

KISA ÜRÜN B LG S

1. BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

FUNG DAS 50 mg infüzyon için liyofilize toz içeren flakon

Steril

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

Etkin madde:

Kaspofungin asetat 54,6 mg (50 mg Kaspofungin'e e de er)

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. 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 sıklı ı ve süresi:

Eri kin hastalarda (18 ya ve üzeri) önerilen dozaj

Klasik doz günde bir kez 50 mg'dir (ço u endikasyonda 70 mg yükleme dozunun ardından uygulanır). Günde 150 mg dozunun güvenlili i ve etkilili i (tedavi süresi 1-51 gün; ortalama: 14 gün) kandidemi ve di er *Candida* enfeksiyonları olan 100 eri kin hastada incelenmi tir. Bu yüksek dozda FUNG DAS'ın etkilili i FUNG DAS'ın günde 50 mg dozunun etkilili inden anlamlı olarak daha iyi de ildi. FUNG DAS'ın endike oldu u di er eri kin hastalarda günde 50 mg'dan yüksek dozların etkilili i 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 iyile inceye 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 sa lamazsa; günlük doz 70 mg'a çıkarılabilir.

Kandidemi ve di er 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 iyile inceye 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 incelenmemi tir. HIV enfeksiyonlu hastalarda orofarenjiyal kandidiyazisin relaps riski mevcut oldu undan, supresif oral tedavi dü ünülebilir (bkz. bölüm 5.2).

nvazif aspergilloz

1. günde tekli 70 mg yükleme dozu ve ardından günde 50 mg uygulanmalıdır. Tedavi süresi hastada altta yatan hastalı ın iddetine, immün supresyondan sonra iyile meye ve klinik yanıtı ba lı 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 yaklaşık 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. E er günde 50 mg/m² dozu iyi tolere edilir; fakat yeterli klinik yanıtı

sa lamazsa, doz günde 70 mg/m²'ye çıkarılabilir (gerçek doz günde 70 mg'yi a mamalıdır). **Hastanın hesaplanan dozu ne olursa olsun, maksimum yükleme dozu ve günlük idame dozu 70 mg'ı a mamalıdır.** Pediyatrik hastalarda (3 ay-17 ya arası) dozaj hastanın a a ıdaki 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) e zamanlı olarak uygulanırken FUNG DAS'ın günde 70 mg/m² dozu dü ünülmelidir (70 mg a ılmamalıdır) (bkz. bölüm 4.2).

Geriyatrik popülasyon

Ya lı hastalarda (65 ya ve üzeri) e ri altında kalan alan (EAA) yakla ık %30 artar. Ancak sistematik doz ayarlaması gerekmez. 65 ya ve üzeri hastalarda tedavi deneyimi sınırlıdır (bkz. bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

FUNG DAS ürünün içerdi i herhangi bir maddeye kar ı a ırı duyarlılı ı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kasprofungin uygulaması sırasında anafaksi rapor edilmi tir. Anafaksi ortaya çıkarsa kasprofungin kesilmeli ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Döküntü, yüzde i lik, anjiyoödem, ka ıntı, sıcaklık hissi veya bronkospazm gibi muhtemelen histamin aracılı istenmeyen olaylar bildirilmi tir; 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 kar ı kaspofunginin etkili olmadı ını göstermektedir. Kaspofunginin bu fungal patojenlere kar ı etkinli i belgelenmemi tir.

Kaspofunginin siklosporin ile e zamanlı uygulanması sa lıklı yeti kin gönüllülerde ve yeti kin hastalarda de erlendirilmi tir.

Siklosporinin 3 mg/kg'lık iki dozu ile birlikte kaspofungin alan bazı sa lıklı yeti kin gönüllülerin alanin transaminaz (ALT) ve aspartat transaminaz (AST) düzeylerinde normalin üst sınırının (ULN) 3 katı geçici yükselmeler görülmü tür ve tedavinin kesilmesiyle bu artı lar normale dönmü tür. 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 tir. Bu veriler siklosporin alan hastalarda kaspofunginin potansiyel yararı potansiyel riskten fazla oldu unda kullanılabilce ini ortaya koymaktadır. Kaspofungin ve siklosporin e zamanlı uygulandı nda karaci er enzimlerinin yakından takip edilmesi gerekti i göz önüne alınmalıdır.

