorođenčadi i odojčadi uzrasta ispod 12 meseci. Stoga se preporučuje oprez ako se lek daje ovoj uzrasnoj grupi. Ograničeni podaci ukazuju na to da se može razmotriti primena kaspofungina u dozi od 25 mg/ m² dnevno kod novorođenčadi i odojčadi (uzrasta ispod 3 meseca) i 50 mg/m² kod male dece (uzrasta od 3 do 11 meseci) (videti odeljak 5.2).

Dužina terapije

Dužina empirijske terapije mora se odrediti na osnovu kliničkog odgovora pacijenta na terapiju. Lečenje se mora nastaviti do 72 sata nakon nestanka simptoma neutropenije (apsolutni broj neutrofila \geq 500). Lečenje kod pacijenata sa dijagnostikovanom gljivičnom infekcijom mora trajati najmanje 14 dana i mora se nastaviti najmanje 7 dana nakon prestanka neutropenije i nestanka kliničkih simptoma.

Dužina lečenja invazivne kandidijaze mora se odrediti na osnovu kliničkog i mikrobiološkog odgovora pacijenta. Nakon što se znaci i simptomi invazivne kandidijaze poboljšaju, a mikrobiološke kulture postanu negativne, može da se razmotri prelazak na lečenje oralnim antimikoticima. Uopšteno, antigljivična terapija treba da se nastavi još najmanje 14 dana nakon dobijanja poslednje pozitivne kulture.

Dužina lečenja invazivne aspergiloze treba da se odredi za svaki slučaj pojedinačno, a na osnovu težine osnovne bolesti, oporavka od imunosupresije i kliničkog odgovora pacijenta. Uopšteno, terapija treba da se nastavi još najmanje sedam dana nakon nestanka simptoma.

Podaci o bezbednosti leka kada terapija traje duže od 4 nedelje su ograničeni. Međutim, dostupni podaci pokazuju da se kaspofungin dobro podnosi pri dužem trajanju lečenja (do 162 dana kod odraslih pacijenata i do 87 dana kod pedijatrijskih pacijenata).

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata (65 godina i stariji) površina ispod krive (PIK) povećava se za približno 30%. Međutim, nije potrebno sistematsko prilagođavanje doze. Terapijsko iskustvo kod pacijenata od 65 godina i starijih je ograničeno (videti odeljak 5.2).

Bubrežna insuficijencija

Nije potrebno prilagođavati dozu leka kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom (videti odeljak 5.2).

Insuficijencija jetre

Kod odraslih pacijenata sa blagom insuficijencijom jetre (Child-Pugh skor 5 do 6) dozu ne treba prilagođavati. Kod odraslih pacijenata sa umerenom insuficijencijom jetre (Child-Pugh skor 7 do 9) preporučena doza kaspofungina, na osnovu farmakokinetičkih podataka, je 35 mg dnevno. Prvog dana lečenja mora se primeniti početna udarna doza od 70 mg. Nema kliničkih iskustava kod odraslih pacijenata

sa teškom insuficijencijom jetre (Child-Pugh skor veći od 9), kao ni kod pedijatrijskih pacijenata sa bilo kojim stepenom insuficijencije jetre (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena sa induktorima metaboličkih enzima

Ograničeni podaci pokazuju da se povećanje dnevne doze kaspofungina na 70 mg nakon primene udarne doze od 70 mg mora razmotriti kada se kaspofungin daje odraslim pacijentima istovremeno sa nekim induktorima metaboličkih enzima (videti odeljak 4.5). Kada se kaspofungin daje pedijatrijskim pacijentima (uzrasta od 12 meseci do 17 godina) istovremeno sa ovim istim induktorima metaboličkih enzima (videti odeljak 4.5) treba uzeti u obzir primenu kaspofungina u dozi od 70 mg/ m² dnevno (ne sme da pređe stvarnu dozu od 70 mg dnevno).

Način primene

Nakon rekonstitucije i razblaživanja rastvor treba primeniti kao sporu intravensku infuziju u trajanju od približno sat vremena. Za uputstva za rekonstituciju videti odeljak 6.6.

Dostupne su bočice od 70 mg i 50 mg.

Kaspofungin treba da se daje u obliku pojedinačne infuzije jednom dnevno.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju drugu pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pri primeni kaspofungina zabeleženi su slučajevi anafilakse. Ako se ona pojavi, mora se prekinuti primena kaspofungina i primeniti odgovarajuće lečenje. Prijavljena su neželjena dejstva koja bi mogla biti posredovana histaminom, uključujući osip, oticanje lica, angioedem, pruritus, osećaj toplote ili bronhospazam zbog kojih bi moglo biti neophodno prekinuti lečenje i/ili primeniti odgovarajuće lečenje.

Ograničeni podaci ukazuju da kaspofungin ne deluje na ređe sojeve kvasnica koji nisu iz roda *Candida* i plesni koje nisu iz roda *Aspergillus*. Efikasnost kaspofungina na te gljivične patogene nije utvrđena.

Istovremena primena kaspofungina i ciklosporina ispitivana je kod zdravih odraslih dobrovoljaca i kod odraslih pacijenata. Kod nekih zdravih odraslih dobrovoljaca koji su primili dve doze od 3 mg/kg ciklosporina sa kaspofunginom zabeležen je prolazni porast vrednosti alanin-transaminaze (ALT) i aspartat-transaminaze (AST) koje su bile manje ili jednake trostrukoj vrednosti gornje granice normale (*Upper Limit of Normal* – ULN) i koje su se vratile na normalne vrednosti nakon prekida terapije. U retrospektivnom kliničkom ispitivanju na 40 pacijenata tokom primene nakon stavljanja leka u promet, koji su primali kaspofungin i ciklosporin tokom 1 do 290 dana (srednji broj dana 17,5) nisu bili zabeleženi teški hepatički neželjeni događaji. Ovi podaci ukazuju na to da se kaspofungin i ciklosporin mogu davati istovremeno pacijentima kod kojih je očekivana korist veća od mogućeg rizika terapije. Prilikom istovremene primene kaspofungina i ciklosporina treba pažljivo pratiti vrednosti enzima jetre.

Kod odraslih pacijenata sa blagom i umerenom insuficijencijom jetre PIK se povećava za oko 20%, odnosno 75%. Kod odraslih pacijenata sa umerenom insuficijencijom jetre preporučuje se smanjenje dnevne doze na 35 mg. Nema kliničkih iskustava kod odraslih pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre ili kod pedijatrijskih pacijenata sa bilo kojim stepenom insuficijencije jetre. Očekuje se veća izloženost nego kod pacijenata sa umerenom insuficijencijom jetre pa kod tih pacijenata kaspofungin treba da se daje oprezno (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Zapaženi su poremećaji vrednosti laboratorijskih testova funkcije jetre kod zdravih dobrovoljaca, kao i kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata lečenih kaspofunginom. Kod nekih odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa u osnovi teškim stanjem, koji su istovremeno sa kaspofunginom uzimali i druge lekove, prijavljeni su slučajevi klinički značajnog poremećaja funkcije jetre, hepatitisa i insuficijencije jetre; uzročna veza sa

kaspofunginom nije ustanovljena. Neophodno je pažljivo pratiti pacijente kod kojih se razvijaju poremećaji testova funkcije jetre, kako bi se uočili znakovi pogoršanja ovih testova, kada je potrebno ponovo proceniti odnos koristi i rizika terapije kaspofunginom.

Ovaj lek sadrži saharozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjima netolerancije na fruktozu ili saharazno-izomaltazne insuficijencije ne smeju da uzimaju ovaj lek (videti odeljak 2).

Nakon stavljanja kaspofungina u promet prijavljeni su slučajevi *Stevens-Johnson-ovog* sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN). Potreban je oprez kod pacijenata s alergijskom kožnom reakcijom u anamnezi (videti odeljak 4.8).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istraživanja *in vitro* pokazuju da kaspofungin-acetat nije inhibitor nijednog od enzima u sistemu citohrom P450 (CYP). U kliničkim ispitivanjima kaspofungin nije indukovao metabolizam drugih supstanci koji se odvija posredstvom enzima CYP3A4. Kaspofungin nije supstrat za P-glikoprotein, a slab je supstrat za enzime citohroma P450. Međutim, farmakološka i klinička ispitivanja su pokazala da kaspofungin stupa u interakcije sa drugim lekovima (videti donji tekst).

