

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FUNGİDAS 50 mg infüzyon için liyofilize toz içeren flakon

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Kaspofungin asetat 54,6 mg (50 mg Kaspofungin'e eşdeğer)

Sulandırıldıktan sonra her bir 1 ml çözelti 5 mg kaspofungin içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için liyofilize toz

Beyaz ya da beyazımsı liyofilize kek

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

FUNGİDAS erişkinlerde ve pediyatrik hastalarda (3 aylıktan büyük) aşağıdaki durumlar için endikedir:

- Ateşli, nötropenik hastalarda kuşkuilanılan fungal enfeksiyonların ampirik tedavisi,
- Kandidemi ve aşağıdaki *Candida* enfeksiyonlarının tedavisi: intra-abdominal abseler, peritonit ve plevra boşluğu enfeksiyonları. FUNGİDAS *Candida* kaynaklı endokardit, osteomyelit ve menenjitte incelenmemiştir.
- Özofageal kandidiyazis tedavisi
- Diğer tedavilere (amfoterisin B, amfoterisin B'nin lipid formülasyonları, itrakonazol) yanıt vermeyen veya toleranssız olan erişkinlerde invazif aspergilloz tedavisi.

FUNGİDAS invazif aspergillozun başlangıç tedavisinde incelenmemiştir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkin hastalarda (18 yaş ve üzeri) önerilen dozaj

Klasik doz günde bir kez 50 mg'dır (çoğu endikasyonda 70 mg yükleme dozunun ardından uygulanır). Günde 150 mg dozunun güvenliliği ve etkililiği (tedavi süresi 1-51 gün; ortalama: 14 gün) kandidemi ve diğer *Candida* enfeksiyonları olan 100 erişkin hastada incelenmiştir. Bu yüksek dozda FUNGİDAS'ın etkililiği FUNGİDAS'ın günde 50 mg dozunun etkililiğinden anlamlı olarak daha iyi değildi. FUNGİDAS'ın endike olduğu diğer erişkin hastalarda günde 50 mg'dan yüksek dozların etkililiği bilinmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Ampirik Tedavi

1. günde tekli 70 mg yükleme dozu ve ardından günde 50 mg uygulanmalıdır. Tedavi süresi hastanın klinik yanıtına dayanmalıdır. Nötropeni iyileşinceye kadar ampirik tedaviye devam edilmelidir. Fungal enfeksiyon saptanan hastalar en az 14 gün tedavi edilmelidir; tedaviye hem nötropeni hem de klinik semptomlar ortadan kalktıktan sonra en az 7 gün devam edilmelidir. 50 mg dozu iyi tolere edilir; fakat yeterli klinik yanıt sağlamazsa, günlük doz 70 mg'a çıkarılabilir.

Kandidemi ve diğer candida enfeksiyonları

1. günde tekli 70 mg yükleme dozu ve ardından günde 50 mg uygulanmalıdır. Tedavi süresi hastanın klinik ve mikrobiyolojik yanıtına göre belirlenmelidir. Genel olarak, antifungal tedavi son pozitif kültürden sonra en az 14 gün devam etmelidir. Nötropenisi devam eden hastalarda nötropeni iyileşinceye kadar daha uzun tedavi süresi gerekebilir.

Özofajiyal kandidiyazis

Doz, semptomlar ortadan kalktıktan sonra 7-14 gün süreyle günde bir kez 50 mg'dır. Bu endikasyon için 70 mg yükleme dozu incelenmemiştir. HIV enfeksiyonlu hastalarda orofarenjiyal kandidiyazisin relaps riski mevcut olduğundan, supresif oral tedavi düşünülebilir (bkz. Bölüm 5.2).

İnvazif aspergilloz

1. günde tekli 70 mg yükleme dozu ve ardından günde 50 mg uygulanmalıdır. Tedavi süresi hastada altta yatan hastalığın şiddetine, immün supresyondan sonra iyileşmeye ve klinik yanıtla bağlı olarak belirlenmelidir.

İlaç klerens indükleyicilerini eş zamanlı alan hastalar

Rifampin alan erişkin hastalar günde 70 mg FUNGİDAS almalıdır. Nevirapin, efavirenz, karbamazepin, deksametazon veya fenitoin alan hastalarda FUNGİDAS'ın günlük dozunun 70 mg'a çıkarılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5).

Tedavi süresi, erişkinlerde her bir endikasyon için tarif edilen şekilde, endikasyona göre belirlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Günde 50 mg/m² dozu iyi tolere edilir; fakat yeterli klinik yanıt sağlamazsa, günlük doz günde 70 mg/m²'ye yükseltilebilir (70 mg aşılmamalıdır).

Uygulama şekli:

Hazırlama ve seyreltme işlemlerinden sonra, FUNGİDAS yaklaşık 1 saat süren, yavaş intravenöz (IV) infüzyonla uygulanmalıdır. Hazırlama talimatları için bkz. Bölüm 6.6.

FUNGİDAS IV bolus şeklinde uygulanmamalıdır.

Hem 70 mg hem de 50 mg flakonlar mevcuttur.

Kasprofungin tekli günlük infüzyon şeklinde verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Hafif karaciğer yetmezliği olan erişkin hastalarda (Child-Pugh skoru 5 - 6) dozaj ayarlaması gerekmez. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skoru 7- 9), farmakokinetik verilere dayanarak günde 35 mg FUNGİDAS önerilir. Başlangıçta 1. günde 70 mg yükleme dozu uygulanmalıdır. Ciddi karaciğer yetmezliği olan erişkin hastalarda (Child-Pugh skoru >9) ve herhangi bir derecede karaciğer yetmezliği olan pediyatrik hastalarda klinik deneyim yoktur.

Pediyatrik popülasyon

FUNGİDAS'ın yeni doğanlarda ve 12 ay altı çocuklardaki klinik çalışmalarda güvenliliği ve etkinliği yeterli oranda çalışılmamıştır. Bu yaş grubuna uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Günde 25 mg/m² FUNGİDAS'ın yeni doğanlarda ve bebeklerde (üç aydan küçük) ve günde 50 mg/m² FUNGİDAS'ın çocuklarda (3-11 ay) kullanımıyla ilgili sınırlı veri vardır (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik hastalarda (3 ay-17 yaş arası) önerilen dozaj

Tüm endikasyonlarda 1. günde tekli 70 mg/m² yükleme dozu ve ardından günde 50 mg/m² uygulanmalıdır. Eğer günde 50 mg/m² dozu iyi tolere edilir; fakat yeterli klinik yanıt sağlamazsa, doz günde 70 mg/m²'ye çıkarılabilir (gerçek doz günde 70 mg'yi aşmamalıdır).

Hastanın hesaplanan dozu ne olursa olsun, maksimum yükleme dozu ve günlük idame dozu 70 mg'ı aşmamalıdır. Pediyatrik hastalarda (3 ay-17 yaş arası) dozaj hastanın aşağıdaki formülle hesaplanan Vücut Yüzey Alanına (VYA) göre belirlenmelidir (bkz. Mosteller Formula-Ref: Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. N Engl J Med 1987 Oct 22;317(17):1098 (letter)).

$$VYA(m^2) = \sqrt{\frac{\text{Boy (cm)} \times \text{Kilo (kg)}}{3600}}$$

Hastanın VYA'sı hesaplandıktan sonra, miligram cinsinden yükleme dozu VYA (m²) x 70 mg/m² çarpımıyla hesaplanmalıdır. Miligram cinsinden idame dozu VYA (m²) x 50 mg/m² çarpımıyla hesaplanmalıdır.

