

KISA ÜRÜN B LG S

1. BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

FUNG DAS 70 mg infüzyon için liyofilize toz içeren flakon

Steril

2. KAL TAT F VE KANT TAT F B LE M

Etkin madde:

Kaspofungin asetat 75,6 mg (70 mg Kaspofungin'e e de er)

Sulandırıldıktan sonra her bir 1 ml çözelti 7 mg kaspofungin içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖT K FORM

nfüzyon için liyofilize toz

Beyaz ya da beyazımsı liyofilize kek

4. KL N K ÖZELL KLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

FUNG DAS eri kinlerde ve pediyatrik hastalarda (3 aylıktan büyük) a a ıdaki durumlar için endikedir:

- Ate li, nötropenik hastalarda ku kulanılan fungal enfeksiyonların ampirik tedavisi,
- Kandidemi ve a a ıdaki *Candida* enfeksiyonlarının tedavisi: intra-abdominal abseler, peritonit ve plevra bo lu u enfeksiyonları. FUNG DAS *Candida* kaynaklı endokardit, osteomyelit ve menenjitte incelenmemi tir.
- Özofageal kandidiyazis tedavisi
- Di er tedavilere (amfoterisin B, amfoterisin B'nin lipid formülasyonları, itrakonazol) yanıt vermeyen veya toleranssız olan eri kinlerde invazif aspergilloz tedavisi.

FUNG DAS invazif aspergillozun ba langıç tedavisinde incelenmemi tir.

4.2. Pozoloji ve uygulama ekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erikin hastalarda (18 yaş ve üzeri) önerilen dozaj

Klasik doz günde bir kez 50 mg'dır (çocu 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 erikin hastada incelenmiştir. Bu yüksek dozda FUNG DAS'ın etkililiği FUNG DAS'ın günde 50 mg dozunun etkililiğinden anlamlı olarak daha iyidir. FUNG DAS'ın endike olduğu diğer erikin 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 iyileinceye 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 sağlanmazsa; 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 iyileinceye 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 orofarenjyal 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 iddetine, immün supresyondan sonra iyilemeye ve klinik yanıtı başlı olarak belirlenmelidir.

laç klerens indükleyicilerini e zamanlı alan hastalar Rifampin alan eri kin hastalar günde 70 mg FUNG DAS almalıdır. Nevirapin, efavirenz, karbamazepin, deksametazon veya fenitoin alan hastalarda FUNG DAS'ın günlük dozunun 70 mg'a çıkarılması gerekebilir (bkz. bölüm 4.5).

Tedavi süresi, eri kinlerde her bir endikasyon için tarif edilen ekilde, endikasyona göre belirlenmelidir (bkz. bölüm 4.2). Günde 50 mg/m² dozu iyi tolere edilir; fakat yeterli klinik yanıt sa lamazsa, günlük doz günde 70 mg/m²'ye yükseltilebilir (70 mg a ılmamalıdır).

Uygulama ekli:

Hazırlama ve seyreltme i lemlerinden sonra, FUNG DAS yakla ık 1 saat süren, yava intravenöz (IV) infüzyonla uygulanmalıdır. Hazırlama talimatları için bkz. bölüm 6.6.

FUNG DAS IV bolus ekinde uygulanmamalıdır.

Hem 70 mg hem de 50 mg flakonlar mevcuttur.

Kasprofungin tekli günlük infüzyon ekinde verilmelidir.

Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler

Böbrek yetmezli i

Böbrek yetmezli i olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (bkz. bölüm 5.2).

Karaci er yetmezli i:

Hafif karaci er yetmezli i olan eri kin hastalarda (Child-Pugh skoru 5 - 6) dozaj ayarlaması gerekmez. Orta derecede karaci er yetmezli i olan hastalarda (Child-Pugh skoru 7- 9), farmakokinetik verilere dayanarak günde 35 mg FUNG DAS önerilir. Ba langıçta 1. günde 70 mg yükleme dozu uygulanmalıdır. Ciddi karaci er yetmezli i olan eri kin hastalarda (Child-Pugh skoru >9) ve herhangi bir derecede karaci er yetmezli i olan pediyatrik hastalarda klinik deneyim yoktur.

Pediyatrik popülasyon

FUNG DAS'ın yeni do anlarda ve 12 ay altı çocuklardaki klinik çalı malarda güvenlili i ve etkinli i yeterli oranda çalı ılmamı tır. Bu ya grubuna uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Günde 25 mg/m² FUNG DAS'ın yeni do anlarda ve bebeklerde (üç aydan küçük) ve günde 50

mg/m² FUNG DAS'ın çocuklarda (3-11 ay) kullanımıyla ilgili sınırlı veri vardır (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik hastalarda (3 ay-17 ya 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 sağlanmazsa, doz günde 70 mg/m²'ye çıkarılabilir (gerçek doz günde 70 mg'yi aştırmamalıdır).

Hastanın hesaplanan dozu ne olursa olsun, maksimum yükleme dozu ve günlük idame dozu 70 mg'ı aştırmamalıdır. Pediyatrik hastalarda (3 ay-17 ya arası) dozaj hastanın ağırlığındaki 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.

FUNG DAS pediyatrik hastalara ilaç klirensinin indükleyicileriyle (rifampin, nevirapin, efavirenz, karbamazepin, deksametazon veya fenitoin) eş zamanlı olarak uygulanırken FUNG DAS'ın günde 70 mg/m² dozu düzeltilmelidir (70 mg aştırmamalıdır) (bkz. bölüm 4.2).