U dva klinička istraživanja sprovedena na zdravim odraslim dobrovoljcima, ciklosporin A (jedna doza od 4 mg/kg ili dve doze od 3 mg/kg u razmaku od 12 sati) je povećao PIK kaspofungina za oko 35%. Taj porast vrednosti PIK je verovatno posledica smanjenog preuzimanja kaspofungina od strane jetre. Kaspofungin nije povećao koncentraciju ciklosporina u plazmi. Kod istovremene primene kaspofungina i ciklosporina uočen je prolazni porast vrednosti jetrenih enzima ALT i AST koje su bile do tri puta veće od gornje granice normale, a koje su se vratile na normalne vrednosti nakon prestanka uzimanja leka. U retrospektivnom kliničkom ispitivanju sprovedenom na 40 pacijenata koji su lečeni nakon stavljanja leka u promet, a koji su primali kaspofungin i ciklosporin tokom 1 do 290 dana (medijana broja dana 17,5) nije bilo prijavljenih ozbiljnih neželjenih događaja povezanih sa jetrom (videti odeljak 4.4). Ako se ova dva leka daju istovremeno treba pažljivo pratiti vrednost jetrenih enzima.

Kod zdravih odraslih dobrovoljaca kaspofungin je smanjio koncentraciju takrolimusa na kraju doznog intervala (koncentracija neposredno pre uzimanja sledeće doze leka) za 26%. Stoga, kod pacijenata koji istovremeno uzimaju ova dva leka, mora se uvesti standardno praćenje nivoa takrolimusa u krvi i obavezno prilagoditi njegovu dozu na odgovarajući način.

Rezultati kliničkih istraživanja na zdravim odraslim dobrovoljcima pokazuju da itrakonazol, amfotericin B, mikofenolat, nelfinavir ili takrolimus ne utiču na farmakokinetiku kaspofungina na klinički značajan način. Kaspofungin nije imao uticaj na farmakokinetiku amfotericina B, itrakonazola, rifampicina ili mikofenolat-mofetila. Iako su podaci o bezbednosti ograničeni, čini se da, pri istovremenoj primeni kaspofungina i amfotericina B, itrakonazola, nelfinavira ili mikofenolat-mofetila nije neophodno primeniti posebne mere opreza.

Rifampicin je povećao PIK kaspofungina za 60%, a koncentraciju kaspofungina na kraju doznog intervala za 170% prvog dana njihove istovremene primene kod zdravih odraslih dobrovoljaca. Koncentracije kaspofungina na kraju doznog intervala postepeno su se snižavale nakon ponovljene primene. Nakon dve nedelje primene rifampicin je ispoljio slab efekat na PIK, ali su koncentracije na kraju doznog intervala bile za 30% niže nego kod odraslih ispitanika koji su primali samo kaspofungin. Mehanizam interakcije mogao bi da bude posledica početne inhibicije i naknadne indukcije transportnih proteina. Sličan efekat može da se očekuje i za druge lekove koji indukuju metaboličke enzime. Ograničeni podaci iz populacionih farmakokinetičkih ispitivanja pokazuju da istovremena primena kaspofungina sa induktorima kao što su efavirenz, nevirapin, rifampicin, deksametazon, fenitoin ili karbamazepin, može da dovede do smanjenja PIK kaspofungina. Prilikom istovremene primene sa induktorima metaboličkih enzima potrebno je razmotriti povećanje dnevne doze kaspofungina kod odraslih pacijenata na 70 mg nakon primene početne udarne doze od 70 mg (videti odeljak 4.2).

Sve studije sa odraslim pacijentima u kojima su ispitivane gore navedene interakcije između lekova, sprovedene su sa dnevnim dozama kaspofungina od 50 ili 70 mg. Interakcije između drugih lekova i viših doza kaspofungina nisu formalno ispitane.

Kod pedijatrijskih pacijenata, rezultati regresione analize farmakokinetičkih podataka ukazuju na to da istovremena primena kaspofungina i deksametazona može da dovede do klinički značajnog smanjenja koncentracija kaspofungina na kraju doznog intervala. Ovaj nalaz može da sugeriše da će i kod pedijatrijskih pacijenata doći do sličnih smanjenja kod primene induktora kao i kod odraslih pacijenata. Kada se kaspofungin primenjuje kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 12 meseci do 17 godina) istovremeno sa induktorima klirensa lekova kao što su to rifampicin, efavirenz, nevirapin, fenitoin, deksametazon ili karbamazepin, treba razmotriti mogućnost primene kaspofungina u dozi od 70 mg/m² dnevno (ne sme da pređe stvarnu dozu od 70 mg dnevno).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje ili su ograničeni podaci o primeni kaspofungina kod trudnica. Kaspofungin ne sme da se daje u trudnoći osim u slučajevima kada je to apsolutno neophodno. Istraživanja na životinjama pokazala su da kaspofungin ima štetan uticaj na razvoj (videti odeljak 5.3). Ispitivanja na laboratorijskim životinjama pokazala su da kaspofungin prolazi kroz placentalnu barijeru.

Dojenje

Nije poznato da li se kaspofungin izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci iz istraživanja sprovedenih na životinjama pokazuju da se kaspofungin izlučuje u mleko. Žene koje primaju kaspofungin ne smeju da doje.

Plodnost

U ispitivanjima sprovedenim na mužjacima i ženkama pacova, kaspofungin nije imao uticaja na plodnost (videti odeljak 5.3). Nema kliničkih podataka na osnovu kojih se može proceniti uticaj kaspofungina na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Uticaj ovog leka na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama, nije ispitivan.

4.8. Neželjena dejstva

Prijavljene su reakcije preosetljivosti (anafilaksa i neželjena dejstva koja mogu biti posredovana histaminom) (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata sa invazivnom aspergilozom bili su prijavljeni i plućni edem, akutni respiratorni distres sindrom kod odraslih (ARDS) i radiografski vidljivi infiltrati.

Odrasli pacijenti

U kliničkim ispitivanjima 1865 odraslih osoba je primilo pojedinačnu ili više doza kaspofungina: 564 febrilna pacijenta sa neutropenijom (ispitivanje empirijskog lečenja), 382 pacijenta sa invazivnom kandidijazom, 228 pacijenata sa invazivnom aspergilozom, 297 pacijenata sa lokalizovanom infekcijom Candidom i 394 pojedinca uključena u ispitivanja Faze I. U kliničkom ispitivanju empirijskog lečenja pacijenti su primali hemoterapiju zbog maligne bolesti ili im je urađena transplantacija matičnih ćelija hematopoeze (uključujući 39 alogenih transplantacija). U kliničkim ispitivanjima u koje su uključeni pacijenti sa potvrđenom infekcijom uzrokovanom rodnom Candida, kod većine pacijenata sa invazivnom infekcijom rodnom Candida postojalo je neko teško osnovno oboljenje (na primer hematološka ili neka druga maligna bolest, nedavni veliki hirurški zahvat, HIV infekcija) zbog koga su pacijenti morali da istovremeno uzimaju više lekova. Pacijenti sa infekcijama rodnom Aspergillus uključeni u istraživanje koje nije bilo

poredbeno često su imali ozbiljno predisponirajuće stanje (na primer presađivanje koštane srži ili transplantaciju perifernih matičnih ćelija, hematološke maligne bolesti, solidne tumore ili presađivanje organa) zbog čega su morali da primaju više lekova istovremeno.

Jedna od čestih neželjenih reakcija koja je prijavljena u svim populacijama pacijenata je flebitis na mestu davanja injekcije. Ostale lokalne neželjene reakcije bile su eritem, bol/osetljivost, svrab, iscedak i osećaj pečenja.

