

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AFUNDAS-L 50 mg I.V. İnfüzyon İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir flakonda,

#### Etkin madde:

Kaspofungin (asetat tuzu halinde) 50 mg

#### Yardımcı maddeler:

Sukroz 35.7 mg

Mannitol 23.8 mg

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için) k.m. pH 6.0

Yardımcı maddeler için bkz. Bölüm 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için liyofilize toz

Hazırlanmadan önce toz beyaz veya beyazımsı renkte kompakt bir tozdur.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

AFUNDAS-L erişkinlerde ve pediyatrik hastalarda (3 aylıktan büyük) aşağıdaki durumlar için endikedir:

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

AFUNDAS-L invazif aspergillozun başlangıç tedavisinde incelenmemiştir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkin hastalarda (18 yaş ve üzeri) önerilen dozaj

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

##### Ampirik Tedavi

1. günde tekli 70 mg yükleme dozu ve ardından günde 50 mg uygulanmalıdır. Tedavi süresi hastanın klinik yanıtına dayanmalıdır. Nötropeni iyileşinceye kadar ampirik tedaviye

devam edilmelidir. Fungal enfeksiyon saptanan hastalar en az 14 gün tedavi edilmelidir; tedaviye hem nötropeni hem de klinik semptomlar ortadan kalktıktan sonra en az 7 gün devam edilmelidir. 50 mg dozu iyi tolere edilir fakat yeterli klinik yanıt sağlanamazsa, günlük doz 70 mg'a çıkarılabilir.

#### Kandidemi ve diğer *Candida* enfeksiyonları

1. günde tekli 70 mg yükleme dozu ve ardından günde 50 mg uygulanmalıdır. Tedavi süresi hastanın klinik ve mikrobiyolojik yanıtına göre belirlenmelidir. Genel olarak, antifungal tedavi son pozitif kültürden sonra en az 14 gün devam etmelidir. Nötropenisi devam eden hastalarda nötropeni iyileşinceye kadar daha uzun tedavi süresi gerekebilir; hem nötropeni hem de klinik semptomlar ortadan kalktıktan sonrada tedaviye en az 7 gün devam edilmelidir. 50 mg dozu iyi tolere edilir, fakat yeterli klinik yanıt sağlanamazsa, günlük doz 70 mg'a çıkarılabilir.

#### Özofajiyal kandidiyazis

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

#### İnvazif aspergilloz

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

#### İlaç klerens indükleyicilerini eş zamanlı alan hastalar

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

Tedavi süresi, erişkinlerde her bir endikasyon için tarif edilen şekilde, endikasyona göre belirlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.2). Günde 50 mg/m<sup>2</sup> dozu iyi tolere edilir; fakat yeterli klinik yanıt sağlanamazsa, günlük doz günde 70 mg/m<sup>2</sup>'ye yükseltilebilir (70 mg aşılmamalıdır).

#### **Uygulama şekli :**

Hazırlama ve seyreltme işlemlerinden sonra, AFUNDAS-L yaklaşık 1 saat süren, yavaş intravenöz (IV) infüzyonla uygulanmalıdır. Hazırlama talimatları için Bkz. Bölüm 6.6. AFUNDAS-L, IV bolus şeklinde uygulanmamalıdır.

Hem 70 mg hemde 50 mg flakonlar mevcuttur.

Kaspofungin tekli günlük infüzyon şeklinde verilmelidir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

##### **Böbrek yetmezliği**

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

##### **Karaciğer yetmezliği**

Hafif karaciğer yetmezliği olan erişkin hastalarda (Child-Pugh skoru 5 - 6) dozaj ayarlaması gerekmez. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skoru 7- 9),

farmakokinetik verilere dayanarak günde 35 mg AFUNDAS-L önerilir. Başlangıçta 1. günde 70 mg yükleme dozu uygulanmalıdır. Ciddi karaciğer yetmezliği olan erişkin hastalarda (Child-Pugh skoru >9) ve herhangi bir derecede karaciğer yetmezliği olan pediatrik hastalarda klinik deneyim yoktur.

### **Pediyatrik popülasyon**

AFUNDAS-L'nin yeni doğanlarda ve 12 ay altı bebeklerdeki klinik çalışmalarda güvenliliği ve etkinliği yeterli oranda çalışılmamıştır. Bu yaş grubuna uygulanırken dikkatli olunmalıdır. günde 25 mg /m<sup>2</sup> kaspofunginin yeni doğanlarda ve bebeklerde (üç aydan küçük) ve günde 50 mg/m<sup>2</sup> kaspofunginin çocuklarda (3-11 ay) kullanımıyla ilgili sınırlı veri vardır (Bkz. Bölüm 5.2).