FUNGİDAS pediyatrik hastalara ilaç klirensinin indükleyicileriyle (rifampin, nevirapin, efavirenz, karbamazepin, deksametazon veya fenitoin) eş zamanlı olarak uygulanırken FUNGİDAS'ın günde 70 mg/m² dozu düşünülmelidir (70 mg aşılmamalıdır) (bkz. Bölüm 4.2).

Geriatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda (65 yaş ve üzeri) eğri altında kalan alan (EAA) yaklaşık %30 artar. Ancak sistematik doz ayarlaması gerekmez. 65 yaş ve üzeri hastalarda tedavi deneyimi sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Renal replasman tedavisi sırasında kullanım

Sürekli renal replasman tedavisi alan hastalarda kaspofungin kullanımı sırasında, poliakrilonitril türevi membranların (örn. hemofiltrasyon veya hemodiyafiltrasyon sırasında kullanılan) kullanımı ilacın adsorpsiyonuna yol açabilir ve bu durum kaspofunginin etkinliğini potansiyel olarak azaltabilir. Dozun artırılması bu etkiyi önlemeyebilir. Bu nedenle, alternatif bir ekstrakorporeal membran veya başka bir antifungal ajanın kullanılması önerilir. Tedavi başarısızlığı riski, enfeksiyonun kötüleşmesine ve ölüme yol açabilir.

Kaspofungin uygulaması sırasında anafilaksi rapor edilmiştir. Anafilaksi ortaya çıkarsa kaspofungin kesilmeli ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Döküntü, yüzde şişlik, anjiyoödem, kaşıntı, sıcaklık hissi veya bronkospazm gibi muhtemelen histamin aracılı istenmeyen olaylar bildirilmiştir; bu olaylar ilacın kesilmesini ve/veya uygun tedavinin uygulanmasını gerektirebilir.

Sınırlı veriler daha az yaygın olan *Candida* dışı mayalar ve *Aspergillus* dışı küflere karşı kaspofunginin etkili olmadığını göstermektedir. Kaspofunginin bu fungal patojenlere karşı etkinliği belgelenmemiştir.

Kaspofunginin siklosporin ile eş zamanlı uygulanması sağlıklı yetişkin gönüllülerde ve yetişkin hastalarda değerlendirilmiştir.

Siklosporinin 3 mg/kg'lık iki dozu ile birlikte kaspofungin alan bazı sağlıklı yetişkin gönüllülerin alanin transaminaz (ALT) ve aspartat transaminaz (AST) düzeylerinde normalin üst sınırının (ULN) ≤ 3 katı geçici yükselmeler görülmüştür ve tedavinin kesilmesiyle bu artışlar normale dönmüştür. Pazarlama sonrası dönemde kaspofungin ve siklosporin ile 1-290 gün arasında değişen sürelerle (medyan 17,5 gün) tedavi edilen 40 hastanın incelendiği geriye dönük bir çalışmada ciddi hiçbir hepatik istenmeyen olay kaydedilmemiştir. Bu veriler siklosporin alan hastalarda kaspofunginin potansiyel yararı potansiyel riskten fazla olduğunda kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Kaspofungin ve siklosporin eş zamanlı uygulandığında karaciğer enzimlerinin yakından takip edilmesi gerektiği göz önüne alınmalıdır.

Hafif ve orta derecede karaciğer bozukluğu olan yetişkin hastalarda EAA sırasıyla yaklaşık %20 ve %75 artar. Orta derecede karaciğer bozukluğu olan yetişkinlerde günlük dozun 35 mg'ye düşürülmesi tavsiye edilir. Şiddetli karaciğer bozukluğu olan yetişkinlere veya herhangi bir derecede karaciğer bozukluğu olan pediyatrik hastalara ilişkin klinik deneyim mevcut değildir.

Bu hastalarda orta derecede karaciğer bozukluğundakine kıyasla daha yüksek maruz kalım beklenir ve kaspofungin dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Kaspofungin ile tedavi edilen sağlıklı gönüllülerde, yetişkin ve pediyatrik hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde laboratuvar anormallikleri gözlenmiştir. Kaspofungin ile eş zamanlı çoklu ilaç tedavisi gören altta yatan ciddi durumlar olan bazı yetişkin ve pediyatrik hastalarda, klinik olarak belirgin hepatik disfonksiyonu, hepatit ve karaciğer hasarı rapor edilmiştir ancak kaspofungin ile ilişkisi ortaya konmamıştır. Kaspofungin tedavisi sırasında karaciğer fonksiyon testi anormalliği geliştiren hastalar, kötüleşen hepatik fonksiyonun kanıtı için izlenmeli ve kaspofungin tedavisinin devamının risk/yarar değerlendirilmesi bakımından tekrar değerlendirilmelidir.

Kaspofunginin pazarlama sonrası dönemde kullanımıyla Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) vakaları bildirilmiştir. Alerjik deri reaksiyonu hikayesi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Yardımcı maddeler

Sodyum: Bu tıbbi ürün her flakonunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İn vitro çalışmalar kaspofunginin sitokrom P450 (CYP) sistemine ait herhangi bir enzimin inhibitörü olmadığını göstermektedir. Klinik çalışmalarda kaspofungin diğer ilaçların CYP3A4 metabolizmasını indüklememiştir. Kaspofungin P-glikoprotein bir substratı değildir ve sitokrom P450 enzimlerinin zayıf bir substratıdır. Bununla birlikte, farmakolojik ve klinik çalışmalarda kaspofunginin diğer tıbbi ürünlerle etkileştiği gösterilmiştir. (aşağıya bkz.).

Sağlıklı yetişkinlerde yürütülen iki klinik çalışmada, siklosporin (4 mg/kg'lık 1 doz veya 12 saat arayla 3 mg/kg'lık iki doz) kaspofunginin A'nın EAA'sını yaklaşık %35 artırmıştır. Bu EAA artışları muhtemelen, kaspofunginin karaciğer tarafından alımında azalmaya bağlıdır. Kaspofungin siklosporinin plazma düzeylerini yükseltmemiştir. FUNGİDAS ve siklosporin birlikte uygulandığında karaciğer ALT ve AST düzeylerinde normalin üst sınırının (ULN) ≤ 3 katı geçici artışlar görülmüş ve bunlar tıbbi ürünlerin bırakılmasıyla normale dönmüştür. Pazarlama sonrası dönemde kaspofungin ve siklosporin ile 1-290 gün arasında değişen sürelerle

(medyan 17,5 gün) tedavi edilen 40 hastanın incelendiği geriye dönük bir çalışmada ciddi hiçbir hepatik istenmeyen olay kaydedilmemiştir (bkz. Bölüm 4.4). Bu iki tıbbi ürün eş zamanlı uygulandığında karaciğer enzimlerinin yakından takip edilmesi gerektiği göz önüne alınmalıdır.

Kasprofungin sağlıklı yetişkin gönüllülerde takrolimusun vadi konsantrasyonunu %26 oranında düşürmüştür. Her iki ilacı alan hastalarda takrolimus kan konsantrasyonlarının standart takibi ve takrolimus dozajında uygun ayarlamalar tavsiye edilir.

Sağlıklı erişkin gönüllülerdeki klinik çalışmalar kasprofunginin farmakokinetik parametrelerinin itrakonazol, amfoterisin B, mikofenolat, nelfinavir veya takrolimus ile klinik yönden önemli ölçüde değişmediğini göstermektedir. Kasprofungin itrakonazol, amfoterisin B, rifampisin veya mikofenolat mofetilin farmakokinetik özelliklerini etkilememiştir. Güvenlilik verileri sınırlı olmakla beraber, kasprofungin itrakonazol, amfoterisin B, rifampisin veya mikofenolat mofetil ile birlikte uygulanırken özel önlemlerin alınmasına gerek yoktur.