Prijavljene kliničke i laboratorijske abnormalnosti kod svih odraslih koji su primali kaspofungin (ukupno njih 1780) po pravilu su bile blage i zbog njih je retko bilo potrebno da se prekine sa uzimanjem leka.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Sledeća neželjena dejstva prijavljena su tokom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja leka u promet:

Klasifikacija sistema organa	Česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Povremena ($>1/1000$ i $< 1/100$)	Nepoznata (ne može da se proceni iz dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	zmanjenje hemoglobina, smanjenje hematokrita, smanjenje broja leukocita	anemija, trombocitopenija, koagulopatija, leukopenija, povećanje broja eozinofila, smanjenje broja trombocita, povećanje broja trombocita, smanjenje broja limfocita, povećanje broja leukocita, smanjenje broja neutrofila	
Poremećaji metabolizma i ishrane	hipokalijemija	opterećenje tečnošću u organizmu, hipomagnezijemija, anoreksija, elektrolitni disbalans, hiperglikemija, hipokalcemija, metabolička acidoza	
Psijijatrijski poremećaji		anksioznost, dezorijentisanost, insomnija	
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	nesvestica, disgezija, parestezija, somnolencija, tremor, hipoestezija	
Poremećaji oka		okularni ikterus, zamućenje vida, edem očnih kapaka, povećana lakrimacija	
Kardiološki poremećaji		palpitacije, tahikardija, aritmija, atrijska fibrilacija, kongestivna srčana insuficijencija	
Vaskularni poremećaji	flebitis	tromboflebitis, crvenilo,	

		naleti vrućine, hipertenzija, hipotenzija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	dispneja	nazalna kongestija, faringolaringealni bol, tahipneja, bronhospazam, kašalj, noćna paroksizmalna dispneja, hipoksija, krkljanje, šištanje	
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina, dijareja, povraćanje	abdominalni bol, bol u gornjim partijama abdomena, suvoća usta, dispepsija, osećaj nelagodnosti u stomaku, abdominalna distenzija, ascites, konstipacija, disfagija, nadutost	
Hepatobilijarni poremećaji	povećanje vrednosti jetrenih parametara (alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, alkalna fosfataza u krvi, konjugovani bilirubin, bilirubin u krvi)	holestaza, hepatomegalija, hiperbilirubinemija, žutica, poremećaj funkcije jetre, hepatotoksičnost, oboljenje jetre, povećanje aktivnosti gama-glutamyltransferaze	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip, pruritus, eritem, hiperhidroza	erythema multiforme, makularni osip, makulo- papularni osip, osip sa pruritusom, urtikarija, alergijski dermatitis, generalizovani pruritus, eritematozni osip, generalizovani osip, morbiliformni osip, lezije na koži	toksična epidermalna nekroliza i <i>Stevens- Johnson-ov</i> sindrom (videti odeljak 4.4).
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	artralgija	bol u leđima, bol u ekstremitetima, bol u kostima, slabost mišića, mijalgija	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		renalna insuficijencija, akutna renalna insuficijencija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	pireksija, groznica, svrab na mestu primene	bol, bol na mestu postavljanja katetera, zamor, osećaj hladnoće, osećaj vrućine, eritem na mestu primene infuzije, induracije na mestu primene infuzije, otok na mestu primene infuzije, flebitis na mestu primene injekcije, periferni edem,	

		<p>preosetljivost, osećaj nelagodnosti u grudima, bol u grudima, otok lica, osećaj promene temperature tela, induracija, ekstravazacija na mestu infuzije, iritacija na mestu infuzije, flebitis na mestu infuzije, osip na mestu infuzije, urtikarija na mestu infuzije, eritem na mestu primene injekcije, edem na mestu primene injekcije, bol na mestu primene injekcije, otok na mestu primene injekcije, osećaj opšte slabosti, edem</p>	
Ispitivanja	<p>snižene vrednosti kalijuma, snižene vrednosti albumina u krvi</p>	<p>povišena vrednost kreatinina u krvi, pozitivan nalaz eritrocita u urinu, snižena vrednost ukupnih proteina, prisustvo proteina u urinu, produženo protrombinsko vreme, skraćeno protrombinsko vreme, smanjenje vrednosti natrijuma u krvi, povećanje vrednosti natrijuma u krvi, smanjenje vrednosti kalcijuma u krvi, povećanje vrednosti kalcijuma u krvi, smanjenje vrednosti hlorida u krvi, povećanje vrednosti glukoze u krvi, smanjenje vrednosti magnezijuma u krvi, smanjenje vrednosti fosfora u krvi, povećanje vrednosti fosfora u krvi, povećanje vrednosti uree u krvi, produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme, smanjenje vrednosti bikarbonata u krvi, povećanje vrednosti hlorida u krvi, povećanje vrednosti kalijuma u krvi, povećanje vrednosti krvnog pritiska, smanjenje vrednosti</p>	

		mokraćne kiseline u krvi, prisustvo krvi u urinu, nenormalan zvuk pri disanju, smanjenje vrednosti ugljen dioksida u izdahnutom vazduhu, povećanje koncentracije imunosupresiva u krvi, povećanje INR vrednosti, pojava krvnih cilindara u urinu, pozitivan test na leukocite u urinu i povećanje pH urina.	
--	--	--	--

Kasprofungin je takođe bio ispitivan pri dozi od 150 mg dnevno (u trajanju do 51 dana) na 100 odraslih pacijenata (videti odeljak 5.1). Studija je poredila kasprofungin u dozi od 50 mg dnevno (nakon primene udarne doze od 70 mg prvog dana) sa dnevnom dozom od 150 mg u lečenju invazivne kandidijaze. U ovoj grupi pacijenata, bezbednost kasprofungina pri višoj dozi delovala je generalno slično bezbednosti koja je ispoljena kod pacijenata koji su primali dnevnu dozu od 50 mg kasprofungina. Broj pacijenata kod kojih su se ispoljile ozbiljne neželjene reakcije koje su bile u vezi sa lekom ili neželjene reakcije koje su dovele do obustavljanja terapije u obe grupe je bio uporediv.

Pedijatrijski pacijenti

Podaci iz 5 kliničkih studija sa ukupno 171 pedijatrijskim pacijentom pokazuju da ukupna učestalost kliničkih neželjenih događaja (26,3 %; 95%CI -19,9, 33,6) nije lošija nego što je zabeleženo kod odraslih pacijenata lečenih kasprofunginom (43,1%; 95% CI -40,0, 46,2). Međutim, pedijatrijski pacijenti verovatno imaju drugačiji profil neželjenih događaja u odnosu na odrasle pacijente. Najčešći neželjeni događaji povezani sa primenom kasprofungina zabeleženi kod pedijatrijskih pacijenata bili su pireksija (11,7%), osip (4,7%) i glavobolja (2,9%).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava:

Prijavljena su sledeća neželjena dejstva:

Klasifikacija Sistema organa	<i>Veoma česta ($\geq 1/10$)</i>	<i>Česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)</i>
Poremećaji krvi i limfnog sistema		povećanje broja eozinofila
Poremećaji nervnog sistema		glavobolja

<i>Kardiološki poremećaji</i>		tahikardija
<i>Vaskularni poremećaji</i>		Crvenilo uz osećaj vrućine, hipotenzija
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>		povišene vrednosti enzima jetre (AST, ALT)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		osip, pruritus
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	groznica	drhtavica, bol na mestu postavljanja katetera
<i>Ispitivanja</i>		snižene vrednosti kalijuma u krvi, hipomagnezijemija, povišene vrednosti glukoze, snižene vrednosti fosfora, povišene vrednosti fosfora

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Opisano je nenamerno uzimanje kaspofungina u količini do 400 mg u jednom danu. To nije prouzrokovalo nikakve klinički značajne neželjene reakcije. Kaspofungin se ne može ukloniti iz organizma dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali antimikotici za sistemsku upotrebu.