Geriyatrik popülasyon

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

4.3. Kontrendikasyonlar

FUNG DAS ürününün içerdiği herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kaspofungin uygulaması sırasında anafilaksi rapor edilmiştir. Anafilaksi ortaya çıkarsa kaspofungin kesilmeli ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Döküntü, yüzde i lik, anjiyoödem, kaıntı, 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* dı ı mayalar ve *Aspergillus* dı ı 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 değerlendirilen 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 kullanılabilirliğini 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. İddetli 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 gözlenmemiştir. 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 ilgili kisi ortaya konmamı tır. Kaspofungin tedavisi sırasında karaci er fonksiyon testi anormalli i geli tiren hastalar, kötüle en hepatik fonksiyonun kanıtı için izlenmeli ve kaspofungin tedavisinin devamının risk/yarar de erlendirilmesi bakımından tekrar de erlendirilmelidir.

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

Yardımcı maddeler

Sukroz : Bu tıbbi ürün sukroz içermektedir. Uygulama yolu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir (bkz. bölüm 2).

Mannitol : Uygulama yolu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

Sodyum: Sodyum hidroksit y.m. pH ayarı için kullanılır.

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında esasında “sodyum içermez”. Sodyuma ba lı herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Di er tıbbi ürünler ile etkile imler ve di er etkile im ekilleri

n vitro çalı malar kaspofunginin sitokrom P450 (CYP) sistemine ait herhangi bir enzimin inhibitörü olmadı nı göstermektedir. Klinik çalı malarda kaspofungin di er ilaçların CYP3A4 metabolizmasını indüklememi tır. Kaspofungin P-glikoproteininin bir substratı de ildir ve sitokrom P450 enzimlerinin zayıf bir substratıdır. Bununla birlikte, farmakolojik ve klinik çalı malarda kaspofunginin di er tıbbi ürünlerle etkile ti i gösterilmi tır (a a ıya bkz.).

Sa lıklı yeti kinlerde yürütölen iki klinik çalı mada, siklosporin (4 mg/kg’lık 1 doz veya 12 saat arayla 3 mg/kg’lık iki doz) kaspofunginin A’nın EAA’sını yakla ık %35 artırmı tır. Bu EAA artı ları muhtemelen, kaspofunginin karaci er tarafından alımında azalmaya ba lıdır. Kaspofungin siklosporinin plazma düzeylerini yükseltmemi tır. FUNG DAS ve siklosporin birlikte uygulandı nda karaci er ALT ve AST düzeylerinde normalin üst sınırının (ULN) 3 katı geçici artı lar görölmü ve bunlar tıbbi ürünlerin bırakılmasıyla normale dönmü tır. Pazarlama sonrası dönemde kaspofungin ve siklosporin ile 1-290 gün arasında de i en sürelerle (medyan 17,5 gün) tedavi edilen 40 hastanın incelendi i geriye dönük bir çalı mada ciddi hiçbir hepatik istenmeyen olay kaydedilmemi tır (bkz. bölüm 4.4). Bu iki tıbbi ürün e zamanlı uygulandı nda karaci er enzimlerinin yakından takip edilmesi gerekti i göz önüne alınmalıdır.

Kaspo fungin sa lıklı yeti kin gönüllülerde takrolimusun vadi konsantrasyonunu %26 oranında dü ürmü tür. Her iki ilacı alan hastalarda takrolimus kan konsantrasyonlarının standart takibi ve takrolimus dozajında uygun ayarlamalar tavsiye edilir.

Sa lıklı eri kin gönüllülerdeki klinik çalı malar kaspo funginin farmakokinetik parametrelerinin itrakonazol, amfoterisin B, mikofenolat, nelfinavir veya takrolimus ile klinik yönden önemli ölçüde de i medi ini göstermektedir. Kaspo fungin itrakonazol, amfoterisin B, rifampisin veya mikofenolat mofetilin farmakokinetik özelliklerini etkilememi tir. Güvenlilik verileri sınırlı olmakla beraber, kaspo fungin itrakonazol, amfoterisin B, rifampisin veya mikofenolat mofetil ile birlikte uygulanırken özel önlemlerin alınmasına gerek yoktur.

Sa lıklı yeti kin gönüllülerde rifampisin ve kaspo fungin birlikte ba landı ında e zamanlı uygulamanın ilk gününde, rifampisin kaspo funginin EAA'sında %60 artı ve vadi konsantrasyonunda %170 artı a yol açmı tır. Kaspo funginin vadi düzeyleri tekrarlı uygulama sonrasında kademeli olarak azalmı tır. ki hafta uygulamadan sonra, rifampisin EAA üzerinde sınırlı etki göstermi ancak vadi düzeyleri tek ba ına kaspo fungin alan yeti kin hastalara kıyasla %30 daha dü ük bulunmu tur. Bu etkile imin muhtemel mekanizması, ta ıma proteinlerinin ba langıçtaki inhibisyonu ve sonraki indüksiyonudur. Metabolik enzimleri indükleyen di er tıbbi ürünler için de benzer bir etki beklenebilir. Popülasyon farmakokinetik çalı malarının sınırlı verileri, kaspo funginin efavirenz indükleyicileri, nevirapin, efavirenz, rifampisin, karbamazepin, deksametazon veya fenitoin gibi indükleyici ajanlar ile birlikte uygulanmasının kaspo fungin EAA'sında azalmaya neden olabildi ini göstermektedir. Yeti kin hastalarda, kaspo fungin metabolik enzimleri indükleyen ilaçlarla e zamanlı uygulanırken 70 mg yükleme dozunun ardından günlük kaspo fungin dozunun 70 mg'ye yükseltilmesi dü ünülmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Yukarıda belirtilen tüm yeti kin ilaç etkile imleri günde 50 mg veya 70 mg kaspo fungin dozuyla yürütülmü tür. Kaspo funginin daha yüksek dozlarının di er tıbbi ürünler ile etkile imi formel biçimde çalı ılmamı tır.