Sağlıklı yetişkin gönüllülerde rifampisin ve kasprofungin birlikte başlandığında eş zamanlı uygulamanın ilk gününde, rifampisin kasprofunginin EAA'sında %60 artış ve vadi konsantrasyonunda %170 artışa yol açmıştır. Kasprofunginin vadi düzeyleri tekrarlı uygulama sonrasında kademeli olarak azalmıştır. İki hafta uygulamadan sonra, rifampisin EAA üzerinde sınırlı etki göstermiş ancak vadi düzeyleri tek başına kasprofungin alan yetişkin hastalara kıyasla %30 daha düşük bulunmuştur. Bu etkileşimin muhtemel mekanizması, taşıma proteinlerinin başlangıçtaki inhibisyonu ve sonraki indüksiyonudur. Metabolik enzimleri indükleyen diğer tıbbi ürünler için de benzer bir etki beklenebilir. Popülasyon farmakokinetik çalışmalarının sınırlı verileri, kasprofunginin efavirenz indükleyicileri, nevirapin, efavirenz, rifampisin, karbamazepin, deksametazon veya fenitoin gibi indükleyici ajanlar ile birlikte uygulanmasının kasprofungin EAA'sında azalmaya neden olabildiğini göstermektedir. Yetişkin hastalarda, kasprofungin metabolik enzimleri indükleyen ilaçlarla eş zamanlı uygulanırken 70 mg yükleme dozunun ardından günlük kasprofungin dozunun 70 mg'ye yükseltilmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Yukarıda belirtilen tüm yetişkin ilaç etkileşimleri günde 50 mg veya 70 mg kasprofungin dozuyla yürütülmüştür. Kasprofunginin daha yüksek dozlarının diğer tıbbi ürünler ile etkileşimi formel biçimde çalışılmamıştır.

Pediyatrik hastalarda, farmakokinetik verilerin regresyon analizlerinin sonuçları, kaspofungin ile eş zamanlı olarak deksametazon uygulanmasının kaspofungin vadi konsantrasyonlarında klinik yönden anlamlı azalmalara yol açabildiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgu, pediyatrik hastalarda da tıpkı yetişkinlerde olduğu gibi indükleyici ajanlara bağlı benzer azalmalar olacağını göstermektedir. Kaspofungin pediyatrik hastalara (12 ay – 17 yaş arası) ilaç klerensinin indükleyicileriyle (rifampin, nevirapin, efavirenz, karbamazepin, deksametazon veya fenitoin) eş zamanlı olarak uygulanırken FUNGİDAS'ın günde 70 mg/m² dozu düşünülmelidir (bir günde alınan doz 70 mg aşılmamalıdır).

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kaspofungin için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar uygun bir doğum kontrolü uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

FUNGİDAS'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veriler yoktur veya sınırlıdır. Gebelik döneminde kaspofungin kesin gereklilik olmadıkça kullanılmamalıdır. Hayvan çalışmaları gelişimsel toksisiteyi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Hayvan çalışmalarında kaspofunginin plasenta bariyerini geçtiği gösterilmiştir.

Laktasyon dönemi

Kaspofunginin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilen farmakodinamik/ toksikoloji verileri kaspofunginin süte geçtiğini göstermiştir. Kaspofungin alan kadınlar emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Erkek ve dişi sıçanlarda yürütülen çalışmalarda kaspofungin fertilite üzerinde hiçbir etki göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3). Kaspofunginin fertilite üzerindeki etkisini değerlendirmek için klinik veriler mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerisi üzerine etkileri ile ilgili bir çalışma yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anaflaksi ve muhtemel histamin aracılı advers reaksiyonlar) rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Ayrıca, invazif aspergillozlu hastalarda akciğer ödemi, yetişkin solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve radyografik infiltratlar da bildirilmiştir.

Erişkin hastalar

Klinik çalışmalarda 1865 erişkin hasta tekli veya çoklu dozlarda kaspofungin almıştır. 564 febril nötropeni hastası (ampirik tedavi çalışması), 382 invazif kandidiyazis hastası, 228 invazif aspergilloz hastası, 297 lokalize *Candida* enfeksiyonu hastası ve Faz 1 çalışmalara katılan 394 birey. Ampirik tedavi çalışmasında hastalar malignite için kemoterapi almış veya (39 allojenik transplantasyon dahil) hematopoetik kök hücre transplantasyonu geçirmişlerdir. Belgelenmiş *Candida* enfeksiyonları olan hastaların dahil edildiği çalışmalarda, invazif *Candida* enfeksiyonları olan hastaların büyük kısmında, eş zamanlı çok sayıda ilaç kullanımını gerektiren altta yatan ciddi tıbbi durumlar mevcuttu (örneğin: hematolojik veya diğer maligniteler, yakın zamanda önemli cerrahi operasyon, HIV). Karşılaştırmalı olmayan *Aspergillus* çalışmasındaki hastalarda genellikle eş zamanlı çok sayıda ilaç kullanımını gerektiren ciddi predispozan tıbbi durumlar mevcuttu (örneğin kemik iliği veya periferik kök hücre transplantasyonları, hematolojik maligniteler, solid tümör veya organ transplantları).

Flebit, bütün hasta popülasyonlarında yaygın olarak rapor edilen lokal bir enjeksiyon bölgesi advers reaksiyonudur. Diğer lokal reaksiyonlar ise eritem, ağrı/hassasiyet, kaşıntı, akıntı ve yanma hissidir.

Kaspofungin ile tedavi edilen tüm yetişkinlerde rapor edilen klinik ve laboratuvar anormallikleri (toplam 1780) tipik olarak hafifti ve nadiren ilacın kesilmesini gerektirmiştir.

Klinik çalışmalarda ve/veya pazarlama sonrası kullanımda aşağıdaki advers reaksiyonlar rapor edilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olmayan ($> 1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Hemoglobinde azalma, hematokritte azalma, akyuvar sayısında azalma.

Yaygın olmayan: Anemi, trombositopeni, koagülopati, lökopeni, eozinofil sayısında artış, trombosit sayısında azalma, trombosit sayısında artış, lenfosit sayısında azalma, akyuvar sayısında artış, nötrofil sayısında azalma.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipokalemi

Yaygın olmayan: Aşırı sıvı yüklenmesi, hipomagnezemi, anoreksi, elektrolit dengesizliği, hiperglisemi, hipokalsemi, metabolik asidoz.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Anksiyete, oryantasyon bozukluğu, uykusuzluk.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, tat duyumunda bozukluk, parestezi, somnolans, tremor, hipoestezi.

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Gözde sarılık, bulanık görme, göz kapağı ödemi, gözyaşı artışı.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Çarpıntı, taşikardi, aritmi, atriyal fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Flebit

Yaygın olmayan: Tromboflebit, flushing (ciltte kızarıklık), sıcak basması, hipertansiyon, hipotansiyon.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Nazal konjesyon, faringolaringeal ağrı, takipne, bronkospazm, öksürük, paroksizmal nokturnal dispne, hipoksi, raller, hırıltılı solunum.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, ishal, kusma

Yaygın olmayan: Abdominal ağrı, üst abdominal ağrı, ağız kuruluğu, dispepsi, mide rahatsızlığı, abdominal distansiyon, assit, kabızlık, disfaji, flatulans.