ATC šifra: J02AX04

Mehanizam dejstva

Kaspofungin acetat je polusintetsko lipopeptidno (ehinokandinsko) jedinjenje koje se sintetiše iz fermentacijskog produkta vrste *Glarea lozoyensis*. Kaspofungin acetat inhibiše sintezu beta-(1,3)-D-glukana,

esencijalnog sastavnog dela ćelijskog zida mnogih filamentoznih gljivica i kvasnica. Ćelije sisara ne sadrže beta-(1,3)-D-glukan.

Dokazano je fungicidno dejstvo kaspofungina na kvasnice roda *Candida*. Ispitivanja in vitro i in vivo pokazala su da izlaganje *Aspergillus*-a dejstvu kaspofungina dovodi do lize i odumiranja apikalnih delova hifa i mesta grananja na kojima se odvijaju rast i deoba ćelija.

Farmakodinamski efekti

Kaspofungin deluje in vitro protiv vrsta roda *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [N=75], *Aspergillus flavus* [N=111], *Aspergillus niger* [N=31], *Aspergillus nidulans* [N=8], *Aspergillus terreus* [N=52] i *Aspergillus candidus* [N=3]). Kaspofungin deluje in vitro protiv vrsta roda *Candida* (*Candida albicans* [N=1032], *Candida dubliniensis* [N=100], *Candida glabrata* [N=151], *Candida guilliermondii* [N=67], *Candida kefyr* [N=62], *Candida krusei* [N=147], *Candida lipolytica* [N=20], *Candida lusitanae* [N=80], *Candida parapsilosis* [N=215], *Candida rugosa* [N=1] i *Candida tropicalis* [N=258]), uključujući izolate sa višestrukim mutacijama transportnog sistema koji uzrokuju rezistenciju, kao i one sa urođenom ili stečenom rezistencijom na flukonazol, amfotericin B i 5-flucitozin. Sprovedeno je ispitivanje osetljivosti na osnovu modifikovane metode M38-A2 (za vrste roda *Aspergillus*) i metode M27-A3 (za vrste roda *Candida*) Instituta za kliničke i laboratorijske standarde (CLSI, ranije poznat pod imenom Nacionalni komitet za standarde kliničkih laboratorija, NCCLS).

EUCAST je uspostavio standardizovane metode testiranja osetljivosti na kvasnice. EUCAST granične vrednosti za kaspofungin još uvek nisu ustanovljene zbog značajnih varijacija u opsezima MIK vrednosti za kaspofungin među laboratorijama. Umesto graničnih vrednosti, izolati roda *Candida* koji su osetljivi na anidulafungin, isto kao i na mikafungin treba da se smatraju osetljivim na kaspofungin. Slično tome, izolati vrste *C. parapsilosis* intermedijarno osetljive na anidulafungin i mikafungin mogu da se smatraju intermedijarno osetljivim na kaspofungin.

Mehanizam rezistencije

Kod malog broja pacijenata za vreme lečenja pronađeni su izolati vrste *Candida* koji su imali smanjenu osetljivost na kaspofungin (MIK vrednosti za kaspofungin >2 mg/L (uvećanje MIK vrednosti 4 do 30 puta) zabeležene su prilikom primene standardizovanog MIK ispitivanja odobrenog od strane CLSI). Mehanizam rezistencije je identifikovan kao mutacija gena FKS1 i/ili FKS2. Ovi slučajevi su povezani sa lošim kliničkim rezultatima.

Identifikovan je razvoj in vitro rezistencije vrsta roda *Aspergillus* na kaspofungin. Ograničena klinička iskustva ukazuju na pojavu rezistencije na kaspofungin kod pacijenata sa invazivnom aspergilozom. Mehanizam rezistencije nije utvrđen. Pojava rezistencije različitih kliničkih izolata roda *Aspergillus* na kaspofungin je retka. Primećena je rezistencija kod roda *Candida* na kaspofungin, ali incidenca varira u zavisnosti od vrste ili regiona.

Klinička efikasnost i bezbednost

Invazivna kandidijaza kod odraslih pacijenata: 239 pacijenata uključeno je u inicijalno ispitivanje u kome je poređeno dejstvo kaspofungina i amfotericina B u lečenju invazivne kandidijaze. 24 pacijenta su imali neutropeniju. Najčešće dijagnoze su bile infekcije krvotoka (kandidemija) (77%, n=186) i peritonitis uzrokovan vrstama roda *Candida* (8%, n=19); pacijenti sa endokarditisom, osteomijelitisom ili meningitisom uzrokovanim vrstama roda *Candida* nisu bili uključeni u ovo ispitivanje. Nakon udarne doze od 70 mg pacijenti su primali po 50 mg kaspofungina jednom dnevno, dok se amfotericin B davao u dozama od 0,6 do 0,7 mg/kg/dan pacijentima koji nisu imali neutropeniju, ili u dozama od 0,7 do 1,0 mg/kg/dan pacijentima sa neutropenijom. Srednje vreme trajanja IV terapije iznosilo je 11,9 dana, uz raspon od 1 do 28 dana. Smatralo se da je odgovor povoljan ako su nestali simptomi infekcije i ako se mikrobiološki dokazalo odsustvo infekcije vrstama roda *Candida*. U primarnu analizu efikasnosti (analiza MITT) po okončanju IV uzimanja leka uključena su 224 pacijenta; stope povoljnih odgovora na lečenje invazivne kandidijaze kaspofunginom (73% [80/109]) bile su uporedive sa stopama dobijenim kod terapije amfotericinom B (62% [71/115]) [12,7% razlike (interval pouzdanosti od 95,6% CI -0,7, 26,0)]. Kod pacijenata sa kandidemijom stopa povoljnih odgovora po okončanju IV terapije kaspofunginom (72% [66/92]) bila je u primarnoj analizi efikasnosti (analiza MITT) uporediva sa stopama dobijenim kod terapije amfotericinom B (63% [59/94]) [10,0% razlike (interval pouzdanosti od 95,0% CI -4,5, 24,5)]. Podaci o pacijentima kod kojih mesto

infekcije nije bilo u krvi znatno su ograničeniji. Stopa povoljnih odgovora kod pacijenata sa neutropenijom iznosila je 7/14 (50%) kod pacijenata koji su lečeni kaspofunginom, a 4/10 (40%) kod pacijenata koji su primali amfotericin B. Ove ograničene podatke podržavaju podaci dobijeni u kliničkim ispitivanjima empirijskog lečenja.

U drugoj studiji, pacijenti sa invazivnom kandidijazom su primili dnevno kaspofungin u dozi od 50 mg/dan (nakon udarne doze od 70 mg prvog dana) ili kaspofungin u dozi od 150 mg/dnevno (videti odeljak 4.8). U ovoj studiji, kaspofungin je primenjivan duže od 2 sata (umesto rutinske primene u trajanju od 1 sata). Studija nije uključivala pacijente sa endokarditisom, meningitisom ili osteomijelitisom suspektno izazvanim *Candida* rodom. S obzirom da je ovo bila primarna terapijska studija, pacijenti koji su ispoljili refraktarnost na prethodnu upotrebu antifungalne terapije su takođe bili isključeni. Broj pacijenata sa neutropenijom koji su ušli u studiju je takođe bio ograničen (8,0%). Efikasnost je bila sekundarni parametar praćenja u ovoj studiji. Pacijenti koji su ispunili kriterijume uključivanja u studiju i primili jednu ili više doza studijskog leka su bili uključeni u analizu efikasnosti. Željeni procenat efekta na kraju terapije je bio približno isti u obe grupe: 72% (73/102), odnosno 78% (74/95), za kaspofungin od 50 mg, odnosno od 150 mg (razlika 6,3% [95% CI -5,9, 18,4]).