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

Tüm endikasyonlarda 1. günde tekli 70 mg/m<sup>2</sup> yükleme dozu ve ardından günde 50 mg/m<sup>2</sup> uygulanmalıdır. Eğer günde 50 mg/m<sup>2</sup> dozu iyi tolere edilir; fakat yeterli klinik yanıt sağlamazsa, doz günde 70 mg/m<sup>2</sup>'ye çıkarılabilir (gerçek doz günde 70 mg'ı aşmamalıdır. **Hastanın hesaplanan dozu ne olursa olsun, maksimum yükleme dozu ve günlük idame dozu olan 70 mg'ı aşmamalıdır.** Pediyatrik hastalarda (3 ay-17 yaş arası) dozaj hastanın aşağıdaki formülle hesaplanan Vücut Yüzey Alanına (VYA) göre belirlenmelidir (Bkz. Mosteller Formula- Ref: Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. N Engl J Med 1987 Oct 22;317 (17): 1098 (letter)).

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

Hastanın VYA'sı hesaplandıktan sonra, miligram cinsinden yükleme dozu VYA (m<sup>2</sup>) x 70 mg/m<sup>2</sup> çarpımıyla hesaplanmalıdır. Miligram cinsinden idame dozu VYA (m<sup>2</sup>) x 50 mg/m<sup>2</sup> çarpımıyla hesaplanmalıdır.

AFUNDAS-L pediatrik hastalara ilaç klerensinin indükleyicileriyle (rifampin, nevirapin, efavirenz, karbamazepin, deksametazon veya fenitoin) eş zamanlı olarak uygulanırken AFUNDAS-L'nin günde 70 mg/m<sup>2</sup> dozu düşünülmelidir (70 mg aşılmamalıdır) (Bkz. Bölüm 4.2).

### **Geriatrik popülasyon**

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

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

AFUNDAS-L ürünün 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 şişlik, anjiyoödem, kaşıntı, sıcaklık hissi veya bronkospazm gibi muhtemelen histamin aracılı istenmeyen olaylar bildirilmiştir; bu olaylar ilacın kesilmesini ve/veya uygun tedavinin uygulanmasını

gerektirebilir.

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

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

Siklosporinin 3 mg/kg'lık iki dozu ile birlikte kaspofungin alan bazı sağlıklı yetişkin gönüllülerin alanin transaminaz (ALT) ve aspartat transaminaz (AST) düzeylerinde normalin üst sınırının (ULN)  $\leq 3$  katı geçici yükselmeler görülmüş ve tedavinin kesilmesiyle bu artışlar normale dönmüştür. Pazarlama sonrası dönemde kaspofungin ve siklosporin ile 1-290 gün arasında değişen sürelerle (medyan 17.5 gün) tedavi edilen 40 hastanın incelendiği geriye dönük bir çalışmada ciddi hiçbir hepatik istenmeyen olay kaydedilmemiştir. Bu veriler siklosporin alan hastalarda kaspofunginin potansiyel yararı potansiyel riskten fazla olduğunda kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Kaspofunginin siklosporin ile eş zamanlı uygulandığında karaciğer enzimlerinin yakından takip edilmesi gerektiği gözönüne 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'a düşürülmesi tavsiye edilir. Şiddetli karaciğer bozukluğu olan yetişkinlere veya herhangi bir derecede karaciğer bozukluğu olan pediyatrik hastalara ilişkin klinik deneyim mevcut değildir. Bu hastalarda orta derecede karaciğer bozukluğuna kıyasla daha yüksek maruz kalım beklenir ve kaspofungin dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Kaspofungin ile tedavi edilen sağlıklı, gönüllü, yetişkin ve pediyatrik hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde laboratuvar anormallikleri görülmüştür. Kaspofungin ile çoklu eşzamanlı ilaç alan, altta yatan ciddi durumlu bazı yetişkin ve pediyatrik hastalarda, klinik olarak belirgin karaciğer fonksiyon bozukluğu, hepatit ve karaciğer yetmezliği vakaları bildirilmiştir; kaspofungin ile nedensel bir ilişki belirlenmemiştir. Kaspofungin tedavisi sırasında anormal karaciğer fonksiyonu gelişen hastalar karaciğer fonksiyonunun kötüleşmesinin kanıtlanması için takip edilmelidir ve kaspofungin tedavisine devam edilmesi risk / yarar açısından yeniden değerlendirilmelidir.

#### 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; ancak bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmez.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

*In vitro* çalışmalar kaspofunginin sitokrom P450 (CYP) sistemine ait herhangi bir enzimin inhibitörü olmadığını göstermektedir. Klinik çalışmalarda kaspofungin diğer ilaçların

CYP3A4 metabolizmasını indüklememiştir. Kaspofungin P-glikoproteininin bir substratı değildir ve sitokrom P450 enzimlerinin zayıf bir substratıdır. Bununla birlikte, farmakolojik ve klinik çalışmalarda kaspofunginin diğer tıbbi ürünlerle etkileştiği gösterilmiştir.