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın: Karaciğer değerlerinde yükselme (alanin aminotranferaz, aspartat aminotransferaz, kan alkali fosfataz, konjuge bilirubin, kan bilirübini).

Yaygın olmayan: Kolestaz, hepatomegali, hiperbilirubinemi, sarılık, karaciğer fonksiyon anormalliği, hepatotoksisite, karaciğer bozukluğu, gama-glutamil transferaz artışı.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı, eritem, aşırı terleme.

Yaygın olmayan: Eritema multiforme, maküler döküntü, makülo-papüler döküntü, pruritik döküntü, ürtiker, alerjik dermatit, jeneralize prurit, eritamatöz döküntü, jeneralize döküntü, morbiliform döküntü, deri lezyonları.

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz ve Stevens-Johnson sendromu (bkz. Bölüm 4.4)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji

Yaygın olmayan: Sırt ağrısı, ekstremitelerde ağrı, kemik ağrısı, kas güçsüzlüğü, miyalji.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği, akut böbrek yetmezliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ateş, üşüme, infüzyon bölgesinde kaşıntı

Yaygın olmayan: Ağrı, kateter giriş yerinde ağrı, yorgunluk, üşüme, sıcak basması, infüzyon yerinde eritem, infüzyon yerinde sertlik, infüzyon yerinde ağrı, infüzyon yerinde şişlik,

enjeksiyon yerinde flebit, periferik ödem, hassasiyet, göğüs rahatsızlığı, göğüs ağrısı, yüzde ödem, vücut ısısında değişiklik hissi, sertleşme, infüzyon yerinde ekstremitasyon, infüzyon yerinde iritasyon, infüzyon yerinde flebit, infüzyon yerinde döküntü, infüzyon yerinde ürtiker, enjeksiyon yerinde eritem, enjeksiyon yerinde ödem, enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde şişlik, malaise (kırıklık), ödem.

Araştırmalar

Yaygın: Kan potasyumunda azalma, kan albümininde azalma.

Yaygın olmayan: Kan kreatininde artış, idrarda alyuvar hücreleri pozitif, total proteinde azalma, idrarda protein varlığı, protrombin zamanında uzama, protrombin zamanında kısalma, kan sodyumunda azalma, kan sodyumunda artış, kan kalsiyumunda artış, kan kalsiyumunda azalma, kan klorüründe azalma, kan glukoz artışı, kanda magnezyum azalması, kanda fosforun azalması, kanda fosfor artışı, kan üre artışı, aktif parsiyel tromboplastin zamanının uzaması, kanda bikarbonat azalması, kanda klorür artışı, kanda potasyum artışı, kan basıncı artışı, kanda ürik asit azalması, idrarda kan varlığı, anormal solunum sesleri, karbondioksit azalması, bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçların seviyelerinde artış, uluslararası normalize oranda artış, üriner silindirler, idrarda alyuvar hücrelerinin pozitif olması, idrar pH'ında artış.

Kaspofungin aynı zamanda 100 erişkin hastada günde 150 mg (51 güne kadar) verilerek değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Çalışma invazif kandidiyazis tedavisinde günde 50 mg kaspofungini (1. günde 70 mg yükleme dozunu takiben) günde 150 mg dozu ile karşılaştırmıştır. Bu hasta grubunda daha yüksek olan bu kaspofungin dozunun güvenliliği genel olarak günde 50 mg kaspofungin alan hastalarla benzer bulunmuştur. İlaçla ilişkili ciddi bir advers reaksiyon veya kaspofunginin kesilmesine neden olan, ilaçla ilişkili bir advers reaksiyon yaşayan hastaların oranı iki tedavi grubunda da benzer bulunmuştur.

Pediyatrik hastalar

171 pediyatrik hastada tamamlanan 5 klinik çalışmanın verileri klinik istenmeyen olayların toplam insidansının (%26,3; %95 güven aralığı: -19,9, 33,6) kaspofungin ile tedavi edilen yetişkinlerde bildirilen insidanstan (%43,1; %95 güven aralığı: -40,0, 46,2) daha kötü olmadığını ortaya koymaktadır. Ancak, pediyatrik hastaların istenmeyen olay profili yetişkin hastalara kıyasla muhtemelen farklıdır. Kaspofungin ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda en yaygın, ilaçla ilişkili klinik istenmeyen olaylar pireksi (%11,7), döküntü (%4,7) ve baş ağrısıydı (%2,9).

Aşağıdaki advers reaksiyonlar rapor edilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olmayan ($> 1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Eozinofil sayısında artış

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Taşikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Flushing (ciltte kızarıklık), hipotansiyon

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın: Karaciğer enzimlerinde yükselme (AST, ALT)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: Ateş

Yaygın: Üşüme, kateter bölgesinde ağrı

Araştırmalar

Yaygın: Potasyumda azalma, hipomagnezemi, glukoz artışı, fosforda azalma, fosfor artışı.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlanma yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine

olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bir günde 400 mg’a kadar kaspofunginin yanlılıkla alındığı rapor edilmiştir. Bu olaylar klinik yönden önemli advers reaksiyonlara yol açmamıştır. Kaspofungin diyalizle atılmaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakotedavi grubu: Sistemik kullanım için antiinfektifler, Sistemik kullanım için antimikotikler, Diğer sistemik kullanılan antimikotikler, kaspofungin

ATC kodu: J02AX04

Etki mekanizması

Kaspofungin asetat *Glarea lozoyensis*’in bir fermantasyon ürününden sentezlenen yarı sentetik bir lipopetiddir (ekinokandin). Kaspofungin pek çok filamentli mantarın ve mayanın hücre duvarının önemli bir bileşeni olan beta (1,3)-D-glukanın sentezini inhibe eder. Beta (1,3)-D-glukan memeli hücrelerinde bulunmaz.

Candida mayalarına karşı kaspofunginin fungisit aktivitesi gösterilmiştir. İn vitro ve in vivo çalışmalar *Aspergillus*’un kaspofungine maruz kalımının hücre büyümesi ve bölünmesinin gerçekleştiği hipli apikal uçlar ve dallanma noktalarının parçalanmasına ve ölmesine yol açtığını göstermektedir.

Farmakodinamik etkiler

Kaspofungin *Aspergillus* türlerine karşı in vitro aktiviteye sahiptir (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52] ve *Aspergillus candidus* [N = 3]). Ayrıca kaspofungin, çoklu direnç transport mutasyonları olan suşlar ve flukonazol, amfoterisin B ve 5-flusitozine karşı edinilmiş veya intrinsik direnci olan suşlar dahil olmak üzere *Candida* türlerine karşı in vitro aktiviteye sahiptir (*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] ve *Candida tropicalis* [N = 258]). Duyarlılık testleri Klinik ve

Laboratuvar Standartları Enstitüsü'nün (CLSI; önceki adı Ulusal Klinik Laboratuvar Standartları Komitesi [NCCLS]) hem metot M38-A2 (*Aspergillus* türleri için) hem de metot M27-A3'nin (*Candida* türleri için) bir modifikasyonuna göre yapılmıştır.

Duyarlılık testlerine yönelik standardize edilmiş teknikler EUCAST tarafından mayalar için geliştirilmiştir. Kaspofungin için MIC aralığındaki anlamlı laboratuvarlar arası farklılıklar nedeniyle kaspofungin için EUCAST kesim noktaları henüz belirlenmemiştir. Kesim noktaları yerine, anidulafungin ve mikafungine duyarlı *Candida* suşları, kaspofungine duyarlı olarak değerlendirilmelidir. Benzer olarak anidulafungin ve mikafungine orta duyarlı *C. Parapsilosis* suşları kaspofungine de orta duyarlı olarak kabul edilebilir.