Pediyatrik hastalarda, farmakokinetik verilerin regresyon analizlerinin sonuçları, kaspo fungin ile e zamanlı olarak deksametazon uygulanmasının kaspo fungin vadi konsantrasyonlarında klinik yönden anlamlı azalmalara yol açabildi ini ortaya koymaktadır. Bu bulgu, pediyatrik hastalarda da tıpkı yeti kinlerde oldu u gibi indükleyici ajanlara ba lı benzer azalmalar olaca ını göstermektedir. Kaspo fungin pediyatrik hastalara (12 ay – 17 ya arası) ilaç klerensinin

indükleyicileriyle (rifampin, nevirapin, efavirenz, karbamazepin, deksametazon veya fenitoin) e zamanlı olarak uygulanırken FUNG DAS'ın günde 70 mg/m² dozu dü ünülmelidir (bir günde alınan doz 70 mg a ılmamalıdır).

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

Çocuk do urma potansiyeli bulunan kadınlar/Do um kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kaspofungin için, gebeliklerde maruz kalmaya ili kin klinik veri mevcut de ildir.

Çocuk do urma potansiyeli bulunan kadınlar uygun bir do um kontrolü uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

FUNG DAS'ın gebe kadınlarda kullanımına ili kin veriler yoktur veya sınırlıdır. Gebelik döneminde kaspofungin kesin gereklilik olmadıkça kullanılmamalıdır. Hayvan çalı maları geli imsel toksisiteyi göstermi tir (bkz. bölüm 5.3). Hayvan çalı malarında kaspofunginin plasenta bariyerini geçti i gösterilmi tir.

Vücut yüzey alanı kar ıla tırmalarına göre insan dozuna yakın dozlarda kaspofungin ile tedavi edilen gebe sıçanların yavrularında kafatasında ve gövdede eksik kemik geli imi ve servikal kaburga insidanslarında artı lar görülmü tür. Ayrıca fetal rezorpsiyonlarda ve periimplantasyon kaybında artı da saptanmı tir. Vücut yüzey alanı kar ıla tırmalarına göre insan dozunun 2 katına yakın dozlarda kaspofungin ile tedavi edilen gebe tav anların yavrularında talus/kalkaneus kemiklerinde eksik geli im insidansında artı ve fetal rezorpsiyonlarda artı gözlenmi tir.

Kaspofungin tav anlarda ve sıçanlarda plasentadan geçmi ve fetal plazmada saptanmı tir.

Laktasyon dönemi

Kaspofunginin anne sütüne geçip geçmedi i bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilen farmakodinamik/ toksikoloji verileri kaspofunginin süte geçti ini göstermi tir. Kaspofungin alan kadınlar emzirmemelidir.

Üreme yetene i/Fertilite

Erkek ve di i sıçanlarda yürütülen çalı malarda kaspofungin fertilite üzerinde hiçbir etki göstermemi tir (bkz. bölüm 5.3). Kaspofunginin fertilite üzerindeki etkisini de erlendirmek için klinik veriler mevcut de ildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. stenmeyen etkiler

A ır ı duyarlılık reaksiyonları (anaflaksi ve muhtemel histamin aracılı advers reaksiyonlar) rapor edilmi tir (bkz. bölüm 4.4).

Ayrıca, invazif aspergillozlu hastalarda akci er ödemi, yeti kin solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve radyografik infiltratlar da bildirilmi tir.

Eri kin hastalar

Klinik çalı malarda 1865 eri kin hasta tekli veya çoklu dozlarda kaspofungin almı tır. 564 febril nütropeni hastası (ampirik tedavi çalı ması), 382 invazif kandidiyazis hastası, 228 invazif aspergilloz hastası, 297 lokalize *Candida* enfeksiyonu hastası ve Faz 1'e katılan 394 birey; ampirik tedavi çalı masında hastalar malign vakalar için kemoterapi almı veya (39 allojenik transplantasyon dahil) hematopoetik kök hücre transplantasyonu geçirmi lerdir. Belgelenmi *Candida* enfeksiyonları olan hastaların dahil edildi i çalı malarda, invazif *Candida* enfeksiyonları olan hastaların büyük kısmında, e zamanlı çok sayıda ilaç kullanımını gerektiren alta yatan ciddi tıbbi durumlar mevcuttu (örne in: hematolojik veya di er maligniteler, yakın zamanda önemli cerrahi operasyon, HIV). Kar ıla tırmalı olmayan *Aspergillus* çalı masındaki hastalarda genellikle e zamanlı çok sayıda ilaç kullanımını gerektiren ciddi predispozan tıbbi durumlar mevcuttu (örne in kemik ili i 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. Di er lokal reaksiyonlar ise eritem, a rı/hassasiyet, ka ntı, akıntı ve yanma hissidir.