Invazivna aspergiloza kod odraslih pacijenata: U otvorenom, nekomparativnom ispitivanju bezbednosti, podnošljivosti i efikasnosti kaspofungina uključeno je 69 odraslih pacijenata (uzrasta od 18 do 80 godina) sa invazivnom aspergilozom. Pacijenti su imali ili refraktornu bolest tj. bolest koja ne odgovara na standardno lečenje (napredovanje bolesti ili izostanak poboljšanja pri lečenju sa drugim antimikoticima koje su primali najmanje 7 dana) (84% uključenih pacijenata) ili nisu podnosili druge standardne antimikotike (16% uključenih pacijenata). Kod većine pacijenata postojala je neka osnovna bolest (hematološka maligna bolest [N=24], alogena transplantacija koštane srži ili transplantacija matičnih ćelija [N=18], presađivanje organa [N=8], solidni tumor [N=3], ili neko drugo stanje [N=10]). Pri postavljanju dijagnoze invazivne aspergiloze, kao i pri proceni odgovora na terapiju (za povoljan odgovor smatralo se klinički značajno poboljšanje potvrđeno radiografski, kao i poboljšanje znakova i simptoma bolesti) korišćene su precizne definicije u skladu sa kriterijumima Grupe za istraživanje mikoza (*Mycoses Study Group Criteria*). Srednja dužina lečenja bila je 33,7 dana uz raspon od 1 do 162 dana. Grupa nezavisnih stručnjaka procenila je da je na lečenje povoljno odgovorilo 41% (26/63) pacijenata koji su primili najmanje jednu dozu kaspofungina. Kod pacijenata koji su primali kaspofungin duže od 7 dana povoljan odgovor je uočen kod 50% (26/52). Kod pacijenata koji ili nisu odgovarali na prethodnu standardnu terapiju drugim antimikoticima ili je nisu podnosili povoljan odgovor je uočen kod njih 36% (19/53), odnosno 70% (7/10). Iako su doze prethodne antigljivične terapije kod pet pacijenata (ti pacijenti su uključeni u studiju kao oni koji nisu odgovarali na prethodnu terapiju) bile niže od onih koje se uobičajeno primenjuju za lečenje invazivne aspergiloze, stopa povoljnih odgovora tokom lečenja kaspofunginom kod tih pacijenata bila je slična onoj kod preostalih pacijenata koji nisu odgovarali na prethodnu terapiju (2/5 u odnosu na 17/48). Stopa povoljnih odgovora kod pacijenata sa plućnim oboljenjem iznosila je 47% (21/45), a ta stopa je bila 28% (5/18) kod pacijenata sa bolestima koje nisu bile plućne. Među pacijentima sa bolestima koje nisu bile plućne uočen je povoljan odgovor u dva od osam pacijenata sa dokazanom, verovatnom ili mogućom zahvaćenošću centralnog nervnog sistema (CNS).

Empirijsko lečenje odraslih febrilnih pacijenata sa neutropenijom: Ukupno 1111 pacijenata sa upornom groznicom (perzistentnom povišenom temperaturom) i neutropenijom bilo je uključeno u kliničko ispitivanje i lečeno sa 50 mg kaspofungina jednom dnevno nakon početne udarne doze od 70 mg kaspofungina, ili lipozomalnim amfotericinom B u dozi od 3,0 mg/kg/dan. Pacijenti koji su ispunjavali kriterijume za uključivanje primali su hemoterapiju zbog neke maligne bolesti ili im je urađena transplantacija matičnih ćelija hematopoeze, a imali su neutropeniju (<500 ćelija/mm³ tokom 96 sati) i povišenu temperaturu (>38,0°C) koje se nisu povukle nakon ≥ 96 sati parenteralne primene antibiotika. Pacijenti su bili lečeni u trajanju do 72 sata nakon povlačenja neutropenije, a najduže 28 dana. Pacijenti koji su imali potvrđenu gljivičnu infekciju mogli su i duže da se leče. Ako je pacijent dobro podnosio lek, ali temperatura nije prestajala i pacijentovo kliničko stanje se pogoršavalo nakon 5 dana terapije, doza ispitivanog leka mogla je da se poveća na 70 mg/dan kaspofungina (13,3% tretiranih pacijenata) ili na 5,0 mg/kg/dan lipozomalnog amfotericina B (14,3% tretiranih pacijenata). 1095 pacijenata bilo je uključeno u primarnu analizu efikasnosti *Modified Intention-To-Treat* (MITT) ukupnih povoljnih odgovora na terapiju: kaspofungin

(33,9%) je bio efikasan isto kao i lipozomalni amfotericin B (33,7%) [0,2 % razlike (interval pouzdanosti: 95,2% CI -5,6, 6,0)]. Ukupan povoljan odgovor na terapiju zahtevao je ispunjavanje svih 5 kriterijuma: (1) uspešno lečenje svih gljivičnih infekcija koje su bile prisutne na početku ispitivanja (kaspofungin 51,9% [14/27], lipozomalni amfotericin B 25,9% [7/27]), (2) bez novonastalih gljivičnih infekcija za vreme primanja ispitivanog leka ili 7 dana nakon završetka terapije (kaspofungin 94,8% [527/556], lipozomalni amfotericin B 95,5% [515/539]), (3) preživljavanje 7 dana nakon završetka terapije ispitivanim lekom (kaspofungin 92,6% [515/556], lipozomalni amfotericin B 89,2% [481/539]), (4) da nije bilo prekida terapije zbog toksičnosti ili nedostatka efikasnosti ispitivanog leka (kaspofungin 89,7% [499/556], lipozomalni amfotericin B 85,5% [461/539]), i (5) prestanak temperature za vreme trajanja neutropenije (kaspofungin 41,2% [229/556], lipozomalni amfotericin B 41,4% [223/539]). Infekcije prisutne na početku ispitivanja, a uzrokovane vrstama roda *Aspergillus* reagovala su na terapiju kaspofunginom u 41,7% (5/12), a lipozomalnim amfotericinom B u 8,3% (1/12) slučajeva. Infekcije prisutne na početku ispitivanja, a uzrokovane vrstama roda *Candida* reagovala su na terapiju kaspofunginom u 66,7% (8/12), a lipozomalnim amfotericinom B u 41,7% (5/12) slučajeva. Kod pacijenata koji su primali kaspofungin pojavile su se novonastale gljivične infekcije retkim vrstama kvasaca i plesni: vrsta *Trichosporon* (1), vrsta *Fusarium* (1), vrsta *Mucor* (1) i vrsta *Rhizopus* (1).

Pedijatrijski pacijenti

Bezbednost i efikasnost kaspofungina ispitivana je kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 3 meseca do 17 godina u dva prospektivna, multicentrična klinička ispitivanja. Dizajn studije, dijagnostički kriterijumi, kao i kriterijumi za procenu efikasnosti bili su slični kao i u odgovarajućim studijama sprovedenim na odraslim pacijentima (videti odeljak 5.1).

U prvu studiju uključeno je 82 pacijenta uzrasta između 2 i 17 godina. To je bila randomizovana, dvostruko-slepa studija u kojoj su poređeni kaspofungin (50 mg/m² IV, jednom dnevno nakon primene udarne doze od 70-mg/m² prvog dana terapije [ukupna dnevna doza nije smela da bude veća od 70 mg]) i lipozomalni amfotericin B (3 mg/kg, IV, dnevno) raspoređeni u grupe prema načinu lečenja u odnosu 2:1 (56 pacijenata je primalo kaspofungin a 26 lipozomalni amfotericin B), a kao empirijska terapija kod pedijatrijskih pacijenata sa upornom povišenom temperaturom i neutropenijom. Ukupna stopa uspeha terapije prema rezultatima MITT analize, a prilagođeno na osnovu stratifikovanja rizika, bila je 46,6% (26/56) kod pacijenata lečenih kaspofunginom i 32,2% (8/25) kod pacijenata koji su primali lipozomalni amfotericin B.

Druga studija je bila prospektivna, otvorena, neporedbena studija u kojoj su procenjivani bezbednost i efikasnost kaspofungina kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 6 meseci do 17 godina) sa invazivnom kandidijazom, ezofagealnom kandidijazom i invazivnom aspergilozom (kao terapija spasavanja). U studiju je uključeno 49 pacijenata koji su primali kaspofungin u dozi od 50 mg/m² IV, jednom dnevno nakon primene udarne doze od 70-mg/m² prvog dana terapije (ukupna dnevna doza nije smela da bude veća od 70 mg), a njih 48 je uključeno u MITT analizu. 37 pacijenata je imalo invazivnu kandidijazu, 10 invazivnu aspergilozu, a 1 pacijent je imao ezofagealnu kandidijazu. Prema MITT analizi, povoljan odgovor na kraju terapije kaspofunginom, a za pojedinačne indikacije, bio je: 81% (30/37) za invazivnu kandidijazu, 50% (5/10) za invazivnu aspergilozu i 100% (1/1) za ezofagealnu kandidijazu.