Sağlıklı yetişkinlerde yürütülen iki klinik çalışmada, siklosporin (4 mg/kg'lık 1 doz veya 12 saat arayla 3 mg/kg'lık iki doz) kaspofungin EAA'sını yaklaşık %35 artırmıştır. Bu EAA artışları muhtemelen, kaspofunginin karaciğer tarafından alınımında azalmaya bağlıdır. Kaspofungin siklosporinin plazma düzeylerini yükseltmemiştir. Kaspofungin ve siklosporin birlikte uygulandığında karaciğer ALT ve AST düzeylerinde normalin üst sınırının (ULN)  $\leq 3$  katı geçici artışlar görülmüş ve bunlar tıbbi ürünlerin bırakılmasıyla normale dönmüştür. Pazarlama sonrası dönemde kaspofungin ve siklosporin ile 1-290 gün arasında değişen sürelerle (medyan 17.5 gün) tedavi edilen 40 hastanın incelendiği geriye dönük bir çalışmada ciddi hiçbir hepatik istenmeyen olay kaydedilmemiştir (Bkz. Bölüm 4.4). Bu iki tıbbi ürün eş zamanlı uygulandığında karaciğer enzimlerinin yakından takip edilmesi gerektiği göz önüne alınmalıdır.

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

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

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

Yukarıda belirtilen tüm yetişkin ilaç etkileşimleri çalışmaları günde 50 mg veya 70 mg kaspofungin dozuyla yürütülmüştür. Kaspofunginin daha yüksek dozlarının diğer tıbbi ürünler ile etkileşimi formal biçimde çalışılmamıştır.

Pediyatrik hastalarda, farmakokinetik verilerin regrasyon analizlerinin sonuçları, kaspofungin ile eş zamanlı olarak deksametazon uygulanmasının kaspofungin vadi konsantrasyonlarında klinik yönden anlamlı azalmalara yol açabildiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgu, pediyatrik hastalarda da tıpkı yetişkinlerde olduğu gibi indükleyici ajanlara bağlı benzer azalmalar

olacağını göstermektedir. Kaspofungin pediatrik hastalara (12 ay -17 yaş arası) ilaç klerensinin indükleyicileriyle (rifampisin, nevirapin, efavirenz, karbamazepin, deksametazon veya fenitoin) eş zamanlı olarak uygulanırken Kaspofunginin günde 70 mg/m<sup>2</sup> dozu düşünülmelidir (bir günde alınan gerçek doz 70 mg'ı aşmamalıdır).

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar uygun bir doğum kontrolü uygulamalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

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

Vücut yüzey alanı karşılaştırmalarına göre insan dozuna yakın dozlarda kaspofungin ile tedavi edilen gebe sıçanların yavrularında kafatasında ve gövdede eksik kemik gelişimi ve servikal kaburga insidanslarında artışlar görülmüştür. Ayrıca fetal rezorpsiyonlarda ve periimplantasyon kaybında artış da saptanmıştır. Vücut yüzey alanı karşılaştırmalarına göre insan dozunun 2 katına yakın dozlarda kaspofungin ile tedavi edilen gebe tavşanların yavrularında talus/kalkaneus kemiklerinde eksik gelişim insidansında artış ve fetal rezorpsiyonlarda artış gözlenmiştir. Kaspofungin tavşanlarda ve sıçanlarda plasentadan geçmiş ve fetal plazmada saptanmıştır.

##### **Laktasyon dönemi**

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

##### **Üreme yeteneği/ Fertilite**

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

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi ve muhtemelen histamin aracılı advers reaksiyonlar) rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

##### **Erişkin hastalar**

Klinik çalışmalarda 1865 erişkin hasta tekli veya çoklu dozlarda kaspofungin almıştır. 564

febril nötropeni hastası (ampirik tedavi çalışması), 382 invazif kandidiyazis hastası, 228 invazif aspergilloz hastası, 297 lokal *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. Belgelenmiş *Candida* enfeksiyonları olan hastaların dahil edildiği çalışmalarda, invazif *Candida* enfeksiyonları olan hastaların büyük kısmında, eş zamanlı çok sayıda ilaç kullanımını gerektiren altta yatan ciddi tıbbi durumlar mevcuttu (örneğin: hematolojik veya diğer maligniteler, yakın zamanlı 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 enjeksiyon bölgesi advers reaksiyonudur. Diğer lokal reaksiyonlar ise eritem, ağrı/hassasiyet, kaşıntı, akıntı ve yanma hissidir.

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

Aşağıdaki advers reaksiyonlar rapor edilmiştir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

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

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

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları:**

Yaygın: Hipokalemi

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

#### **Psikiyatrik hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Anksiyete, oryantasyon bozukluğu, uykusuzluk.

#### **Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın: Baş ağrısı

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

#### **Göz hastalıkları:**

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

#### **Kardiyak hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Çarpıntı, taşikardi, aritmi, atriyal fibrilasyon, konjestif kap yetmezliği.

**Vasküler hastalıklar:**

Yaygın: Flebit

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

**Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar:**

Yaygın: Dispne

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

**Gastrointestinal hastalıklar:**

Yaygın: Bulantı, ishal, kusma

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

**Hepato-biliyer hastalıklar:**

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

Yaygın olmayan: Kolestaz, hepatomegali, hiperbilirubinemi, sarılık, karaciğer fonksiyon anormallığı, hepatotoksisite, karaciğer bozukluğu.

**Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Yaygın: Döküntü, kaşıntı, eritem, aşırı terleme

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

**Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:**

Yaygın: Artralji

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

**Böbrek ve idrar hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği, akut böbrek yetmezliği

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:**

Yaygın: Ateş, üşüme, infüzyon bölgesinde kaşıntı

Yaygın olmayan: Ağrı, kateter giriş yerinde ağrı, yorgunluk, soğuk hissetme, sıcak hissetme, infüzyon yerinde eritem, infüzyon yerinde sertlik, infüzyon yerinde ağrı, infüzyon yerinde şişlik, enjeksiyon yerinde flebit, periferik ödem, hassasiyet, göğüs rahatsızlığı, göğüs ağrısı, yüzde ödem, vücut ısısında değişiklik hissi, sertleşme, infüzyon yerinde ürtiker, enjeksiyon yerinde eritem, enjeksiyon yerinde ödem, enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde şişlik, kırıklık, ödem.

**Araştırmalar:**

Yaygın: Kan potasyumunda azalma, kan albümininde azalma.

Yaygın olmayan: Kan kreatininde artış, idrarda alyuvar hücreleri pozitif, total proteinde azalma, idrarda protein varlığı, protrombin zamanında uzama, protrombin zamanında kısalma, kan sodyumunda azalma, kan sodyumunda artış, kan kalsiyumunda artış, kan kalsiyumunda azalma, kan klorüründe azalma, kan glukoz artışı, kanda magnezyum azalması, kanda fosforun azalması, kanda fosfor artışı, kan üre artışı, gama glutamil transferaz artışı, aktif



parsiyel tromboplastin zamanının uzaması, kanda bikarbonat azalması, kanda klorür artışı, kanda potasyum artışı, kan basıncı artışı, kanda ürik asit azalması, idrarda kan varlığı, anormal solunum sesleri, karbondioksit azalması, bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçların seviyelerinde artış, uluslararası normalize oranda artış, üriner silindirler, idrarda akyuvar hücrelerinin pozitif olması, idrar pH'ında artış.

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

#### **Pediyatrik hastalar**

171 pediyatrik hastada tamamlanan 5 klinik çalışmanın verileri klinik istenmeyen olayların toplam insidansının (%26.3; %95 güven aralığı: -19.9, 33.6) kasporfungin ile tedavi edilen yetişkinlerde bildirilen insidandan (%43.1; %95 güven aralığı: -40.0, 46.2) daha kötü olmadığını ortaya koymaktadır. Ancak, pediyatrik hastaların istenmeyen olay profili yetişkin hastalara kıyasla muhtemelen farklıdır. Kasporfungin ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda en yaygın, ilaçla ilişkili klinik istenmeyen olaylar pireksi (%11.7), döküntü (%4.7) ve baş ağrısıydı (%2.9).

Aşağıdaki advers reaksiyonlar rapor edilmiştir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Yaygın: Eozinofil sayısında artış

#### **Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın: Baş ağrısı

#### **Kardiyak hastalıklar:**

Yaygın: Taşikardi

#### **Vasküler hastalıklar:**

Yaygın: Al basması, hipotansiyon

#### **Hepato-biliyer hastalıklar:**

Yaygın: Karaciğer enzimlerinde yükselme (AST, ALT)

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:**

Çok yaygın: Ateş

Yaygın: Üşüme, kateter bölgesinde ağrı

**Araştırmalar:**

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

**Pazarlama sonrası deneyim:**

Aşağıdaki pazarlama sonrası deneyimler rapor edilmiştir:

**Hepato-biliyer hastalıklar:**

Yaygın: Karaciğer fonksiyon bozukluğu

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:**

Şişkinlik ve periferik ödem

**Araştırmalar:**

Hiperkalsemi

**Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleğı mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

**4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

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

**5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER****5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan diğer antimikotikler

ATC kodu: J02AX04

**Etki mekanizması**

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

*Candida* mayalarına karşı kaspofunginin fungusit aktivitesi gösterilmiştir. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar *Aspergillus*'un kaspofungine maruz kalımının hücre büyümesi ve bölünmesinin gerçekleştiğı hifli apikal uçlar ve dallanma noktalarının parçalanmasına ve ölmesine yol açtığını göstermektedir.

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], *Candia 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 metod 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. Ancak kaspofungin için yorumlayıcı eşik değerler EUCAST tarafından onaylanmamıştır. Kaspofungine karşı azalmış duyarlılığa sahip *Candida* suşları tedavi döneminde az sayıda hastada tespit edilmiştir (CLSI tarafından onaylanan standardize edilmiş MIC (minimum inhibitör konsantrasyon) test teknikleri kullanılarak kaspofungin için >2 mg/L MIC değerleri (4-30 kat MIC artışları) rapor edilmiştir). Tespit edilen direnç mekanizması FKS1/FKS2 gen 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 belirlenmemiştir. *Candida* ve *Aspergillus*'un çeşitli klinik suşlarında kaspofungine karşı direnç görülme sıklığı nadirdir.