Direnç mekanizması

Kaspofungine karşı azalmış duyarlılığa sahip *Candida* suşları tedavi döneminde az sayıda hastada tespit edilmiştir (CLSI tarafından onaylanan standardize edilmiş MIC (minimum inhibitör konsantrasyon) test teknikleri kullanılarak kaspofungin için >2 mg/L MIC değerleri (4-30 kat MIC artışları) rapor edilmiştir). Tespit edilen direnç mekanizması FKS1/FKS2 gen mutasyonlarıdır (*C.glabrata* için). Bu vakalar kötü klinik sonuçlarla ilişkili olmuştur.

Aspergillus türlerinde kaspofungine karşı *in vitro* direnç gelişimi saptanmıştır. Sınırlı klinik deneyimde, invazif aspergillozlu hastalarda kaspofungine direnç gözlenmiştir. Direncin mekanizması belirlenmemiştir. *Aspergillus*'un çeşitli klinik suşlarında kaspofungine karşı direnç görülme sıklığı nadirdir. *Candida*'da kaspofungin direnci gözlemlenmiştir; ama görülme sıklığı tür ya da bölgeye göre değişiklik gösterebilir

Klinik Etkililik ve Güvenlilik

Yetişkin Hastalarda İnvazif Kandidiyazis: İnvazif kandidiyazis tedavisinde kaspofungini amfoterisin B ile karşılaştırmak amacıyla ilk çalışmaya 239 hasta dahil edilmiştir. 24 hasta nötropenikti. En sık koyulan tanılar kan dolaşımı enfeksiyonları (kandidemi) (%77, n=186) ve *Candida* peritonit idi (%8, n=19); *Candida* kaynaklı endokardit, osteomyelit veya menenjit olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Kaspofungin, 70 mg yükleme dozundan sonra günde bir kez 50 mg uygulanmış, amfoterisin B ise nötropenik olmayan hastalara günde 0,6- 0,7 mg/kg ve nötropenik hastalara günde 0,7 – 1 mg/kg dozuyla verilmiştir. İntravenöz tedavinin ortalama süresi 11,9 gündü (aralık: 1-28 gün). Olumlu yanıt, hem *Candida* enfeksiyonunun mikrobiyolojik klerensini hem de semptomların ortadan kalkmış olmasını gerektiriyordu. 224

hasta çalışmada uygulanan IV tedavinin sonundaki yanıtın primer etkililik analizine dahil edilmiştir (MITT analizi); invazif kandidiyazisin tedavisinde kaspofungin (%73 [80/109]) ve amfoterisin B'nin (%62 [71/115]) olumlu yanıt oranları benzerdi [% fark: 12,7 (%95,6 GA: -0,7, 26,0)]. Kandidemili hastalarda, primer etkililik analizinde (MITT analizi) çalışmada uygulanan IV tedavinin sonunda olumlu yanıt oranları kaspofungin (%72 [66/92]) ve amfoterisin B (%63 [59/94]) için benzerdi [% fark 10,0 (%95,0 GA: -4,5, 24,5)]. Kan dışı bölgelerde enfeksiyonu olan hastalara ait veriler daha sınırlıydı. Nötropenik hastalarda olumlu yanıt oranları kaspofungin grubunda 7/14 (%50) ve amfoterisin B grubunda 4/10'du (%40). Bu sınırlı veriler ampirik tedavi çalışmasının sonucuya desteklenmiştir.

İkinci bir çalışmada, invazif kandidiyazisli hastalar günde 50 mg (1. günde 70 mg yükleme dozunun ardından) veya günde 150 mg olmak üzere günlük kaspofungin dozlarını almıştır (bkz. Bölüm 4.8). Bu çalışmada kaspofungin dozu 2 saat boyunca uygulanmıştır (rutin 1 saatlik uygulama yerine). *Candida* kaynaklı kuşkulu endokardit, osteomiyelit veya menenjitli olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Bu çalışma bir primer tedavi çalışması olduğundan, önceki antifungal ajanlara yanıt vermeyen hastalar da dışlanmıştır. Bu çalışmaya alınan nötropenik hasta sayısı da sınırlıydı (%8,0). Bu çalışmada etkililik bir sekonder son noktaydı. Çalışmaya giriş kriterlerini karşılayan ve kaspofungin çalışma tedavisinin bir veya daha fazla dozunu alan hastalar etkililik analizine alınmıştır. İki tedavi grubunda kaspofungin tedavisinin sonundaki olumlu genel yanıt oranları benzerdi: kaspofungin 50-mg grubunda %72 (73/102) ve 150-mg tedavi grubunda %78 (74/95) (fark %6,3 [%95 GA: -5,9, 18,4]).

Yetişkin Hastalarda İnvazif Aspergilloz: İnvazif aspergillozlu 69 yetişkin hasta (18-80 yaş arası) kaspofunginin güvenlilik, etkililik ve tolerabilitesini değerlendiren açık etiketli, karşılaştırmaz bir çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların diğer standart antifungal tedavilere yanıt vermemiş olması (en az 7 gün süreyle verilen diğer antifungal tedaviler ile hastalığın ilerlemesi veya iyileşme başarısızlığı) (dahil edilen hastaların %84'ü) ya da toleranssız olması gerekiyordu (dahil edilen hastaların %16'sı). Hastaların çoğunda altta yatan durumlar mevcuttu (hematolojik malignite [N= 24], allojenik kemik iliği transplantı veya kök hücre transplantı [N = 18], organ transplantı [N = 8], solid tümör [N = 3] veya diğer durumlar [N = 10]). İnvazif aspergillozun tanısı ve tedavi yanıtı için Mikozlar Çalışma Grubu Kriterlerine dayanarak modellenen katı tanımlar kullanılmıştır (olumlu yanıt için radyograflarda ve semptom ve bulgularda klinik yönden anlamlı iyileşme şartı koşulmuştu). Ortalama tedavi süresi 33,7 gündü (aralık: 1- 162 gün). Bağımsız bir uzman paneli, kaspofunginin en az bir dozunu alan hastaların %41'inde

(26/63) olumlu yanıt ulaşıldığını belirlemiştir. Kaspofungin ile 7 günden daha uzun süre tedavi gören hastaların %50'sinde (26/52) olumlu yanıt mevcuttu. Önceki tedavilere yanıt vermeyen veya toleranssız olan hastalarda olumlu yanıt oranları sırasıyla %36 (19/53) ve %70'di (7/10). Tedaviye yanıtızsız olarak dahil edilen 5 hastada önceki antifungal tedavilerin dozları, invazif aspergilloz için sıklıkla uygulanan dozlardan daha düşük olmakla birlikte, kaspofungin tedavisi sırasında bu hastaların olumlu yanıt oranı geri kalan yanıtızsız hastalardakine benzerdi (sırasıyla 2/5 ve 17/48). Akciğer hastalığı ve akciğer dışı olan hastalardaki yanıt oranları sırasıyla %47 (21/45) ve %28'di (5/18). Akciğer dışı hastalığı olan hastalar arasında, aynı zamanda kesin, muhtemel veya düşük olasılıklı MSS tutulumu olan 8 hastadan 2'sinde olumlu yanıt saptanmıştır.