Hafif ve orta derecede karaci er bozuklu u olan yeti kin hastalarda EAA sırasıyla yakla ık %20 ve %75 artar. Orta derecede karaci er bozuklu u olan yeti kinlerde günlük dozun 35 mg'ye dü ürülmesi tavsiye edilir. iddetli karaci er bozuklu u olan yeti kinlere veya herhangi bir derecede karaci er bozuklu u olan pediyatrik hastalara ili kin klinik deneyim mevcut de ildir. Bu hastalarda orta derecede karaci er bozuklu undakine kıyasla daha yüksek maruz kalım beklenir ve kaspofungin dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Kaspofungin ile tedavi edilen sa lıklı gönüllülerde, yeti kin ve pediyatrik hastalarda karaci er fonksiyon testlerinde laboratuvar anormallikleri gözlenmi tir. Kaspofungin ile e zamanlı çoklu ilaç tedavisi gören altta yatan ciddi durumlar olan bazı yeti kin ve pediyatrik hastalarda, klinik olarak belirgin hepatik disfonksiyonu, hepatit ve karaci er hasarı rapor edilmi tir ancak kaspofungin ile ili kisi ortaya konmamı tir. 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 tir. 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 flakonunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani 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 olmadığını göstermektedir. Klinik çalı malarda kaspo­fungin di er ilaçların CYP3A4 metabolizmasını indüklememi tir. 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 tir. (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 tir. Bu EAA artı ları muhtemelen, kaspo­funginin karaci er tarafından alımında azalmaya ba lıdır. Kaspo­fungin siklosporinin plazma düzeylerini yükseltmemi tir. FUNG DAS ve siklosporin birlikte uygulandı ında karaci er ALT ve AST düzeylerinde normalin üst sınırının (ULN) 3 katı geçici artı lar görölmü ve bunlar tıbbi ürünlerin bırakılmasıyla normale dönmü tür. 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 tir (bkz. bölüm 4.4). Bu iki tıbbi ürün e zamanlı uygulandı ında 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. FUNG DAS 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 plesanta 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 insan 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 çalışma yoktur.

4.8. stenmeyen etkiler

Aırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi ve muhtemel histamin aracılı advers reaksiyonlar) rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

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

Eri kin hastalar

Klinik çalışmalarda 1865 eri kin 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'e katılan 394 birey ampirik tedavi çalışmasında hastalar malign vakalar için kemoterapi almış veya (39 allojenik transplantasyon dahil) hematopoetik kök hücre transplantasyonu geçirmişlerdir. Belgeleşmiş *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 yeti kinlerde rapor edilen klinik ve laboratuvar anormallikleri (toplam 1780) tipik olarak hafifti ve nadiren ilacın kesilmesini gerektirmişti.

Ayrıcadaki advers reaksiyonlar rapor edilmiştir:

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

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 tır. 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 ını 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 hastalıkları

Yaygın: Al basması, hipotansiyon

Hepato-biliyer 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 ırmaktadır. 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 tir. 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 eni olan beta (1,3)-D-glukanın sentezini inhibe eder. Beta (1,3)-D-glukan memeli hücrelerinde bulunmaz.

Candida mayalarına kar ı kaspofunginin fungusit aktivitesi gösterilmi tir. n vitro ve in vivo çalı malar *Aspergillus*'un kaspofungine maruz kalımının hücre büyümesi ve bölünmesinin gerçekleşti i hipli apikal uçlar ve dallanma noktalarının parçalanmasına ve ölmesine yol açtı ını göstermektedir.

Farmakodinamik etkiler

Kasporfungin *Aspergillus* türlerine karı *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 kasporfungin, çoklu direnç transport mutasyonları olan su lar ve flukonazol, amfoterisin B ve 5-flusitozine karı edinilmi veya intrinsik direnci olan su lar dahil olmak üzere *Candida* türlerine karı *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 lusitaniae* [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 yapılmı tır. Duyarlılık testlerine yönelik standardize edilmi teknikler EUCAST tarafından mayalar için geli tirilmi tir. Kasporfungin için MIC aralı ındaki anlamlı laboratuvarlar arası farklılıklar nedeniyle kasporfungin için EUCAST kesim noktaları henüz belirlenmemi tir. Kesim noktaları yerine, anidulafungin ve mikafungine duyarlı *Candida* su ları, kasporfungine duyarlı olarak de erlendirilmelidir. Benzer olarak anidulafungin ve mikafungine orta duyarlı *C. Parapsilosis* su ları kasporfungine de orta duyarlı olarak kabul edilebilir.