#### Klinik Etkililik:

*Yetişkin hastalarda invazif kandidiyazis:* İnvazif kandidiyazis tedavisinde kaspofungini amfoterisin B ile karşılaştırmak amacıyla ilk çalışmaya 239 hasta dahil edilmiştir. 24 hasta nötropenikti. En sık koyulan tanılar kan dolaşımı enfeksiyonları (kandidemi) (%77, n=186) ve *Candida* peritonitidi (%8, n=19); *Candida* kaynaklı endokardit, osteomyelit veya menenjitli olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Kaspofungin, 70 mg yükleme dozundan sonra günde bir kez 50 mg uygulanmış, amfoterisin B ise nötropenik olmayan hastalara günde 0.6-0.7 mg/kg ve nötropenik hastalara günde 0.7-1.0 mg /kg dozuyla verilmiştir. İntravenöz tedavinin ortalama süresi 11.9 gündü (aralık; 1-28 gün). Olumlu yanıt, hem *Candida* enfeksiyonunun mikrobiyolojik klerensini hem de semptomların ortadan kalkmış olmasını gerektiriyordu. 224 hasta çalışmada uygulanan IV tedavinin sonundaki yanıtın primer etkinlik analizine dahil edilmiştir (MITT analizi); invazif kandidiyazisin tedavisinde kaspofungin (%73 [80/109]) ve amfoterisin B'nin (%62[71/115]) olumlu yanıt oranları benzerdi [%fark: 12,7 (%95,6 GA: - 0.7, 26.0)]. Kandidemili hastalarda, primer etkinlik analizinde (MITT analizi) çalışmada uygulanan IV tedavinin sonunda olumlu yanıt oranları kaspofungin (%72[66/92]) ve amfoterisin B (%63 [59/94]) için benzerdi [% fark 10.0 (%95.0 GA: -4.5, 24.5)]. Kan dışı bölgelerde enfeksiyonu olan hastalara ait veriler daha sınırlıydı. Nötropenik hastalarda olumlu yanıt oranları kaspofungin grubunda 7/14 (%50) ve amfoterisin B grubunda 4/10 (%40). Bu sınırlı veriler ampirik tedavi çalışmasının sonucuyla desteklenmiştir.

İkinci bir çalışmada, invazif kandidiyazisli hastalar günde 50 mg (1.günde 70 mg yükleme dozunun ardından) veya günde 150 mg olmak üzere günlük kaspofungin dozlarını almıştır (Bkz. Bölüm 4.8). Bu çalışmada kaspofungin dozu 2 saat boyunca uygulanmıştır (rutin 1 saatlik uygulama yerine). *Candida* kaynaklı kuşku endokardit, osteomyelit veya menenjitli olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Bu çalışma bir primer tedavi çalışması olduğundan, önceki antifungal ajanlara yanıt vermeyen hastalar da dışlanmıştır. Bu çalışmaya alınan nötropenik hasta sayısı da sınırlıydı (%8.0). Bu çalışmada etkinlik bir sekonder son noktaydı. Çalışmaya giriş kriterlerini karşılayan ve kaspofungin çalışma tedavisinin bir veya daha fazla dozunu alan hastalar etkinlik analizine alınmıştır. İki tedavi grubunda kaspofungin tedavisinin sonundaki olumlu genel yanıt oranları benzerdi: Kaspofungin 50 mg grubunda %72 (73/102) ve 150 mg tedavi grubunda %78 (74/95) (fark %6,3 [%95 GA: -5.9, 18.4]).

*Yetişkin hastalarda invazif Aspergilloz:* İnvazif aspergillozlu 69 yetişkin hasta (18-80 yaş arası) kaspofungin güvenlilik, etkililik ve tolerabilitesini değerlendiren açık etiketli, karşılaştırmaz bir çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların diğer standart antifungal tedavilere yanıt vermemiş olması (en az 7 gün süreyle verilen diğer antifungal tedaviler ile hastalığın ilerlemesi veya iyileşme başarısızlığı) (dahil edilen hastaların %84'ü) ya da toleranssız olması gerekiyordu (dahil edilen hastaların %16'sı). Hastaların çoğunda altta yatan durumlar mevcuttu (hematolojik malignite [N=24], allojenik kemik iliği transplantı veya kök hücre transplantı [N=18], organ transplantı [N=8], solid tümör [N=3] veya diğer durumlar [N=10]). İnvazif aspergillozun tanısı ve tedavi yanıtı için Mikozlar Çalışma Grubu Kriterlerine dayanarak modellenen katı tanımlar kullanılmıştır (olumlu yanıt için radyograflarda ve semptom ve bulgularda klinik yönden anlamlı iyileşme şartı koşulmuştur). Ortalama tedavi süresi 33.7 gündü (aralık: 1-162 gün). Bağımsız bir uzman paneli, kaspofunginin en az bir dozunu alan hastaların %41'inde (26/63) olumlu yanıt ulaşıldığını belirlemiştir. Kaspofungin ile 7 günden daha uzun süre tedavi gören hastaların %50'sinde (26/52) olumlu yanıt mevcuttu. Önceki tedavilere yanıt vermeyen veya toleranssız olan hastalarda olumlu yanıt oranları sırasıyla %36 (19/53) ve %70'di (7/10). Tedaviye yanıtı olmayan 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 hastalığı olan hastalardaki yanıt oranları sırasıyla %47 (21/45) ve %28'di (5/18). Akciğer dışı hastalığı olan hastalar arasında, aynı zamanda kesin, muhtemel veya düşük olasılıklı MSS tutulumu olan 8 hastadan 2'sinde olumlu yanıt saptanmıştır.