Ateşli Nötropenik Yetişkin Hastaların Ampirik Tedavisi: Bir klinik çalışmaya inatçı ateş ve nötropeni olan toplam 1.111 hasta dahil edilmiş ve 70 mg yükleme dozunun ardından günde 50 mg kaspofungin veya günde 3 mg/kg lipozomal amfoterisin B ile tedavi edilmiştir. Uygun hastalar malignite için kemoterapi almış veya hematopoetik kök hücre transplantasyonu uygulanmış ve nötropeni (96 saatte <500 hücre/mm³) ve ≥ 96 saat parenteral antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ateş ($>38,0^{\circ}\text{C}$) ile başvurmuş hastalardı. Hastaların nötropeni düzeldikten sonra 72 saate kadar, maksimum 28 gün süreyle tedavi edilmeleri gerekiyordu. Ancak belgelenmiş bir fungal enfeksiyonu olan hastalar daha uzun süre tedavi edilebiliyordu. İlaç iyi tolere edilmişse fakat 5 gün tedaviden sonra hastanın ateşi devam etmiş ve klinik durumu kötüleşmişse çalışma ilacının dozajı kaspofungin için günde 70 mg'ye (tedavi edilen hastaların %13,3'ü) ve lipozomal amfoterisin B için günde 5 mg/kg'a (tedavi edilen hastaların %14,3'ü) çıkarılabiliştir. Genel olumlu yanıt ilişkin Primer Modifiye Edilmiş Tedavi Amaçlı (MITT) etkinlik analizine 1.095 hasta alınmıştır; kaspofungin (%33,9) lipozomal amfoterisin B (%33,7) kadar etkili bulunmuştur [% fark 0,2 (%95,2 GA: -5,6, 6)]. Genel olumlu yanıt için 5 kriterden her birinin karşılanmış olması gerekliydi: (1) başlangıçtaki herhangi bir fungal enfeksiyonun başarılı tedavisi (kaspofungin %51,9 [14/27], lipozomal amfoterisin B %25,9 [7/27]), (2) çalışma ilacının uygulanması sırasında veya tedavinin tamamlanmasından sonra 7 gün içerisinde yeni fungal enfeksiyonların ortaya çıkmaması (kaspofungin %94,8 [527/556], lipozomal amfoterisin B %95,5 [515/539]), (3) çalışma tedavisinin tamamlanmasından 7 gün sonra hayatta kalmış olmak (kaspofungin %92,6 [515/556], lipozomal amfoterisin B %89,2 [481/539]), (4) ilaçla ilişkili toksisite veya etkililik yokluğu nedeniyle çalışma ilacının kesilmemiş olması (kaspofungin %89,7 [499/556], lipozomal amfoterisin B %85,5 [461/539]) ve (5) nötropeni döneminde ateşin iyileşmesi (kaspofungin %41,2 [229/556], lipozomal amfoterisin B %41,4

[223/539]). *Aspergillus* türlerine bağlı başlangıç enfeksiyonlarında kaspofungin ve lipozomal amfoterisin B'ye yanıt oranları sırasıyla %41,7 (5/12) ve %8,3 (1/12) iken, *Candida* türlerine bağlı başlangıç enfeksiyonlarında yanıt oranları sırasıyla %66,7 (8/12) ve %41,7 (5/12) olarak saptanmıştır. Kaspofungin grubundaki hastalar aşağıdaki yaygın olmayan mayalar ve küflere bağlı yeni enfeksiyonlara yakalanmıştır: *Trichosporon* türleri (1), *Fusarium* türleri (1), *Mucor* türleri (1) ve *Rhizopus* türleri (1).

Pediyatrik popülasyon

Kaspofunginin güvenliliği ve etkinliği iki ileriye dönük, çok-merkezli klinik çalışmada 3 ay-17 yaş arası pediyatrik hastalarda değerlendirilmiştir. Çalışma tasarımı, tanı kriterleri ve etkililik değerlendirme kriterleri yetişkin hastalarda yürütülen çalışmalardakilerle benzerdi (bkz. Bölüm 5.1).

2-17 yaş arası 82 hastayı içeren ilk çalışma, inatçı ateş ve nötropenisi olan pediyatrik hastaların ampirik tedavisinde kaspofungini (1. gün 70-mg/m² yükleme dozunu takiben günde bir kez IV yolla 50 mg/m² [günde 70 mg aşılmadan]) lipozomal amfoterisin B (günde 3 mg/kg IV) ile 2:1 tedavi oranında (kaspofungin alan 56, lipozomal amfoterisin B alan 26 hasta) karşılaştıran randomize, çift-kör bir çalışmaydı. MITT analiz sonuçlarında genel başarı oranları (risk sınıflarına göre düzeltilmiş oranlardır) şöyleydi: kaspofungin için %46,6 (26/56), lipozomal amfoterisin B için %32,2 (8/25).

İkinci çalışma invazif kandidiyazis, özofageal kandidiyazis ve invazif aspergillozlu (kurtarıcı tedavi olarak) pediyatrik hastalarda (6 ay-17 yaş arası) kaspofunginin güvenliliğini ve etkinliğini inceleyen ileriye dönük, açık etiketli, karşılaştırmaz bir çalışmaydı. 49 hasta dahil edilmiş ve 1. gün 70-mg/m² yükleme dozunu takiben günde bir kez IV yolla 50 mg/m² (günde 70 mg aşılmadan) almışlardır; bu hastalardan 48'i MITT analizine dahil edilmiştir. Bu hastalardan 37'sinde invazif kandidiyazis, 10'unda invazif aspergilloz ve 1'inde özofageal kandidiyazis mevcuttu. Kaspofungin tedavisinin sonunda, MITT analizinde endikasyona göre olumlu yanıt oranları şöyleydi: invazif kandidiyaziste %81 (30/37), invazif aspergillozda %50 (5/10) ve özofageal kandidiyaziste %100 (1/1).

Çift-kör, randomize (2:1), karşılaştırmalı kontrollü bir çalışmada, kaspofunginin (intravenöz yolla günde 2 mg/kg 2 saatlik infüzyonla verilmiştir) güvenliliği, etkililiği ve tolerabilitesi kültürle doğrulanan invazif kandidiyazisli yenidoğanlarda ve 3 aylıktan küçük bebeklerde

amfoterisin B deoksikolata (günde 1 mg/kg) göre değerlendirilmiştir. Hasta alımının yetersiz olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmış ve sadece 51 hasta randomize edilmiştir. Tedavi bitiminden 2 hafta sonra fungal enfeksiyonu iyileşip hayatta kalan hastaların oranı kaspofungin tedavi grubunda (%71) ve amfoterisin B deoksikolat tedavi grubunda (%68,8) benzerdir. Bu çalışmaya dayanarak yenidoğanlar ve bebekler için pozolojiye dair hiçbir öneride bulunulamamaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim

Kaspofungin asetat intravenöz yolla uygulandığından, emilim söz konusu değildir.

Dağılım

Kaspofungin albümine yüksek oranda bağlanır. Kaspofunginin plazmada bağlanmamış fraksiyonu sağlıklı gönüllülerde %3,5 ile invazif kandidiyazisli hastalarda %7,6 arasında değişir. Dağılım kaspofunginin plazma farmakokinetiğinde önemli rol oynar ve alfa ve beta dispozisyon fazlarının her ikisinde hızı kontrol eden adımdır. Dozajdan sonra dokulara dağılım 1,5-2 günde maksimum düzeye ulaşmış ve bu süre zarfında dozun %92'si dokulara dağılmıştır. Dokular tarafından alınan kaspofunginin sadece küçük bir kısmının daha sonra plazmaya ana bileşik olarak geri dönüyor olması muhtemeldir. Dolayısıyla eliminasyon, dağılım dengesi olmaksızın gerçekleşir ve güncel olarak kaspofunginin gerçek dağılım hacmini tespit etmek mümkün değildir.