Direnç mekanizması

Kasporfungine karı azalmı duyarlılı a sahip *Candida* su ları tedavi döneminde az sayıda hastada tespit edilmi tir (CLSI tarafından onaylanan standardize edilmi MIC (minimum inhibitör konsantrasyon) test teknikleri kullanılarak kasporfungin için >2 mg/L MIC de erleri (4-30 kat MIC artı ları) rapor edilmi tir). Tespit edilen direnç mekanizması FKS1/FKS2 gen mutasyonudur. Bu vakalar kötü klinik sonuçlarla ili kili olmu tur. *Aspergillus* türlerinde kasporfungine karı *in vitro* direnç geli imi saptanmı tır. Sınırlı klinik deneyimde, invazif aspergillozlu hastalarda kasporfungine direnç gözlenmi tir. Direncin mekanizması belirlenmemi tir. *Aspergillus*'un çe itli klinik su larında kasporfungine karı direnç görülme sıklı ı nadirdir. *Candida*'da kasporfungin 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 kasporfungini amfoterisin B ile karı lı tırmak amacıyla ilk çalı maya 239 hasta dahil edilmi tir. 24 hasta

nötropenikti. En sık koyulan tanımlar kan dolaımı enfeksiyonları (kandidemi) (%77, n=186) ve *Candida* peritonitiydi (%8, n=19); *Candida* kaynaklı endokardit, osteomyelit veya menenjitli olan hastalar çalı maya alınmamıdır. 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 dir. ntravenz 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 dir (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) alı 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 dir.

İkinci 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 almıdır (bkz. bölüm 4.8). Bu alı mada kaspofungin dozu 2 saat boyunca uygulanmıdır (rutin 1 saatlik uygulama yerine). *Candida* kaynaklı koku endokardit, osteomyelit veya menenjitli olan hastalar çalı maya alınmamıdır. Bu alı ma bir primer tedavi çalı ması oldu undan, önceki antifungal ajanlara yanıt vermeyen hastalar da dı lanmıdır. Bu alı maya alınan nötropenik hasta sayısı da sınırlıydı (%8,0). Bu alı mada etkililik bir sekonder son noktaydı. Çalı maya giri kriterlerini kar ılayan ve kaspofungin çalı ma tedavisinin bir veya daha fazla dozunu alan hastalar etkililik analizine alınmıdır. 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]).

Yeti kin Hastalarda İnvazif Aspergilloz: İnvazif aspergillozlu 69 yeti kin hasta (18-80 ya ı arası) kaspofunginin güvenlilik, etkililik ve tolerabilitesini de erlendiren açık etiketli, kar ıla tırmasız bir çalı maya dahil edilmi dir. Hastaların di er standart antifungal tedavilere yanıt vermeme olması (en az 7 gün süreyle verilen di er antifungal tedaviler ile hastalığın ilerlemesi veya iyile me ba arısızlı ı) (dahil edilen hastaların %84') 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 Mikozyt Çalışma Grubu Kriterlerine dayanarak modellenen katı tanımlar kullanılmıştır (olumlu yanıt için radyograflarda ve semptom ve bulgularda klinik yönden anlamlı iyileşme artışı ko ulmu tu). Ortalama tedavi süresi 33,7 gündü (aralık: 1- 162 gün). Başsuz bir uzman paneli, kaspofunginin en az bir dozunu alan hastaların %41'inde (26/63) olumlu yanıt 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 düşük olmakla birlikte, kaspofungin tedavisi sırasında bu hastaların olumlu yanıt oranı geri kalan yanıtı olmayan 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.

Ate li Nötropenik Yeti kin Hastaların Ampirik Tedavisi: Bir klinik çalışmaya katılan ate ve nötropeni olan toplam 1,111 hasta dahil edilmiş ve 70 mg yükleme dozunun ardından günde 50 mg kaspofungin veya günde 3,0 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 ate ($>38,0^{\circ}\text{C}$) 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 çalışmada ilacının dozajı 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) çıkarılabilmektedir. 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) başlangıçtaki herhangi bir fungal enfeksiyonun başarılı tedavisi (kaspofungin %51,9 [14/27], lipozomal amfoterisin B %25,9 [7/27]), (2) çalışmada