5.2. Farmakokinetički podaci

Distribucija

Kaspofungin se u visokom stepenu vezuje za albumine. Udeo nevezanog kaspofungina u plazmi (slobodna frakcija) kreće se u rasponu od 3,5% kod zdravih dobrovoljaca do 7,6% kod pacijenata sa invazivnom kandidijazom. Distribucija je veoma važna za farmakokinetiku kaspofungina i kontroliše brzinu i alfa- i beta-faze dispozicije (raspoređivanja) leka. Distribucija u tkiva dostiže maksimum 1,5 do 2 dana nakon doziranja kada je 92% doze distribuirano u tkiva. Verovatno se samo mala frakcija kaspofungina raspoređenog u tkiva kasnije vraća u plazmu u izvornom obliku. Stoga se eliminacija odvija bez postizanja ravnoteže u distribuciji pa je za sada nemoguće izmeriti stvarni volumen distribucije kaspofungina.

Biotransformacija

Kasopfungin se spontano razgrađuje u jedinjenje otvorenog prstena. Dalji metabolizam uključuje hidrolizu peptida i N-acetilaciju. Dva intermedijarna produkta koji nastaju pri razgradnji kasopfungina u jedinjenje otvorenog prstena formiraju kovalentne adukte za proteine plazme što za rezultat ima slabo i ireverzibilno vezivanje za proteine plazme.

Istraživanja in vitro pokazuju da kasopfungin nije inhibitor enzima 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 niti 3A4 citohroma P450. U kliničkim ispitivanjima kasopfungin nije ni indukovao niti inhibirao metabolizam drugih lekova posredovan enzimom CYP3A4. Kasopfungin nije supstrat za P-glikoprotein, a slab je supstrat za enzime citohroma P450.

Eliminacija

Kasopfungin se sporo eliminiše iz plazme uz klirens od 10 do 12 mL/min. Nakon jednokratne intravenske infuzije u trajanju od sat vremena koncentracije kasopfungina u plazmi opadaju po polifaznom modelu. Kratka alfa-faza eliminacije nastupa ubrzo nakon završetka infuzije a nakon nje sledi beta-faza sa poluvremenom eliminacije od 9 do 11 sati. Zatim sledi dodatna, gama-faza sa poluvremenom eliminacije od 45 sati. Dominantni mehanizam koji utiče na klirens plazme je njegova distribucija a ne izlučivanje ili biotransformacija.

Oko 75% radioaktivne doze izluči se tokom 27 dana: 41% u urinu i 34% u fecesu. Tokom prvih 30 sati nakon primene leka, mala količina kasopfungina se izluči ili biotransformiše. Izlučivanje je sporo i konačno poluvreme uklanjanja radioaktivnosti iznosi 12 do 15 dana. Mala količina kasopfungina se izluči u urinu u nepromenjenom obliku (oko 1,4% unete doze).

Farmakokinetika kasopfungina je umereno nelinearna, pri čemu se akumulacija leka povećava sa porastom doze, a vreme za postizanje ravnotežnog stanja je dozno zavisno nakon primene višestrukih doza.

Farmakokinetika kod posebnih grupa pacijenata

Povećana koncentracija kasopfungina uočena je kod odraslih pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom i blagom insuficijencijom jetre, kod žena i starijih osoba. Ovaj porast je uopšteno bio umeren i ne toliko veliki da bi bilo potrebno prilagođavati dozu. Kod pacijenata sa umerenom insuficijencijom jetre ili kod pacijenata sa povećanom telesnom masom može biti potrebno prilagođavanje doze (videti donji tekst).

Telesna masa: Populaciona farmakokinetička analiza sprovedena na odraslim pacijentima sa kandidijazom pokazala je da telesna masa utiče na farmakokinetiku kasopfungina. Sa porastom telesne mase smanjuje se koncentracija leka u plazmi. Procenjuje se da je srednja izloženost delovanju kasopfungina kod odraslih pacijenata sa telesnom masom od 80 kg oko 23% manja od one kod odraslog pacijenta teškog 60 kg (videti odeljak 4.2).

Insuficijencija jetre: Kod odraslih pacijenata sa blagom insuficijencijom jetre PIK je porasla za 20%, a kod pacijenata sa umerenom insuficijencijom jetre za 75%. Nema kliničkih iskustava kod odraslih pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre, kao ni kod pedijatrijskih pacijenata sa bilo kojim stepenom insuficijencije jetre. Ispitivanja sa primenom višestrukih doza pokazala su da se sa smanjenjem doze na 35 mg dnevno kod odraslih pacijenata sa umerenom insuficijencijom jetre dobija PIK sličan onom kao kod odraslih pacijenata sa normalnom funkcijom jetre koji primaju standardne doze leka (videti odeljak 4.2).

Insuficijencija bubrega: Kliničko ispitivanje sa jednokratnom dozom od 70 mg pokazalo je da je farmakokinetika kasopfungina kod zdravih odraslih dobrovoljaca sa blagom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 50 do 80 mL/min) bila slična onoj kod kontrolne grupe. Kod umerene (klirens kreatinina 31 do 49 mL/min), uznapredovale (klirens kreatinina 5 do 30 mL/min) i terminalne (klirens kreatinina \leq 10 mL/min i zavisnost od dijalize) insuficijencije bubrega, koncentracije kasopfungina u plazmi samo su umereno porasle nakon primene jednokratne doze (raspon: 30 do 49% porasta vrednosti PIK). Međutim, kod odraslih pacijenata sa invazivnom kandidijazom, ezofagealnom kandidijazom ili invazivnom aspergilozom koji su primali višestruke dnevne doze kasopfungina od 50 mg nije uočen značajniji uticaj blage do uznapredovale insuficijencije bubrega na koncentracije kasopfungina. Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom dozu ne treba prilagođavati. Kasopfungin ne može da se ukloni iz organizma dijalizom tako da nakon hemodijalize nije potrebno davati dodatne doze leka.

Pol: Koncentracije kaspofungina u plazmi bile su u proseku 17-38% veće kod žena nego kod muškaraca.

Starije osobe: Kod starijih muškaraca uočen je umereni porast PIK (28%) i C_{24h} (32%) u poređenju sa mladim muškarcima. Kod pacijenata na empirijskoj terapiji ili kod pacijenata sa invazivnom kandidijazom sličan umereni uticaj godina starosti je uočen kod starijih pacijenata u odnosu na mlađe.

Rasa: Farmakokinetički podaci pokazuju da nema klinički značajnih razlika u farmakokinetici kaspofungina između osoba bele rase, crne rase, hispano i mestika.

Pedijatrijski pacijenti:

Kod adolescenata (uzrasta od 12 do 17 godina) koji su primali kaspofungin u dozi od 50 mg/ m² dnevno (maksimalna doza od 70 mg dnevno) vrednosti PIK_{0-24h} kaspofungina u plazmi uopšteno su bile uporedive sa vrednostima zabeleženim kod odraslih pacijenata koji su primali kaspofungin u dozi od 50 mg dnevno. Svi adolescenti su primali doze > 50 mg dnevno, a njih 6 od 8 je primalo maksimalnu dozu od 70 mg dnevno. Koncentracije kaspofungina u plazmi kod ovih adolescenata smanjene su u skladu sa smanjenjem kod odraslih pacijenata koji su primali dozu od 70 mg dnevno, a to je doza koja se najčešće daje adolescentima.