Kasporfungin ile tedavi edilen tüm yeti kinlerde rapor edilen klinik ve laboratuvar anormallikleri (toplam 1780) tipik olarak hafifti ve nadiren ilacın kesilmesini gerektirmi tir.

A a ıdaki advers reaksiyonlar rapor edilmi tir:

Çok yaygın (1/10), yaygın (1/100, <1/10), yaygın olmayan (>1/1.000, <1/100), seyrek (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 artı , trombosit sayısında azalma, trombosit sayısında artı , lenfosit sayısında azalma, akyuvar sayısında artı , nötrofil sayısında azalma.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipokalemi

Yaygın olmayan: A ırı sıvı yüklenmesi, hipomagnezemi, anoreksi, elektrolit dengesizli i, hiperglisemi, hipokalsemi, metabolik asidoz.

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın olmayan: Anksiyete, oryantasyon bozuklu u, uykusuzluk.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Ba a rısı

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

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Gözde sarılık, bulanık görme, göz kapa ı ödemi, gözya ı artı ı.

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Çarpıntı, ta ikardi, aritmi, atriyal fibrilasyon, konjestif kalp yetmezli i

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Flebit

Yaygın olmayan: Tromboflebit, al basması, sıcak basması, hipertansiyon, hipotansiyon.

Solunum, gö üs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Nazal konjesyon, faringolaringeal a rı, takipne, bronkospazm, öksürük, paroksizmal noktürnal dispne, hipoksi, raller, hırıltılı solunum.

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı, ishal, kusma

Yaygın olmayan: Abdominal a rı, üst abdominal a rı, a ız kurulu u, dispepsi, mide rahatsızlı ı, abdominal distansiyon, assitdes, kabızlık, disfaji, flatulans.

Hepato-biliyer hastalıkları

Yaygın: Karaci er de erlerinde yükselme (alanin aminotranferaz, aspartat aminotransferaz, kan alkali fosfataz, konjuge bilirübin, kan bilirübini).

Yaygın olmayan: Kolestaz, hepatomegali, hiperbilirübinemi, sarılık, karaci er fonksiyon anormalli i, hepatotoksisite, karaci er bozuklu u, gama-glutamil transferaz artı ı.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, ka ıntı, eritem, a ırı terleme.

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

Kas-iskelet bozuklukları, ba doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji

Yaygın olmayan: Sırt a rısı, ekstremitelerde a rı, kemik a rısı, kas güçsüzlü ü, miyalji.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek yetmezli i, akut böbrek yetmezli i

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ili kin hastalıklar

Yaygın: Ate , ü üme, infüzyon bölgesinde ka ıntı

Yaygın olmayan: A rı, kateter giri yerinde a rı, yorgunluk, so uk hissetme, sıcak hissetme, infüzyon yerinde eritem, infüzyon yerinde sertlik, infüzyon yerinde a rı, infüzyon yerinde i lik, enjeksiyon yerinde flebit, periferik ödem, hassasiyet, gö üs rahatsızlı ı, gö üs a rısı, yüzde ödem, vücut ısısında de i iklik hissi, sertle me, infüzyon yerinde ekstravazasyon, infüzyon yerinde iritasyon, infüzyon yerinde flebit, infüzyon yerinde döküntü, infüzyon yerinde ürtiker, enjeksiyon yerinde eritem, enjeksiyon yerinde ödem, enjeksiyon yerinde a rı, enjeksiyon yerinde i lik, kırıklık, ödem.

Ara tırmalar

Yaygın: Kan potasyumunda azalma, kan albümininde azalma.

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

Kaspofungin aynı zamanda 100 eri kin hastada günde 150 mg (51 güne kadar) verilerek de erlendirilmi tir. Çalı ma invazif kandidiyazis tedavisinde günde 50 mg kaspofungini (1. günde 70 mg yükleme dozunu takiben) günde 150 mg dozu ile kar ıla tırmı tir. Bu hasta grubunda daha yüksek olan bu kaspofungin dozunun güvenlili i genel olarak günde 50 mg Kaspofungin alan hastalarla benzer bulunmu tur. İlaçla ili kili ciddi bir advers reaksiyon veya kaspofunginin kesilmesine neden olan, ilaçla ili kili bir advers reaksiyon ya ayan hastaların oranı iki tedavi grubunda da benzer bulunmu tur.

Pediyatrik hastalar

171 pediyatrik hastada tamamlanan 5 klinik çalı manın verileri klinik istenmeyen olayların toplam insidansının (%26,3; %95 güven aralı ı: -19,9, 33,6) kaspofungin ile tedavi edilen yeti kinlerde bildirilen insidanstan (%43,1; %95 güven aralı ı: -40,0, 46,2) daha kötü olmadı nı ortaya koymaktadır. Ancak, pediyatrik hastaların istenmeyen olay profili yeti kin

hastalara kıyasla muhtemelen farklıdır. Kaspofungin ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda en yaygın, ilaçla ili kili klinik istenmeyen olaylar pireksi (%11,7), döküntü (%4,7) ve ba a rısıydı (%2,9).