Biyotransformasyon

Kaspofungin spontan degradasyona uğrayarak açık halkalı bir bileşiğe dönüşür. Sonraki metabolizma peptid hidrolizini ve N-asetilasyonu içerir. Kaspofunginin bu açık halkalı bileşiğe degradasyonu sırasında oluşan iki ara ürün, plazma proteinleriyle kovalent adduktlar oluşturarak plazma proteinlerine düşük düzeyde, geri dönüşüz bağlanmayla sonuçlanır.

İn vitro çalışmalar kaspofunginin sitokrom P450 enzimleri 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 veya 3A4'ün inhibitörü olmadığını göstermektedir. Klinik çalışmalarda kaspofungin diğer tıbbi ürünlerin CYP3A4 metabolizmasını indüklememiş veya inhibe etmemiştir. Kaspofungin P-glikoprotein bir substratı değildir ve sitokrom P450 enzimlerinin zayıf bir substratıdır.

Eliminasyon

Kaspo­funginin plazmadan eliminasyonu yavaştır ve klerensi dakikada 10-12 ml'dir. Kaspo­funginin plazma konsantrasyonları tekli 1 saatlik intravenöz infüzyonlardan sonra polifazik olarak azalır. İnfüzyondan hemen sonra kısa bir alfa fazı gerçekleşir, onu 9-11 saatlik yarı ömre sahip beta fazı izler. Yarı ömrü 45 saat olan ek bir gama fazı da görölür. Atılım veya biyotransformasyondan ziyade dağılım, plazma klerensini etkileyen baskın mekanizmadır.

Bir radyoaktif dozun yaklaşık %75'i 27 günde tespit edilmiştir: idrarda %41 ve feçeste %34 oranında. Uygulamadan sonra ilk 30 saatte kaspo­fungin çok az atılır veya biyotransformasyona uğrar. Atılım yavaştır ve radyoaktivitenin terminal yarı ömrü 12-15 gün bulunmuştur. Kaspo­funginin küçük bir miktarı idrarla değişmeden atılır (dorzun yaklaşık %1,4'ü).

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Kaspo­fungin doğrusal olmayan orta düzeyde farmakokinetik özellikler (doz arttıkça birikim artar) ve çoklu doz uygulamasından sonra kararlı duruma ulaşmak için gereken zamanda doza bağımlılık sergiler.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek bozukluğu ve hafif karaciğer bozukluğu olan yetişkin hastalarda, kadın hastalarda ve yaşlı hastalarda artmış kaspo­fungin maruz kalımı görölmüştür. Genellikle artış hafif düzeyde olmuş ve doz ayarlamasını gerektirecek kadar büyük olmamıştır. Orta derecede karaciğer bozukluğu olan yetişkin hastalarda veya vücut ağırlığı fazla olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekebilir (bkz. aşağı).

Vücut ağırlığı: Yetişkin kandidiyazisli hastalarda yapılan popölasyon farmakokinetik analizinde vücut ağırlığının kaspo­funginin farmakokinetik özelliklerini etkilediği saptanmıştır. Vücut ağırlığı arttıkça plazma konsantrasyonları azalır. Vücut ağırlığı 80 kg olan yetişkin bir hastada ortalama maruz kalımın 60 kg ağırlığındaki yetişkin bir hastadan yaklaşık %23 daha düşük olduğu öngörölmüştür (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek bozukluğu

Klinik çalışmalarda tekli 70 mg dozlarda kaspo­funginin farmakokinetik özellikleri hafif böbrek bozukluğu olan erişkin gönüllülerde (kreatinin klerensi 50- 80 mL/dak) ve kontrol gönüllülerinde benzer bulunmuştur. Orta derecede (kreatinin klerensi 31- 49 mL/dak), şiddetli (kreatinin

klerensi 5 - 30 mL/dak) ve son evre (kreatinin klerensi <10 mL/dak ve diyalize bağımlı) böbrek bozukluğunda kaspofungin plazma konsantrasyonları tekli doz uygulandıktan sonra yükselmiştir (EAA için aralık: %30- %49). Ancak kaspofungin 50 mg'ın çoklu günlük dozlarını alan invazif kandidiyazis, özofageal kandidiyazis veya invazif aspergillozlu yetişkin hastalarda hafiften ilerlemiş böbrek fonksiyon bozukluğuna kadar böbrek hastalığının kaspofungin konsantrasyonları üzerinde anlamlı bir etki saptanmamıştır. Böbrek bozukluğu olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekmez. Kaspofungin diyalizle atılmaz; bu nedenle hemodiyalizden sonra ek doz gerekmez.

Karaciğer bozukluğu

Hafif ve orta düzeyde karaciğer bozukluğu olan yetişkin hastalarda EAA sırasıyla yaklaşık %20 ve %75 yükselmiştir. Şiddetli karaciğer bozukluğu olan yetişkin hastalarda veya herhangi bir derecede karaciğer bozukluğu olan pediyatrik hastalarda klinik deneyim yoktur. Bir çoklu doz çalışmasında, orta düzeyde karaciğer bozukluğu olan yetişkin hastalarda günlük dozun 35 mg'a düşürülmesinin standart rejimi alan, karaciğer fonksiyonu normal yetişkin hastalardakine benzer EAA sağladığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Cinsiyet

Kaspofunginin plazma konsantrasyonları kadınlarda erkeklere göre ortalama %17-38 oranında daha yüksektir.

Geriatrik hastalar

Yaşlı erkek hastalarda EAA'da (%28) ve C_{24 saat} değerinde (%32) genç erkek hastalara kıyasla hafif bir artış gözlenmiştir. Ampirik tedavi uygulanan veya invazif kandidiyazisi olan hastalarda, genç hastalara göre yaşlı hastalarda yaştan hafif düzeyde benzer bir etkisi görülmüştür.

Pediyatrik hastalar

Günde 50 mg/m² (günde maksimum 70 mg) kaspofungin alan adolesanlarda (12-17 yaş arası) kaspofunginin plazma EAA_{0-24 saat} değeri, günde 50 mg kaspofungin alan yetişkinlerde gözlenen ile genel olarak benzer bulunmuştur. Tüm adolesanlar günde >50 mg dozlar almış, hatta 8 hastadan 6'sı maksimum doz olan günde 70 mg dozunu almıştır. Bu adolesanlarda kaspofunginin plazma konsantrasyonları, günde 70 mg (adolesanlara en sık uygulanan doz) alan yetişkinlere kıyasla daha düşük bulunmuştur.

Günde 50 mg/m² (günde maksimum 70 mg) kaspofungin alan çocuklarda (2-11 yaş arası), çoklu dozlardan sonra kaspofunginin plazma EAA_{0-24 saat} değeri günde 50 mg kaspofungin alan yetişkinlerde gözlenen ile genel olarak benzer bulunmuştur.

Günde 50 mg/m² (günde maksimum 70 mg) kaspofungin alan küçük çocuklarda ve emekleme dönemindeki bebeklerde (12 - 23 ay arası), çoklu dozlardan sonra kaspofunginin plazma EAA_{0-24 saat} değeri günde 50 mg kaspofungin alan yetişkinlerde ve günde 50 mg/m² alan daha büyük çocuklarda (2-11 yaş arası) gözlenen ile benzer bulunmuştur.