Kod dece (uzrasta od 2 do 11 godina) koja su primala kaspofungin u dozi od 50 mg/ m² dnevno (maksimalna doza 70 mg dnevno) vrednosti PIK_{0-24h} kaspofungina u plazmi nakon primene višestrukih doza bile su uporedive sa vrednostima zabeleženim kod odraslih subjekata koji su primali kaspofungin u dozi od 50 mg dnevno.

Kod male dece (uzrasta od 12 do 23 meseca) koja su primala kaspofungin u dozi od 50 mg/ m² dnevno (maksimalna doza 70 mg dnevno) vrednosti PIK_{0-24h} kaspofungina u plazmi nakon primene višestrukih doza bile su uporedive sa vrednostima zabeleženim kod odraslih subjekata koji su primali kaspofungin u dozi od 50 mg dnevno, kao i sa vrednostima kod starije dece (uzrasta od 2 do 11 godina) koja su primala kaspofungin u dozi od 50 mg/ m² dnevno.

Sveukupni raspoloživi farmakokinetički podaci, kao i podaci o efikasnosti i bezbednosti leka su ograničeni za pacijente uzrasta od 3 do 10 meseci. Farmakokinetički podaci dobijeni od jednog 10-mesečnog deteta koje je primalo dnevnu dozu od 50 mg/ m² pokazali su da su se vrednosti PIK_{0-24h} kretale u istom opsegu kao i kod starije dece i odraslih koji su primali dozu od 50 mg/ m², odnosno 50 mg, a kod jednog 6-mesečnog deteta koje je primalo dozu od 50 mg/ m² uočene su nešto veće vrednosti PIK_{0-24h}.

Kod novorođenčadi i odojčadi (uzrasta < 3 meseca) koji su primali kaspofungin u dozi od 25 mg/m² dnevno (odgovarajuća srednja dnevna doza od 2,1 mg/kg) maksimalne koncentracije kaspofungina (C_{1h}) i koncentracije kaspofungina na kraju doznog intervala (C_{24h}) nakon primene višestrukih doza bile su uporedive sa koncentracijama zabeleženim kod odraslih pacijenata koji su dobijali kaspofungin u dozi od 50 mg dnevno. Prvog dana terapije C_{1h} bila je uporediva, a C_{24h} je bila blago povećana (36%) kod ovih novorođenčadi i odojčadi u poređenju sa odraslim pacijentima. Međutim, zabeležene su varijacije i kod C_{1h} (četvrtog dana terapije geometrijska sredina je iznosila 11,73 µg/mL, a vrednosti su se kretale u opsegu od 2,63 do 22,05 µg/mL) i kod C_{24h} (četvrtog dana terapije geometrijska sredina je iznosila 3,55 µg/mL, a vrednosti su se kretale u opsegu od 0,13 do 7,17 µg/mL). U ovoj studiji nisu rađena merenja vrednosti PIK_{0-24h} zbog nedovoljne količine uzoraka plazme. Treba napomenuti da efikasnost i bezbednost kaspofungina nisu odgovarajuće ispitivani u prospektivnim kliničkim ispitivanjima na novorođenčadi i odojčadi uzrasta ispod 3 meseca.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Istraživanja toksičnosti ponovljenih intravenskih doza do 7-8 mg/kg na pacovima i majmunima pokazala su reakcije na mestu primene injekcije kod pacova i kod majmuna, znakove oslobađanja histamina kod pacova i znakove neželjenih efekata na jetru kod majmuna. Ispitivanja razvojne toksičnosti kod pacova pokazala su da je kaspofungin prouzrokovao smanjenje telesne mase fetusa i povećanu učestalost nepotpunog okoštavanja kostiju karlice, rebra i lobanje pri dozama od 5 mg/kg što je bilo povezano sa neželjenim

efektima kod majke – na primer sa znacima oslobađanja histamina kod trudnih ženki pacova. Uočena je i češća pojava vratnih rebara. Kaspofugin je ispoljio negativni rezultat na *in vitro* testu moguće genotoksičnosti, kao i na *in vivo* hromozomskom testu koštane srži kod miševa. Dugoročna istraživanja karcinogenosti kod laboratorijskih životinja nisu sprovedena. Primena kaspofungina u dozama do 5 mg/kg/dan, u istraživanjima sprovedenim na mužjacima i ženkama pacova, nije uticala na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Saharoza;
Manitol;
Sirćetna kiselina, glacijalna;
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH).

6.2. Inkompatibilnost

Ne mešati sa sredstvima za razblaživanje koja sadrže glukozu jer lek DALVOCANS nije stabilan u razblaživačima koji sadrže glukozu. U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Neotvorena bočica: čuvati u frižideru na temperaturi od +2 do +8°C.

Rok upotrebe leka nakon rekonstitucije sa vodom za injekcije: Lek se mora odmah upotrebiti. U fizičko-hemijskom pogledu lek je stabilan 24 sata na temperaturi do 25°C (ili niže) i na temperaturi $5 \pm 3^\circ\text{C}$ kada se rekonstituiše vodom za injekcije. Sa mikrobiološke tačke gledišta lek se mora odmah upotrebiti. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

Rok upotrebe nakon razblaživanja: Lek se mora odmah upotrebiti. U fizičko-hemijskom pogledu lek je stabilan 24 sata na temperaturi do 25°C (ili niže), ili 48 sati na temperaturi 2-8°C, kada se razblaži sa 0.9% rastvorom natrijum-hlorida u koncentraciji 0.45% ili 0.225%; ili sa rastvorom Ringer laktata. Sa mikrobiološke tačke gledišta lek se mora odmah upotrebiti. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika

Lek DALVOCANS ne sadrži konzervanse. Sa mikrobiološke tačke gledišta rekonstituisani/razblaženi rastvor se mora upotrebiti odmah. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik pod uslovima da se otvaranje/rekonstitucija/ razblaživanje vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja <i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka>

Dalvocans[®], 50 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

Unutrašnje pakovanje leka DALVOCANS je staklena bočica zapremine 10 mL (staklo tip I) sa sivim gumenim čepom (brombutil guma) sa aluminijumskim prstenom i polipropilenskim “flip off” poklopcem crvene boje.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za lek.

DALVOCANS[®], 70 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

Unutrašnje pakovanje leka DALVOCANS je staklena bočica zapremine 10 mL (staklo tip I) sa sivim gumenim čepom (brombutil guma) sa aluminijumskim prstenom i polipropilenskim “flip off” poklopcem narandžaste boje.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rekonstitucija leka DALVOCANS

NE KORISTITI RAZBLAŽIVAČE KOJI SADRŽE GLUKOZU zato što lek DALVOCANS nije stabilan u razblaživačima koji sadrže glukozu. LEK DALVOCANS SE NE SME MEŠATI NITI DAVATI U ISTOVREMENOJ INFUZIJI SA DRUGIM LEKOVIMA zato što ne postoje podaci o kompatibilnosti leka DALVOCANS sa drugim intravenskim supstancama, aditivima ili medicinskim proizvodima. Izvršiti vizuelni pregled rastvora za infuziju da bi se utvrdilo ima li prisustva stranih čestica (nerastvorenog materijala) ili promene boje.

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

UPUTSTVO ZA UPOTREBU KOD ODRASLIH PACIJENATA

Prvi korak – Rekonstitucija konvencionalnih bočica

Da bi se izvršila rekonstitucija praška bočica mora da bude na sobnoj temperaturi. Pod aseptičnim uslovima dodati 10,5 mL vode za injekcije. Koncentracija tako rekonstituisane bočice biće 5,2 mg/mL.

Kompaktni liofilizovani prašak, bele do skoro bele boje, potpuno će se rastvoriti. Sadržaj bočice lagano mućkati sve dok se ne dobije bistar rastvor. Izvršiti vizuelni pregled rekonstituisanog rastvora da bi se utvrdilo ima li prisustva stranih čestica (nerastvorenog materijala) ili promene boje. Ovako rekonstituisani rastvor može da se čuva do 24 sata na temperaturi od 25°C ili nižoj.