A a ıdaki advers reaksiyonlar rapor edilmi tir:

Çok yaygın (1/10), yaygın (1/100, <1/10), yaygın olmayan (>1/1.000, <1/100), seyrek (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 artı

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Ba a rısı

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Ta ikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Al basması, hipotansiyon

Hepato-bilieyer hastalıkları

Yaygın: Karaci er enzimlerinde yükselme (AST, ALT)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, ka ıntı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ili kin hastalıkları

Çok yaygın: Ate

Yaygın: Ü üme, kateter bölgesinde a rı

Ara tırmalar

Yaygın: Potasyumda azalma, hipomagnezemi, glukoz artı ı, fosforda azalma, fosfor artı ı

Pazarlama sonrası deneyim:

A a ıdaki pazarlama sonrası deneyimler rapor edilmi tir:

Hepato-biliyer hastalıkları

Karaci er fonksiyon bozuklu u

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ili kin hastalıkları

i kinlik ve periferik ödem

Ara tırmalar

Hiperkalsemi

üpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası üpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem ta ımaktadır. Raporlanma yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sa lar. Sa lık mesle i mensuplarının herhangi bir üpheli 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 a ımı ve tedavisi

Bir günde 400 mg'a kadar kaspofunginin yanlı lıkla alındı ı rapor edilmi tir. Bu olaylar klinik yönden önemli advers reaksiyonlara yol açmamı tır. Kaspofungin diyalizle atılmaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakotedavi grubu: Sistemik kullanılan antimikotikler

ATC kodu: J02AX04

Etki mekanizması

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

Candida mayalarına karşı kaspofunginin fungusit aktivitesi gösterilmiştir. *n vitro* ve *in vivo* çalışmaları *Aspergillus*'un kaspofungine maruz kalımının hücre büyümesi ve bölünmesinin gerçekleştiği ihipli 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 metod 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 duyarlılığına 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 artırımları) rapor edilmiştir). Tespit edilen direnç mekanizması FKS1/FKS2 gen mutasyonudur. 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

belirlenmemi tir. *Aspergillus*'un çe itli klinik su larında kaspofungine kar ı direnç görülme sıklı ı nadirdir.-*Candida*'da kaspofungin direnci gözlemlenmi tir; ama görülme sıklı ı tür ya da bölgeye göre de i iklik gösterebilir.

Klinik Etkililik ve Güvenlilik

Yeti kin Hastalarda nvazif Kandidiyazis: nvazif kandidiyazis tedavisinde kaspofungini amfoterisin B ile kar ıla tırmak amacıyla ilk çalı maya 239 hasta dahil edilmi tir. 24 hasta nötropenikti. En sık koyulan tanılar kan dola ımı enfeksiyonları (kandidemi) (%77, n=186) ve *Candida* peritonitiydi (%8, n=19); *Candida* kaynaklı endokardit, osteomyelit veya menenjitli olan hastalar çalı maya alınmamı tir. Kaspofungin, 70 mg yükleme dozundan sonra günde bir kez 50 mg uygulanmı , amfoterisin B ise nötropenik olmayan hastalara günde 0,6- 0,7 mg/kg ve nötropenik hastalara günde 0,7 – 1,0 mg/kg dozuyla verilmi tir. ntravenöz tedavinin ortalama süresi 11,9 gündü (aralık: 1-28 gün). Olumlu yanıt, hem *Candida* enfeksiyonunun mikrobiyolojik klerensini hem de semptomların ortadan kalkmı olmasını gerektiriyordu. 224 hasta çalı mada uygulanan IV tedavinin sonundaki yanıtın primer etkililik analizine dahil edilmi tir (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) çalı mada 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 dı ı 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 çalı masının sonucuyla desteklenmi tir.

kinici bir çalı mada, invazif kandidiyazisli hastalar günde 50 mg (1. günde 70 mg yükleme dozunun ardından) veya günde 150 mg olmak üzere günlük kaspofungin dozlarını almı tir (bkz. bölüm 4.8). Bu çalı mada kaspofungin dozu 2 saat boyunca uygulanmı tir (rutin 1 saatlik uygulama yerine). *Candida* kaynaklı ku kulu endokardit, osteomyelit veya menenjitli olan hastalar çalı maya alınmamı tir. Bu çalı ma bir primer tedavi çalı ması oldu undan, önceki antifungal ajanlara yanıt vermeyen hastalar da dı lanmı tir. Bu çalı maya alınan nötropenik hasta sayısı da sınırlıydı (%8,0). Bu çalı mada etkililik bir sekonder son noktaydı. Çalı maya giri kriterlerini kar ılayan ve kaspofungin çalı ma tedavisinin bir veya daha fazla dozunu alan hastalar etkinlik analizine alınmı tir. ki 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]).

Yeti kin Hastalarda invazif Aspergilloz: invazif aspergillozlu 69 yeti kin hasta (18-80 ya arası) kaspofunginin güvenilirlik, etkililik ve tolerabilitesini de erlendiren açık etiketli, kar ıla tırmasız bir çalı maya dahil edilmi tir. Hastaların di er standart antifungal tedavilere yanıt vermeme olması (en az 7 gün süreyle verilen di er antifungal tedaviler ile hastalı ın ilerlemesi veya iyile me ba arısızlı ı) (dahil edilen hastaların %84'ü) ya da toleranssız olması gerekiyordu (dahil edilen hastaların %16'sı). Hastaların ço unda altta yatan durumlar mevcuttu (hematolojik malignite [N= 24], allojenik kemik ili i transplantı veya kök hücre transplantı [N = 18], organ transplantı [N = 8], solid tümör [N = 3] veya di er durumlar [N = 10]). invazif aspergillozun tanısı ve tedavi yanıtı için Mikozlar Çalı ma Grubu Kriterlerine dayanarak modellenen katı tanımlar kullanılmı tir (olumlu yanıt için radyograflarda ve semptom ve bulgularda klinik yönden anlamlı iyile me artı ko ulmu tu). Ortalama tedavi süresi 33,7 gündü (aralık: 1- 162 gün). Ba ımsız bir uzman paneli, kaspofunginin en az bir dozunu alan hastaların %41'inde (26/63) olumlu yanıtla ula ıldı ını belirlemi tir. 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 yanıtı olarak dahil edilen 5 hastada önceki antifungal tedavilerin dozları, invazif aspergilloz için sıklıkla uygulanan dozlardan daha dü ük olmakla birlikte, kaspofungin tedavisi sırasında bu hastaların olumlu yanıt oranı geri kalan yanıtı olmayan hastalardakine benzerdi (sırasıyla 2/5 ve 17/48). Akci er hastalı ı ve akci er dı ı olan hastalardaki yanıt oranları sırasıyla %47 (21/45) ve %28'di (5/18). Akci er dı ı hastalı ı olan hastalar arasında, aynı zamanda kesin, muhtemel veya dü ük olasılıklı MSS tutulumu olan 8 hastadan 2'sinde olumlu yanıt saptanmı tir.