*Ateşli nötropenik yetişkin hastaların ampirik tedavisi:* Bir klinik çalışmaya inatçı ateş ve nötropenisi 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/mm<sup>3</sup>) ve  $\geq 96$  saat parenteral antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ateş ( $>38.0^{\circ}\text{C}$ ) ile başvurmuş hastalardı. Hastaların nötropeni düzeltildikten sonra 72 saate kadar, maksimum 28 gün süreyle tedavi edilmeleri gerekiyordu. Ancak belgelenmiş bir fungal enfeksiyonu olan hastalar daha uzun süre tedavi edilebiliyordu. İlaç iyi tolere edilmişse fakat 5 gün tedaviden sonra hastanın ateşi devam etmiş ve klinik durumu kötüleşmişse çalışma ilacının dozajı kaspofungin için günde 70 mg'a (tedavi edilen hastaların %13.3'ü) ve lipozomal amfoterisin B için günde 5.0 mg/kg'a (tedavi edilen hastaların %14.3'ü) çıkarılabilmiştir. Genel olumlu yanıtla ilişkili 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 karşılanmış olması gerekliydi: (1) başlangıçtaki herhangi bir fungal enfeksiyonun başarılı tedavisi (kaspofungin %51.9 [14/27], lipozomal amfoterisin B %25.9 [7/27]), (2) çalışma ilacının uygulanması sırasında veya tedavinin tamamlanmasından sonra 7 gün içerisinde yeni fungal enfeksiyonların ortaya çıkmaması (kaspofungin %94.8 [527/556], lipozomal amfoterisin B %95.5 [515/539]), (3) çalışma tedavisinin tamamlanmasından 7 gün sonra hayatta kalmış olmak (kaspofungin %92.6 [515/556], lipozomal amfoterisin B %89.2 [481/539]), (4) ilaçla ilişkili toksite veya etkinlik yokluğu nedeniyle çalışma ilacının kesilmemiş olması (kaspofungin %89.7 [499/556], lipozomal amfoterisin B %85.5 [461/539]) ve (5) nötropeni döneminde ateşin iyileşmesi (kaspofungin %41.2 [229/556], lipozomal amfoterisin B %41.4 [223/539]). *Aspergillus* türlerine bağlı başlangıç enfeksiyonlarında kaspofungin ve lipozomal amfoterisin B'ye yanıt oranları sırasıyla %41.7 (5/12) ve %8.3 (1/12) iken, *Candida* türlerine bağlı başlangıç enfeksiyonlarında yanıt oranları sırasıyla %66.7 (8/12) ve %41.7 (5/12) olarak saptanmıştır.

Kaspofungin grubundaki hastalar aşağıdaki yaygın olmayan mayalar ve küflere bağlı yeni enfeksiyonlara yakalanmıştır: *Trichosporon* türleri (1), *Fusarium* türleri (1), *Mucor* türleri (1) ve *Rhizopus* türleri (1).

### ***Pediyatrik hastalar***

Kaspofunginin güvenliliği ve etkinliği iki ileriye dönük, çok merkezli klinik çalışmada 3 ay -17 yaş arası pediyatrik hastalarda değerlendirilmiştir. Çalışma tasarımı, tanı kriterleri ve etkinlik değerlendirme kriterleri yetişkin hastalarda yürütölen alışmalardakiler ile benzerdi (Bkz. Bölüm 5.1).

2-17 yaş arası 82 hastayı içeren ilk çalışma, inatçı ateş ve nötroopenisi olan pediyatrik hastaların ampirik tedavisinde kaspofungini (1. gün 70 mg/m<sup>2</sup> yükleme dozunu takiben günde bir kez IV yolla 50 mg/m<sup>2</sup> [günde 70 mg aşılmadan]) lipozomal amfoterisin B (günde 3 mg/kg IV) ile 2:1 tedavi oranında (kaspofungin alan 56, lipozomal amfoterisin B alan 26 hasta) karşılaştıran randomize, çift-kör bir çalışmaydı. MITT analiz sonuçlarında genel başarı oranları (risk sınıflarına göre düzeltilmiş oranlardır) şöyleydi: Kaspofungin için %46.6 (26/56), lipozomal amfoterisin B için %32.2 (8/25).

İkinci alışma invazif kandidiyazis, özofageal kandidiyazis ve invazif aspergillozlu (kurtarıcı tedavi olarak) pediyatrik hastalarda (6 ay-17 yaş arası) kaspofungin güvenliliğini ve etkinliğini inceleyen ileriye dönük, açık etiketli, karşılaştırmaz bir çalışmaydı. 49 hasta dahil edilmiş ve 1. gün 70 mg/m<sup>2</sup> yükleme dozunu takiben günde bir kez IV yolla 50 mg/m<sup>2</sup> (günde 70 mg aşılmadan) almışlardır; bu hastaların %48'i MITT analizine dahil edilmiştir. Bu hastalardan 37'sinde invazif kandidiyazis, 10'unda invazif aspergilloz ve 1'inde özofageal kandidiyazis mevcuttu. Kaspofungin tedavisinin sonunda, MITT analizinde endikasyona göre olumlu yanıt oranları şöyleydi: İnvazif kandidiyaziste %81 (30/37), invazif aspergillozda %50 (5/10) ve özofageal kandidiyaziste %100 (1/1).