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) çalı ma tedavisinin tamamlanmasından 7 gün sonra hayatta kalma (kaspofungin %92,6 [515/556], lipozomal amfoterisin B %89,2 [481/539]), (4) ilaçla ili kili toksisite veya etkililik yoklu u nedeniyle çalı ma ilacının kesilmemi olması (kaspofungin %89,7 [499/556], lipozomal amfoterisin B %85,5 [461/539]) ve (5) nötropeni döneminde ate in iyile mesi (kaspofungin %41,2 [229/556], lipozomal amfoterisin B %41,4 [223/539]). *Aspergillus* türlerine ba lı ba langıç enfeksiyonlarında kaspofungin ve lipozomal amfoterisin B'ye yanıt oranları sırasıyla %41,7 (5/12) ve %8,3 (1/12) iken, *Candida* türlerine ba lı ba langıç enfeksiyonlarında yanıt oranları sırasıyla %66,7 (8/12) ve %41,7 (5/12) olarak saptanmı tır. Kaspofungin grubundaki hastalar a a ıdaki yaygın olmayan mayalar ve küflere ba lı yeni enfeksiyonlara yakalanmı tır: *Trichosporon* türleri (1), *Fusarium* türleri (1), *Mucor* türleri (1) ve *Rhizopus* türleri (1).

Pediyatrik popülasyon

Kaspofunginin güvenlili i ve etkinli i iki ileriye dönük, çok-merkezli klinik çalı mada 3 ay-17 ya arası pediyatrik hastalarda de erlendirilmi tir. Çalı ma tasarımı, tanı kriterleri ve etkililik de erlendirme kriterleri yeti kin hastalarda yürütülen çalı malardakilerle benzerdi (bkz. bölüm 5.1).

2-17 ya arası 82 hastayı içeren ilk çalı ma, inatçı ate 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 a ılmadan]) lipozomal amfoterisin B (günde 3 mg/kg IV) ile 2:1 tedavi oranında (kaspofungin alan 56, lipozomal amfoterisin B alan 26 hasta) kar ıla tır randomize, çift-kör bir çalı maydı. MITT analiz sonuçlarında genel ba arı oranları (risk sınıflarına göre düzeltilmi oranlardır) öyleydi: kaspofungin için %46,6 (26/56), lipozomal amfoterisin B için %32,2 (8/25).

İkinci çalı ma invazif kandidiyazis, özofageal kandidiyazis ve invazif aspergillozlu (kurtarıcı tedavi olarak) pediyatrik hastalarda (6 ay-17 ya arası) kaspofunginin güvenlili ini ve etkinli ini inceleyen ileriye dönük, açık etiketli, kar ıla tırmasız bir çalı maydı. 49 hasta dahil edilmi ve 1. gün 70-mg/m² yükleme dozunu takiben günde bir kez IV yolla 50 mg/m² (günde 70 mg a ılmadan) almı lardır; bu hastalardan 48'i MITT analizine dahil edilmi tir. Bu hastalardan 37'sinde invazif kandidiyazis, 10'unda an vazif aspergilloz ve 1'inde özofageal kandidiyazis

mevcuttu. Kaspofungin tedavisinin sonunda, MITT analizinde endikasyona göre olumlu yanıt oranları öyleydi: 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 uygulandı ndan, emilim söz konusu de ildir.

Da ılım

Kaspofungin albümine yüksek oranda ba lanır. Kaspofunginin plazmada ba lanmamı fraksiyonu sa lıklı gönüllülerde %3,5 ile invazif kandidiyazisli hastalarda %7,6 arasında de i ir. Da ılım kaspofunginin plazma farmakokineti inde önemli rol oynar ve alfa ve beta dispozisyon fazlarının her ikisinde hızı kontrol eden adımdır. Dozajdan sonra dokulara da ılım 1,5-2 günde maksimum düzeye ula mı ve bu süre zarfında dozun %92'si dokulara da ılımı tır. Dokular tarafından alınan kaspofunginin sadece küçük bir kısmının daha sonra plazmaya ana bile ik olarak geri dönüyor olması muhtemeldir. Dolayısıyla eliminasyon, da ılım dengesi olmaksızın gerçekleşir ve güncel olarak kaspofunginin gerçek da ılım hacmini tespit etmek mümkün de ildir.

Biyotransformasyon

Kaspofungin spontan degradasyona u rayarak açık halkalı bir bile i e dönü ür. Sonraki metabolizma peptid hidrolizini ve N-asetilasyonu içerir. Kaspofunginin bu açık halkalı bile i e degradasyonu sırasında olu an iki ara ürün, plazma proteinleriyle kovalent adduktlar olu turarak plazma proteinlerine dü ük düzeyde, geri dönü süz ba lanmayla 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 atılım, 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 dehidro meden atılır (dozun yaklaşık %1,4'ü).