Ate li Nötropenik Yeti kin Hastaların Ampirik Tedavisi: Bir klinik çalı maya inatçı ate ve nötropeni olan toplam 1,111 hasta dahil edilmi ve 70 mg yükleme dozunun ardından günde 50 mg kaspofungin veya günde 3,0 mg/kg lipozomal amfoterisin B ile tedavi edilmi tir. Uygun hastalar malignite için kemoterapi almı veya hematopoetik kök hücre transplantasyonu uygulanmı ve nötropeni (96 saatte <500 hücre/mm³) ve 96 saat parenteral antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ate ($>38,0^{\circ}\text{C}$) ile ba vurmu hastalardı. Hastaların nötropeni düzeldikten sonra 72 saate kadar, maksimum 28 gün süreyle tedavi edilmeleri gerekiyordu. Ancak belgelenmi bir fungal enfeksiyonu olan hastalar daha uzun süre tedavi edilebiliyordu.

ilaç iyi tolere edilmiş ise fakat 5 gün tedaviden sonra hastanın ateşi devam etmiş ve klinik durumu kötüleşmiş ise çalışmaya ilacının dozağı kaspofungin için günde 70 mg'ye (tedavi edilen hastaların %13,3'ü) ve lipozomal amfoterisin B için günde 5,0 mg/kg'a (tedavi edilen hastaların %14,3'ü) çıkarılabilmistir. Genel olumlu yanıt için 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, 6,0)]. Genel olumlu yanıt için 5 kriterden her birinin karşılanması olması gerekiyordu: (1) bağılangıçtaki herhangi bir fungal enfeksiyonun başarıyla tedavisi (kaspofungin %51,9 [14/27], lipozomal amfoterisin B %25,9 [7/27]), (2) çalışmaya 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) çalışmaya tedavisinin tamamlanmasından 7 gün sonra hayatta kalması (kaspofungin %92,6 [515/556], lipozomal amfoterisin B %89,2 [481/539]), (4) ilaçla ilişkili toksisite veya etkinlik yokluğu nedeniyle çalışmaya ilacının kesilmemesi 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 bağılangıç enfeksiyonlarında kaspofungin ve lipozomal amfoterisin B'ye yanıt oranları sırasıyla %41,7 (5/12) ve %8,3 (1/12) iken, *Candida* türlerine bağlı bağılangıç enfeksiyonlarında yanıt oranları sırasıyla %66,7 (8/12) ve %41,7 (5/12) olarak saptanmıştır. Kaspofungin grubundaki hastalar arasındaki 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 etkililiği iki ileriye dönük, çok-merkezli klinik çalışmada 3 ay-17 yaş arası pediyatrik hastalarda değerlendirilmiştir. Çalışma tasarımı, tanı kriterleri ve etkinlik değerlendirme kriterleri yetmiş hastalarda yürütülen çalışmalardakilerle benzerdir (bkz. bölüm 5.1).

2-17 yaş arası 82 hastayı içeren ilk çalışmada, 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 ağızdan]) 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) öyleydi: kaspofungin için %46,6 (26/56), lipozomal amfoterisin B için %32,2 (8/25).

İkinci çalışmada invazif kandidiyazis, özofageal kandidiyazis ve invazif aspergillozlu (kurtarıcı tedavi olarak) pediyatrik hastalarda (6 ay-17 yaş arası) kaspofunginin güvenliliği ve etkinliği incelenen ileriye dönük, açık etiketli, kararlaştırılmamış bir çalışmaydı. 49 hasta dahil edildi ve 1. Gün 70-mg/m² yükleme dozunu takiben günde bir kez IV yolla 50 mg/m² (günde 70 mg ağızdan) 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 şöyledi: invazif kandidiyaziste %81 (30/37), invazif aspergillozda %50 (5/10) ve özofageal kandidiyaziste %100 (1/1).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim

Kaspofungin asetat intravenöz yolla uygulandıktan sonra, emilim sorunu 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 farmakokinetikinde 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 ulaşır ve bu süre zarfında dozun %92'si dokulara dağılımıştır. 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 oluşturularak plazma proteinlerine düşük düzeyde, geri dönüşümlü bağlanmayla sonuçlanır.

n vitro çalı malar kaspofunginin sitokrom P450 enzimleri 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 veya 3A4'ün inhibitörü olmadığını göstermektedir. Klinik çalı malarda kaspofungin di er tıbbi ürünlerin CYP3A4 metabolizmasını indüklememi veya inhibe etmemi tir. Kaspofungin P-glikoproteininin bir substratı de ildir ve sitokrom P450 enzimlerinin zayıf bir substratıdır.