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### Emilim

Kaspofungin asetat intravenöz yolla uygulandığından, Emilim söz konusu değildir.

### Dağılım

Kaspofungin albümine yüksek oranda bağlanır. Kaspofunginin plazmada bağlanmamış fraksiyonu sağlıklı gönüllülerde %3.5 ile invazif kandidiyazisli hastalarda %7.6 arasında değişir. Dağılım kaspofunginin plazma farmakokinetiğinde önemli rol oynar ve alfa ve beta dispoziyon fazlarının her ikisinde hızı kontrol eden adımdır. Dozajdan sonra dokulara dağılım 1.5-2 günde maksimum düzeye ulaşmış ve bu süre zarfında dozun %92'si dokulara dağılmıştır. Dokular tarafından alınan kaspofunginin sadece küçük bir kısmının daha sonra plazmaya ana bileşik olarak geri dönüyor olması muhtemeldir. Dolayısıyla eliminasyon, dağılım dengesi olmaksızın gerçekleşir ve güncel olarak kaspofunginin gerçek dağılım hacmini tespit etmek mümkün değildir.

### Biyotransformasyon

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

*İn vitro* alışmalar kaspofunginin sitokrom P450 enzimleri 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 veya

3A4'ün inhibitörü olmadığını göstermektedir. Klinik çalışmalarda kaspofungin diğer tıbbi ürünlerin CYP3A metabolizmasını indüklememiş veya inhibe etmemiştir. Kaspofungin P-glikoproteininin bir sübstratı değildir ve sitokrom P450 enzimlerinin zayıf bir sübstratıdır.

#### Eliminasyon

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

Bir radyoaktif dozun yaklaşık %75'i 27 günde tespit edilmiştir; idrarda %41 ve feçeste %34 oranında. Uygulamadan sonra ilk 30 saatte kaspofungin çok az atılır veya biyotransformasyona uğrar. Atılım yavaştır ve radyoaktivitenin terminal yarı ömrü 12-15 gün bulunmuştur. Kaspofunginin küçük bir miktarı idrarla değişmeden atılır (dozun yaklaşık %1.4'ü).

Kaspofungin doğrusal olmayan orta düzeyde farmakokinetik özellikler (doz arttıkça birikim artar) ve çoklu doz uygulanmasından 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 artış hafif düzeyde olmuş ve doz ayarlamasını gerektirecek kadar büyük olmamıştır. Orta derecede karaciğer bozukluğu olan yetişkin hastalarda veya vücut ağırlığı fazla olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekebilir (Bkz. Aşağı).

Vücut ağırlığı: Yetişkin kandidiyazisli hastalarda yapılan 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

Kaspofunginin farmakokinetik özellikleri hafif böbrek bozukluğu olan erişkin gönüllülerde (kreatinin klerensi 50-80 mL/dak) ve kontrol gönüllülerinde benzer bulunmuştur. Orta derecede (kreatinin klerensi 31-49 mL/dak), şiddetli (kreatinin klerensi 5 – 30 mL/dak) ve son evre (kreatinin klerensi <10 mL/dak ve diyalize bağımlı) böbrek bozukluğunda kaspofungin plazma konsantrasyonları tekli doz uygulandıktan sonra orta derecede 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 etkisi saptanmamıştır. Böbrek bozukluğu olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekmez. Kaspofungin diyalizle atılmaz; bu nedenle hemodiyalizden sonra ek doz gerekmez.