Drugi korak – Dodavanje rekonstituisanog leka DALVOCANS rastvoru za infuziju koji se daje pacijentu

Finalni rastvor za infuziju priprema se sa sledećim razblaživačima: natrijum-hlorid rastvor za injekciju ili Ringerov rastvor sa laktatom. Rastvor za infuziju priprema se tako što se pod aseptičnim uslovima doda odgovarajuća količina rekonstituisanog koncentrata (kao što je to prikazano na donjoj tabeli) u kesu ili bocu za infuziju od 250 mL. Kada je to medicinski neophodno, mogu da se koriste i infuzije manjeg volumena od 100 mL za dnevne doze od 50 mg ili 35 mg. Rastvor ne sme da se koristi ako je mutan ili ako ima talog.

PRIPREMA RASTVORA ZA INFUZIJU ZA ODRASLE PACIJENTE

DOZA*	Volumen rekonstituisanog leka DALVOCANS za prenos u kesu ili bocu za infuziju	Standardna priprema (rekonstituisani lek DALVOCANS dodat u 250 mL), finalna koncentracija	Smanjeni volumen infuzije (rekonstituisani lek DALVOCANS dodat u 100 mL), finalna koncentracija
50 mg	10 mL	0,20 mg/mL	-
50 mg za smanjeni volumen infuzije	10 mL	-	0,47 mg/mL
35 mg za pacijente sa umerenom insuficijencijom jetre (iz jedne bočice od 50 mg)	7 mL	0,14 mg/mL	-
35 mg za pacijente sa			

umerenom insuficijencijom jetre (iz jedne bočice od 50 mg) za smanjeni volumen infuzije	7 mL	-	0,34 mg/mL
---	------	---	------------

*10,5 mL se mora koristiti za rekonstituciju svih bočica.

UPUTSTVO ZA UPOTREBU KOD PEDIJATRIJSKIH PACIJENATA

Izračunavanje površine tela (BSA) za određivanje doza za decu

Pre pripreme infuzije izračunati površinu tela (BSA) pacijenta pomoću sledeće formule (*Mosteller-ova* formula):

$$BSA (m^2) = \sqrt{\text{Visina (cm)} \times \text{Masa (kg)} / 3600}$$

Priprema infuzije od 70 mg/m² za pedijatrijske pacijente uzrasta > 3 meseca (korišćenjem bočice od 50 mg):

1. Utvrditi tačnu udarnu dozu koja će se koristiti kod datog pedijatrijskog pacijenta pomoću površine tela pacijenta (izračunate korišćenjem gornje formule) i sledeće jednačine:
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{udarna doza}$
Maksimalna udarna doza prvog dana terapije ne sme da bude veća od 70 mg, bez obzira kolika je izračunata doza za datog pacijenta.
2. Ujednačiti temperaturu bočice leka DALVOCANS koja je bila u frižideru sa sobnom temperaturom.
3. Pod aseptičnim uslovima dodati 10,5 mL vode za injekcije.^a Ovako rekonstituisani rastvor može da se čuva do 24 sata na temperaturi od $\leq 25^\circ\text{C}$.^b Na ovaj način dobija se finalna koncentracija kaspofungina u bočici od 5,2 mg/mL.
4. Iz bočice odvaditi količinu leka koja je jednaka izračunatoj udarnoj dozi (Prvi korak). Pod aseptičnim uslovima preneti ovu količinu (mL)^c rekonstituisanog leka DALVOCANS u kesu (ili bocu) za infuziju koja sadrži 250 mL 0,9%-nog, 0,45%-nog ili 0,225%-nog natrijum-hlorida za injekcije ili Ringerov rastvor sa laktatom. Takođe, ako se tako odabere, količina (mL)^c rekonstituisanog leka DALVOCANS može da se doda u smanjeni volumen 0,9%-nog, 0,45%-nog ili 0,225%-nog natrijum-hlorida za injekcije ili Ringerovog rastvora sa laktatima pri čemu finalna koncentracija ne sme da bude veća od 0,5 mg/mL. Ovaj rastvor za infuziju mora da se iskoristi u vremenu od 24 sata ukoliko se čuva na temperaturi $\leq 25^\circ\text{C}$ ili u vremenu od 48 sati ukoliko se čuva u frižideru na temperaturi od +2 do +8°C.

Priprema infuzije od 50 mg/m² za pedijatrijske pacijente uzrasta > 3 meseca (korišćenjem bočice od 50 mg):

1. Utvrditi tačnu dnevnu dozu održavanja koja će se koristiti kod datog pedijatrijskog pacijenta pomoću površine tela pacijenta (izračunate korišćenjem gornje formule) i sledeće jednačine:
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{dnevna doza održavanja}$
Dnevna doza održavanja ne sme da bude veća od 70 mg bez obzira kolika je izračunata doza za datog pacijenta.
2. Ujednačiti temperaturu bočice leka DALVOCANS koja je bila u frižideru sa sobnom temperaturom.
3. Pod aseptičnim uslovima dodati 10,5 mL vode za injekcije.^a Ovako rekonstituisani rastvor može da se čuva do 24 sata na temperaturi od $\leq 25^\circ\text{C}$.^b Na ovaj način dobija se finalna koncentracija kaspofungina u bočici od 5,2 mg/mL.
4. Iz bočice odvaditi količinu leka koja je jednaka izračunatoj dnevnoj dozi održavanja (Prvi korak). Pod aseptičnim uslovima preneti ovu količinu (mL)^c rekonstituisanog leka DALVOCANS u kesu (ili bocu) za infuziju koja sadrži 250 mL 0,9%-nog, 0,45%-nog ili 0,225%-nog natrijum-hlorida za injekcije ili Ringerovog rastvora sa laktatom. Takođe, ako se tako odabere, količina (mL)^c rekonstituisanog leka DALVOCANS može da se doda u smanjeni volumen 0,9%-nog, 0,45%-nog ili 0,225%-nog natrijum-hlorida za injekcije ili Ringerovog rastvora sa laktatom pri čemu finalna koncentracija ne sme da bude veća od 0,5 mg/mL. Ovaj rastvor za infuziju mora da se iskoristi u vremenu od 24 sata ukoliko se čuva na temperaturi $\leq 25^\circ\text{C}$ ili u vremenu od 48 sati ukoliko se čuva u frižideru na temperaturi od +2 do +8°C.

Napomene tokom pripreme:

- a Kompaktni liofilizovani prašak, bele do skoro bele boje, potpuno će se rastvoriti. Sadržaj bočice lagano mućkati sve dok se ne dobije bistar rastvor.
- b Izvršiti vizuelni pregled rekonstituisanog rastvora da bi se utvrdilo ima li prisustva stranih čestica (nerastvorenog materijala) ili promene boje tokom rekonstitucije i pre infuzije. Rastvor ne sme da se koristi ako je mutan ili ako ima talog.
- c Lek DALVOCANS je formulisan tako da omogućava dobijanje pune doze navedene na nalepnici bočice (50 mg) kada se količina od 10 mL odvadi iz bočice.

Napomene tokom pripreme:

- a Kompaktni liofilizovani prašak, bele do skoro bele boje, potpuno će se rastvoriti. Sadržaj bočice lagano mućkati sve dok se ne dobije bistar rastvor.
- b Izvršiti vizuelni pregled rekonstituisanog rastvora da bi se utvrdilo ima li prisustva stranih čestica (nerastvorenog materijala) ili promene boje tokom rekonstitucije i pre infuzije. Rastvor ne sme da se koristi ako je mutan ili ako ima talog.
- c Lek DALVOCANS je formulisan tako da omogućava dobijanje pune doze navedene na nalepnici bočice (70 mg) kada se količina od 10 mL odvadi iz bočice.

7. NOSILAC DOZVOLE

ALVOGEN PHARMA D.O.O.,
Pašnjačka bb, Barice, Plandište, Republika Srbija
Republika Srbija

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj dozvole za stavljanje leka u promet:

DALVOCANS, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 50 mg: 515-01-02381-16-001

DALVOCANS, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 70 mg: 515-01-02382-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

DALVOCANS, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 50 mg: 31.07.2017.

DALVOCANS, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju, 70 mg: 31.07.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul 2017. godine