Eliminasyon

Kaspofunginin plazmadan eliminasyonu yava tır ve klerensi dakikada 10-12 ml'dir. Kaspofunginin plazma konsantrasyonları tekli 1 saatlik intravenöz infüzyonlardan sonra polifazik olarak azalır. nfüzyondan 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 görülür. Atılım veya biyotransformasyondan ziyade da ılım, plazma klerensini etkileyen baskın mekanizmadır.

Bir radyoaktif dozun yaklaşık %75'i 27 günde tespit edilmi tir: idrarda %41 ve feçeste %34 oranında. Uygulamadan sonra ilk 30 saatte kaspofungin çok az atılır veya biyotransformasyona uğrar. Atılım yava tır ve radyoaktivitenin terminal yarı ömrü 12-15 gün bulunmu tur. Kaspofunginin küçük bir miktarı idrarla de i meden atılır (dozun yaklaşık %1,4'ü).

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek bozukluğu ve hafif karaci er bozukluğu olan yeti kin hastalarda, kadın hastalarda ve yaşlı hastalarda artmış kaspofungin maruz kalımı görülmü tür. Genellikle artı hafif düzeyde olmu ve doz ayarlamasını gerektirecek kadar büyük olmamı tır. Orta derecede karaci er bozukluğu olan yeti kin hastalarda veya vücut a ırlı ı fazla olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekebilir (bkz. a a 1).

Vücut a ırlı ı: Yeti kin kandidiyazisli hastalarda yapılan popülasyon farmakokinetik analizinde vücut a ırlı ının kaspofunginin farmakokinetik özelliklerini etkiledi i saptanmı tır. Vücut a ırlı ı arttıkça plazma konsantrasyonları azalır. Vücut a ırlı ı 80 kg olan yeti kin bir hastada ortalama maruz kalımın 60 kg a ırlı ındaki yeti kin bir hastadan yaklaşık %23 daha düşük oldu u öngörülmü tür (bkz. bölüm 4.2).

Böbrek bozuklu u

Klinik çalı malarda tekli 70 mg dozlarda kaspofunginin farmakokinetik özellikleri hafif böbrek bozuklu u olan eri kin gönüllülerde (kreatinin klerensi 50- 80 mL/dak) ve kontrol gönüllülerinde benzer bulunmu tur. Orta derecede (kreatinin klerensi 31- 49 mL/dak), iddetli (kreatinin klerensi 5 - 30 mL/dak) ve son evre (kreatinin klerensi <10 mL/dak ve diyalize ba ımlı) böbrek bozuklu unda kaspofungin plazma konsantrasyonları tekli doz uygulandıktan sonra yükselmi tir (EAA için aralık: %30- %49). Ancak kaspofungin 50 mg'ın çoklu günlük dozlarını alan invazif kandidiyazis, özofageal kandidiyazis veya invazif aspergillozlu yeti kin hastalarda hafiften ilerlemi böbrek fonksiyon bozuklu una kadar böbrek hastalı nın kaspofungin konsantrasyonları üzerinde anlamlı bir etki saptanmamı tır. Böbrek bozuklu u olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekmez. Kaspofungin diyalizle atılmaz; bu nedenle hemodiyalizden sonra ek doz gerekmez.

Karaci er bozuklu u

Hafif ve orta düzeyde karaci er bozuklu u olan yeti kin hastalarda EAA sırasıyla yakla ık %20 ve %75 yükselmi tir. iddetli karaci er bozuklu u olan yeti kin hastalarda veya herhangi bir derecede karaci er bozuklu u olan pediyatrik hastalarda klinik deneyim yoktur. Bir çoklu doz çalı masında, orta düzeyde karaci er bozuklu u olan yeti kin hastalarda günlük dozun 35 mg'a dü ürülmesinin standart rejimi alan, karaci er fonksiyonu normal yeti kin hastalardakine benzer EAA sa ladı ı gösterilmi tir (bkz. bölüm 4.2).

Cinsiyet

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

Geriatrik hastalar

Ya lı erkek hastalarda EAA'da (%28) ve C_{24 saat} de erinde (%32) genç erkek hastalara kıyasla hafif bir artı gözlenmi tir. Ampirik tedavi uygulanan veya invazif kandidiyazisi olan hastalarda, genç hastalara göre ya lı hastalarda ya ın hafif düzeyde benzer bir etkisi görülmü tür.

Pediyatrik hastalar

(12-17 ya arası) kaspofunginin plazma EAA_{0-24 saat} de eri, günde 50 mg kaspofungin alan yeti kinlerde gözlenen ile genel olarak benzer bulunmu tur. Tüm adolesanlar günde >50 mg dozlar almı , hatta 8 hastadan 6'sı maksimum doz olan günde 70 mg dozunu almı tır. Bu

adolesanlarda kaspofunginin plazma konsantrasyonları, günde 70 mg (adolesanlara en sık uygulanan doz) alan yeti kinlere kıyasla daha dü ük bulunmu tur.

Günde 50 mg/m² (günde maksimum 70 mg) kaspofungin alan çocuklarda (2-11 ya arası), çoklu dozlardan sonra kaspofunginin plazma EAA_{0-24 saat} de eri günde 50 mg kaspofungin alan yeti kinlerde gözlenen ile genel olarak benzer bulunmu tur.