#### Karaciğer bozukluğu

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

#### Cinsiyet

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

#### Geriyatrik hastalar

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

#### Pediyatrik hastalar

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

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

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

Genel olarak mevcut farmakokinetik, etkinlik ve güvenilirlik verileri 3-10 ay arası hastalarla sınırlıdır. Günde 50 mg/m<sup>2</sup> dozunu alan bir 10 aylık çocuğa ait farmakokinetik verileri  $EAA_{0-24 \text{ saat}}$  değerinin günde 50 mg/m<sup>2</sup> alan daha büyük çocuklarda ve günde 50 mg kaspofungin alan yetişkinlerde gözlenenler ile aynı aralıkta olduğunu, günde 50 mg/m<sup>2</sup> dozunu alan 6 aylık bir çocukta ise  $EAA_{0-24 \text{ saat}}$  değerinin biraz daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Günde 25 mg/m<sup>2</sup> kaspofungin (ortalama günlük 2.1 mg/kg dozuna karşılık gelir) alan yenidoğanlarda ve bebeklerde (<3 aylık), çoklu dozlardan sonra kaspofunginin zirve konsantrasyonu ( $C_{1 \text{ saat}}$ ) ve kaspofunginin vadi konsantrasyonu ( $C_{24 \text{ saat}}$ ) günde 50 mg kaspofungin alan yetişkinlerde gözlenenler ile benzer bulunmuştur. Bu yenidoğanlarda ve bebeklerde 1. gündeki  $C_{1 \text{ saat}}$  değeri yetişkinlerdekine benzer iken  $C_{24 \text{ saat}}$  değeri hafifçe yükselmişti (%36). Bununla birlikte, hem  $C_{1 \text{ saat}}$  (4. günde geometrik ortalama 11.73 µg/ml, aralık: 2.63 – 22.05 µg/ml) hem de  $C_{24 \text{ saat}}$  (4. günde geometrik ortalama 3.55 µg/ml, aralık: 0.13 – 7.17 µg/ml) değerinde değişkenlik görülmüştür. Plazma numunelerinin azlığı nedeniyle bu çalışmada  $EAA_{0-24 \text{ saat}}$  ölçümleri yapılmamıştır. Üç aylıktan küçük yenidoğanları ve bebekleri içeren ileriye dönük klinik çalışmalarda kaspofunginin etkinlik ve güvenliliğinin yeterli düzeyde çalışmadığı kaydedilmelidir.

### Irk

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

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Sıçanlarda ve maymunlarda intravenöz yolla verilen 7-8 mg/kg'a kadar dozlar kullanılarak yürütülen tekrarlı doz toksite çalışmaları, sıçanlarda ve maymunlarda enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarını, sıçanlarda histamin salınımı belirtilerini ve maymunlarda karaciğere yönelik istenmeyen etkilere dair kanıtları ortaya koymuştur. Sıçanlarda yapılan gelişimsel toksite çalışmaları, 5 mg/kg dozlarında kaspofunginin fetüs vücut ağırlıklarında azalmalara, omurga, sternebra ve kafatası kemiklerinde eksik kemikleşme insidansında artışa ve gebe sıçanlarda histamin salınımı belirtileri gibi istenmeyen maternal etkilere yol açtığını göstermiştir. Servikal kaburgaların insidansında artış da not edilmiştir. Kaspofungin potansiyel genotoksisite için yapılan *in vitro* testlerde ve *in vivo* fare kemik iliği kromozom testinde negatif sonuç elde etmiştir. Hayvanlarda karsinojenik potansiyeli değerlendirmek 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 ayarlamak için)

### **6.2. Geçimsizlikler**

AFUNDAS-L'nin diğer intravenöz maddeler, aditifler veya ilaçlarla geçimliliği hakkında hiçbir veri bulunmadığından AFUNDAS-L'yi başka ilaçlarla karıştırmayın veya aynı anda infüzyonla uygulamayın. DEKSTROZ ( $\alpha$ -D-GLUKOZ) İÇEREN SEYRELTİCİLERLE KULLANMAYIN çünkü AFUNDAS-L DEKSTROZLU SOLÜSYONLAR İÇERİSİNDE STABİLİTESİNİ KORUMAZ.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

#### Flakonlar

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

#### Hazırlanmış konsantre ilaç

Hazırlanan AFUNDAS-L hasta infüzyon solüsyonu hazırlanmadan önce 1 saat  $\leq$  25°C'de saklanabilir.

#### Seyreltilmiş ilaç

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



### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, ağzı bromobutil gri lastik tıpa üzerinde Alu kapüşonlu şeffaf plastik flip-off kapak ile kapatılmış renksiz Tip I cam flakon, 1 adet.

### 6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

*AFUNDAS-L'yi infüzyon için hazırlama*

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

**Tablo 1**  
**AFUNDAS-L'yi Hazırlama Bilgisi**

AFUNDAS-L 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 veya 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. AFUNDAS-L flakonları tek kullanımlıdır; kullanılmayan solüsyon atılmalıdır.

- 3- Aseptik olarak hazırlanan uygun hacimdeki (mL) AFUNDAS-L'yi 250 mL %0.9, %0.45 veya %0.225 sodyum klorür enjeksiyonu veya laktatlı ringer enjeksiyonu içeren intravenöz torbaya (veya şişe) transfer ediniz. Alternatif olarak, hazırlanan AFUNDAS-L hacmi (mL) daha düşük hacimde %0.9, %0.45 veya %0.225 sodyum klorür enjeksiyonu veya laktatlı ringer enjeksiyonuna eklenebilir ancak 0.5 mg/mL son konsantrasyon aşılmamalıdır. Bu infüzyon solüsyonu  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ 'de saklandığında 24 saat içinde veya buzdolabında  $2-8^{\circ}\text{C}$ 'de saklandığında 48 saat içinde kullanılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

### 7. RUHSAT SAHİBİ

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.

Prof. Dr. Bülent Tarcan Sok.,

Pak İş Merkezi No: 5/1,

34349 Gayrettepe/İstanbul

Tel: 0.212.337 38 00

Faks: 0.212.337 38 01

e-mail: [info@mn.com.tr](mailto:info@mn.com.tr)

**8. RUHSAT NUMARASI:**

2015/158

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 16.02.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**