Kaspofungin dorusal 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 görülmüştür. Genellikle artmış 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. a a 1).

Vücut ağırlığı: Yetişkin kandidiyazisli hastalarda yapılan popülasyon 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 öngörülmüştür (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), ciddi (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. Kaspofunginin diyalizle atılmaz; bu nedenle hemodiyalizden sonra ek doz gerekmez.

Karaci er bozukluğu

Hafif ve orta düzeyde karaci er bozukluğu olan yetişkin hastalarda EAA sırasıyla yaklaşık %20 ve %75 yükselmiştir. İddetli karaci er bozukluğu olan yetişkin hastalarda veya herhangi bir derecede karaci er bozukluğu olan pediyatrik hastalarda klinik deneyim yoktur. Bir çoklu doz çalışmasında, orta düzeyde karaci er bozukluğu olan yetişkin hastalarda günlük dozun 35 mg'a düşürülmesinin standart rejimi alan, karaci er fonksiyonu normal yetişkin hastalardakine benzer EAA sınırları 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 de erinde (%32) genç erkek hastalara kıyasla hafif bir artış gözlenmiştir. Ampirik tedavi uygulanan veya invazif kandidiyazisi olan hastalarda, genç hastalara göre yaşlı hastalarda yaşın hafif düzeyde benzer bir etkisi görülmemiştir.

Pediyatrik hastalar

(12-17 yaş arası) kaspofunginin plazma EAA_{0-24} saat de eri, 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 de eri 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 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, etkinlik ve güvenlilik verileri 3-10 ay arası hastalarla sınırlıdır. Günde 50 mg/m² dozunu alan bir 10 aylık çocu a ait farmakokinetik verileri, EAA₀₋₂₄ 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 EAA₀₋₂₄ 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 EAA₀₋₂₄ 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 çalı maları, sıçanlarda ve maymunlarda enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarını, sıçanlarda histamin salınımı belirtilerini ve maymunlarda karaci ere yönelik istenmeyen etkilere dair kanıtları ortaya koymu tur. Sıçanlarda yapılan geli imsel toksisite çalı maları, 5 mg/kg dozlarında kaspofunginin fetüs vücut a ırlıklarında azalmalara, omurga, sternebra ve kafatası kemiklerinde eksik kemikle me insidansında artı a ve gebe sıçanlarda histamin salınımı belirtileri gibi istenmeyen maternal etkilere yol açtı nı göstermi tir. Servikal kaburgaların insidansında artı da not edilmi tir. Kaspofungin potansiyel genotoksisite için yapılan *in vitro* testlerde ve *in vivo* fare kemik ili i kromozom testinde negatif sonuç elde

etmi tir. Hayvanlarda karsinojenik potansiyeli de erlendirmek üzere hiçbir uzun süreli çalı ma yapılmamı tır. Erkek ve di i sıçanlarda günde 5 mg/kg'a kadar dozlarla yürütülen çalı malarda kaspofungin fertilitte üzerinde hiçbir etkiye yol açmamı tır.

6. FARMASÖT K ÖZELL KLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz

Mannitol

Süksinik asit

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

6.2. Geçimsizlikler

FUNG DAS'ın di er intravenöz maddeler, aditifler veya ilaçlarla geçimlili i hakkında hiçbir veri bulunmadı ndan FUNG DAS'ı ba ka ilaçlarla karı tırmayın veya aynı anda infüzyonla uygulamayın. DEKSTROZ (-D-GLUKOZ) ÇEREN SEYRELT C LERLE KULLANMAYIN çünkü FUNG DAS DEKSTROZLU SOLÜSYONLAR ÇER S NDE STAB L TES N KORUMAZ.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Flakonlar

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

Hazırlanmı konsantre ilaç

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

Seyreltilmi ilaç

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

6.5. Ambalajın niteli i ve içeri i

FUNG DAS 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. Be eri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve di er 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 şişeye) 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 alınmamalıdır. Bu infüzyon solüsyonu 25°C'de saklandığında 24 saat içinde veya buzdolabında 2-8°C'de saklandığında 48 saat içinde kullanılmalıdır.

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

7. RUHSAT SAH B

KOÇAK FARMA İlaç 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)

245/38

9. İLK RUHSAT TAR İH /RUHSAT YEN İLEME TAR İH

İlk ruhsat tarihi:05.10.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YEN İLENME TAR İH