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} de eri günde 50 mg kaspofungin alan yeti kinlerde ve günde 50 mg/m² alan daha büyük çocuklarda (2-11 ya arası) gözlenen ile benzer bulunmu tur.

Genel olarak mevcut farmakokinetik, etkililik ve güvenlilik verileri 3-10 ay arası hastalarla sınırlıdır. Günde 50 mg/m² dozunu alan bir 10 aylık çocu a ait farmakokinetik verileri, EAA_{0-24 saat} de erinin günde 50 mg/m² alan daha büyük çocuklarda ve günde 50 mg kaspofungin alan yeti kinlerde gözlenenler ile aynı aralıkta oldu unu, günde 50 mg/m² dozunu alan 6 aylık bir çocukta ise EAA_{0-24 saat} de erinin biraz daha yüksek oldu unu göstermi tir.

Günde 25 mg/m² kaspofungin (ortalama günlük 2,1 mg/kg dozuna kar ılık gelir) alan yenido anlarda 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 yeti kinlerde gözlenenler ile benzer bulunmu tur. Bu yenido anlarda ve bebeklerde 1. gündeki C_{1 saat} de eri yeti kinlerdekine benzer iken C_{24 saat} de eri hafifçe yükselmi ti (%36). Bununla birlikte, hem C_{1 saat} (4. günde geometrik ortalama 3,55 mcg/ml, aralık: 0,13 -7,17 mcg/ml) de erinde de i kenlik görülmü tür. Plazma numunelerinin azlı ı nedeniyle bu çalı mada EAA_{0-24 saat} ölçümleri yapılmamı tur. Üç aylıktan küçük yenido anları ve bebekleri içeren ileriye dönük klinik çalı malarda kaspofunginin etkinlik ve güvenlili inin yeterli düzeyde çalı ılmadı ı kaydedilmelidir.

Irk

Hasta farmakokinetik verileri, beyazlarda, siyahlarda spanyol kökenlilerde ve melez ırklarda kaspofunginin farmakokinetik özellikleri yönünden klinik olarak anlamlı farkları göstermemi tir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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 karaciere 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 kemikleme insidansında artışı ve gebe sıçanlarda histamin salınımı belirtileri gibi istenmeyen maternal etkilere yol açtığını göstermiştir. Servikal kaburgaların insidansında artışı da not edilmiştir. Kaspofungin potansiyel genotoksisite için yapılan *in vitro* testlerde ve *in vivo* fare kemik iliği kromozom testinde negatif sonuç elde edilmiştir. Hayvanlarda karsinojenik potansiyeli değerlendirilmek üzere hiçbir uzun süreli çalışma yapılmamıştır. Erkek ve dişi sıçanlarda günde 5 mg/kg'a kadar dozlarla yürütülen çalışmalarda kaspofungin fertilité 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

FUNG DAS'ın diğer intravenöz maddeler, aditifler veya ilaçlarla geçimsizliği hakkında hiçbir veri bulunmadığından FUNG DAS'ı başka ilaçlarla karıştırmayın veya aynı anda infüzyonla uygulamayın. DEKSTROZ (D-GLUKOZ) ÇEREN SEYRELT CİLERLE KULLANMAYIN çünkü FUNG DAS DEKSTROZLU SOLÜSYONLAR ÇERSENDE STABİLİTESİNİ KORUMAZ.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Flakonlar

Liyofilize flakonlar buzdolabında 2- 8°C'de saklanmalıdır.

Hazırlanmış konsantre ilaç

Hazırlanan FUNG DAS, hasta infüzyon solüsyonu hazırlanmadan önce 1 saat 25°C'de saklanabilir.

Seyreltilmiş ilaç

IV torba veya şişedeki son hasta infüzyon solüsyonu 25°C'de 24 saat veya 2-8°C'de 48 saat saklanabilir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

FUNG DAS 70 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. Beheri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

FUNG DAS'ı infüzyon için hazırlama

1-Buzdolabından çıkardığınız FUNG DAS 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 FUNG DAS flakonu özellikle etiketteki miktarından daha fazla ilaç içerecek şekilde doldurulur. Elde edilen solüsyonun ilaç konsantrasyonu aşağıdaki Tablo 1'de listelenmektedir.

Tablo 1
FUNG DAS'ı Hazırlama Bilgisi

FUNG DAS 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. FUNG DAS flakonları tek kullanımlıktır; kullanılmayan solüsyon atılmalıdır.

3- Aseptik olarak hazırlanan uygun hacimdeki (mL) FUNG DAS'ı 250 mL %0,9, %0,45 veya %0,225 sodyum klorür enjeksiyonu veya laktatlı ringer enjeksiyonu içeren intravenöz torbaya (veya i e) transfer ediniz. Alternatif olarak, hazırlanan FUNG DAS 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 a ılmamalıdır. Bu infüzyon solüsyonu 25°C'de saklandı ında 24 saat içinde veya buzdolabında 2-8°C'de saklandı ında 48 saat içinde kullanılmalıdır.

Kullanılmamı olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeli i” ve “Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAH B

KOÇAK FARMA laç ve Kimya Sanayi A. .

Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No: 23

Ba cılar / STANBUL

Telefon: (0 212) 410 39 50

Faks: (0 212) 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

245/39

9. LK RUHSAT TAR H /RUHSAT YEN LEME TAR H

lk ruhsat tarihi: 05.10.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YEN LENME TAR H