Genel olarak mevcut farmakokinetik, etkinlik ve güvenlik verileri 3-10 ay arası hastalarla sınırlıdır. Günde 50 mg/m² dozunu alan bir 10 aylık çocuğa ait farmakokinetik verileri, EAA_{0-24 saat} değerinin günde 50 mg/m² alan daha büyük çocuklarda ve günde 50 mg kaspofungin alan yetişkinlerde gözlenenler ile aynı aralıkta olduğunu, günde 50 mg/m² dozunu alan 6 aylık bir çocukta ise EAA_{0-24 saat} değerinin biraz daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Günde 25 mg/m² kaspofungin (ortalama günlük 2,1 mg/kg dozuna karşılık gelir) alan yenidoğanlarda ve bebeklerde (<3 aylık), çoklu dozlardan sonra kaspofunginin zirve konsantrasyonu (C_{1 saat}) ve kaspofunginin vadi konsantrasyonu (C_{24 saat}) günde 50 mg kaspofungin alan yetişkinlerde gözlenenler ile benzer bulunmuştur. Bu yenidoğanlarda ve bebeklerde 1. gündeki C_{1 saat} değeri yetişkinlerdekine benzer iken C_{24 saat} değeri hafifçe yükselmisti (%36). Bununla birlikte, hem C_{1 saat} (4. günde geometrik ortalama 3,55 mcg/ml, aralık: 0,13 -7,17 mcg/ml) değerinde değişkenlik görülmüştür. Plazma numunelerinin azlığı nedeniyle bu çalışmada EAA_{0-24 saat} ölçümleri yapılmamıştır. Üç aylıktan küçük yenidoğanları ve bebekleri içeren ileriye dönük klinik çalışmalarda kaspofunginin etkinlik ve güvenliliğinin yeterli düzeyde çalışmadığı kaydedilmelidir.

Irk

Hasta farmakokinetik verileri, beyazlarda, siyahlarda İspanyol kökenlilerde ve melez ırklarda kaspofunginin farmakokinetik özellikleri yönünden klinik olarak anlamlı farkları göstermemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Sıçanlarda ve maymunlarda intravenöz yolla verilen 7-8 mg/kg'a kadar dozlar kullanılarak yürütülen tekrarlı doz toksisite çalışmaları, sıçanlarda ve maymunlarda enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarını, sıçanlarda histamin salınımı belirtilerini ve maymunlarda karaciğere yönelik

istenmeyen etkilere dair kanıtları ortaya koymuştur. Sıçanlarda yapılan gelişimsel toksisite çalışmaları, 5 mg/kg dozlarında kaspofunginin fetüs vücut ağırlıklarında azalmalara, omurga, sternebra ve kafatası kemiklerinde eksik kemikleşme insidansında artışa ve gebe sıçanlarda histamin salınımı belirtileri gibi istenmeyen maternal etkilere yol açtığını göstermiştir. Servikal kaburgaların insidansında artış da not edilmiştir. Kaspofungin potansiyel genotoksisite için yapılan *in vitro* testlerde ve *in vivo* fare kemik iliği kromozom testinde negatif sonuç elde etmiştir. Hayvanlarda karsinogenik potansiyeli değerlendirmek üzere hiçbir uzun süreli çalışma yapılmamıştır. Erkek ve dişi sıçanlarda günde 5 mg/kg'a kadar dozlarla yürütülen çalışmalarda kaspofungin fertilite üzerinde hiçbir etkiye yol açmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz

Mannitol

Süksinik asit

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

6.2. Geçimsizlikler

FUNGİDAS'ın diğer intravenöz maddeler, aditifler veya ilaçlarla geçimliliği hakkında hiçbir veri bulunmadığından FUNGİDAS'ı başka ilaçlarla karıştırmayın veya aynı anda infüzyonla uygulamayın. DEKSTROZ (α -D-GLUKOZ) İÇEREN SEYRELTİCİLERLE KULLANMAYIN çünkü FUNGİDAS DEKSTROZLU SOLÜSYONLAR İÇERİSİNDE STABİLİTESİNİ KORUMAZ.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Flakonlar

Liyofilize flakonları, 2°C-8°C arasında saklanmalıdır.

Hazırlanmış konsantre ilaç

Hazırlanan FUNGİDAS, hasta infüzyon solüsyonu hazırlanmadan önce 1 saat $\leq$ 25°C'de saklanabilir.

Seyreltilmiş ilaç

IV torba veya şişedeki son hasta infüzyon solüsyonu $\leq 25^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat veya $2-8^{\circ}\text{C}$ 'de – 48 saat saklanabilir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

FUNGİDAS 50 mg, gri liyofilize tıpa ve flipoff'lu alüminyum kapaklı 10 ml'lik Tip I cam flakon içerisinde beyaz-beyazımsı renkte toz/kompakt tozdur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

FUNGİDAS'ı infüzyon için hazırlama

1-Buzdolabından çıkardığınız FUNGİDAS flakonu oda ısısına getiriniz.

2-Aseptik olarak 10,8 mL %0,9 sodyum klorür enjeksiyonu, enjeksiyonluk steril su, enjeksiyonluk bakteriyostatik su (metilparaben ve propilparaben içeren) veya enjeksiyonluk bakteriyostatik su (%0,9 benzil alkol içeren) ekleyiniz.

Not: Her FUNGİDAS flakonu özellikle etiketteki miktarından daha fazla ilaç içerecek şekilde doldurulur. Elde edilen solüsyonun ilaç konsantrasyonu aşağıdaki Tablo 1'de listelenmektedir.

Tablo 1
FUNGİDAS'ı Hazırlama Bilgisi

FUNGİDAS flakon	Toplam İlaç Miktarı (dolum fazlası dahil)	Eklenmesi gereken Hazırlama Solüsyonu Hacmi	Hazırlandıktan Sonraki Konsantrasyon
50 mg	54,6 mg	10,8 mL	5 mg/mL
70 mg	75,6 mg	10,8 mL	7 mg/mL

Beyaz-beyazımsı renkte kompakt toz tamamen erimelidir. Berrak bir solüsyon elde edinceye kadar yavaşça çalkalayınız. Solüsyonu hazırlarken ve infüzyondan önce, solüsyonu partiküllü madde veya renk değişikliği bakımından gözle kontrol ediniz. Solüsyon bulanıksa veya çökelme varsa kullanmayınız. Hazırlanan solüsyon 25°C ve altındaki sıcaklıklarda 1 saate kadar saklanabilir. FUNGİDAS flakonları tek kullanımlıktır; kullanılmayan solüsyon atılmalıdır.

3- Aseptik olarak hazırlanan uygun hacimdeki (mL) FUNGİDAS'ı 250 mL %0,9, %0,45 veya %0,225 sodyum klorür enjeksiyonu veya laktatlı ringer enjeksiyonu içeren intravenöz torbaya (veya şişe) transfer ediniz. Alternatif olarak, hazırlanan FUNGİDAS hacmi (mL) daha düşük hacimde %0,9, %0,45 veya %0,225 sodyum klorür enjeksiyonu veya laktatlı ringer

enjeksiyonuna eklenebilir; ancak 0,5 mg/mL son konsantrasyon aşılmamalıdır. Bu infüzyon solüsyonu $\leq 25^{\circ}\text{C}$ 'de saklandığında 24 saat içinde veya buzdolabında $2-8^{\circ}\text{C}$ 'de saklandığında 48 saat içinde kullanılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No: 23

Bağcılar / İSTANBUL

Telefon: (0 212) 410 39 50

Faks: (0 212) 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

245/38

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:05.10.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