

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FUNGİDAS 70 mg İnfüzyon İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Kaspofungin asetat 75.60 mg (70.00 mg Kaspofungin'e eşdeğer)

Yardımcı madde(ler):

Sukroz

Mannitol

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için liyofilize toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

FUNGİDAS invazif aspergillozun başlangıç tedavisinde incelenmemiştir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkin hastalarda (18 yaş ve üzeri) önerilen dozaj

Ampirik Tedavi

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

sağlamazsa, günlük doz 70 mg'a çıkarılabilir. Günde 70 mg ile etkinlik artışı gösterilmemiş olmasına karşın, sınırlı güvenilirlik verileri dozun günde 70 mg'a çıkarılmasının iyi tolere edildiğini ortaya koymaktadır.

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. Nötropeni devam eden hastalarda nötropeni iyileşinceye kadar daha uzun tedavi süresi gerekebilir.

Özofageal kandidiyazis

Doz günde 50 mg olmalıdır. HIV enfeksiyonlu hastalar orofaringeal kandidiyazis relapsı yönünden risk taşıdıklarından, supresif oral tedavi düşünülebilir. Bu endikasyonda 70 mg yükleme dozu çalışılmamıştır.

İnvazif aspergilloz

1. günde tekli 70 mg yükleme dozu ve ardından günde 50 mg uygulanmalıdır. Tedavi süresi hastada altta yatan hastalığın şiddetine, immün supresyondan sonra iyileşmeye ve klinik yanıtla ilgili olarak belirlenmelidir. Günde 50 mg'a klinik yanıt vermeyen hastalarda 70 mg doz rejiminin etkinliği bilinmemektedir. Sınırlı güvenilirlik verileri dozun günde 70 mg'ye çıkarılmasının iyi tolere edildiğini ortaya koymaktadır. 70 mg'ın üzerindeki dozların güvenilirlik ve etkinliği yeterli şekilde incelenmemiştir.

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

Tüm endikasyonlarda 1. günde tekli 70 mg/m² yükleme dozu ve ardından günde 50 mg/m² uygulanmalıdır. **Hastanın hesaplanan dozu ne olursa olsun, maksimum yükleme dozu ve günlük idame dozu 70 mg'ı aşmamalıdır.** Pediyatrik hastalarda (3 ay-17 yaş arası) dozaj hastanın aşağıdaki formülle hesaplanan Vücut Yüzey Alanına (VYA) göre belirlenmelidir.

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

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. Tedavi süresi, erişkinlerde her bir endikasyon için tarif edilen şekilde, endikasyona göre belirlenmelidir (bkz 4.2). Günde 50 mg/m² dozu iyi tolere edilir fakat yeterli klinik yanıt sağlamazsa, günlük doz günde 70 mg/m²'ye yükseltilebilir (70 mg aşılmamalıdır). Günde 70 mg/m² ile etkinlik artışı gösterilmemiş olmasına karşın, sınırlı güvenilirlik verileri dozun günde 70 mg/m²'ye çıkarılmasının iyi tolere edildiğini ortaya koymaktadır.

Uygulama şekli:

FUNGİDAS yaklaşık 1 saat süren, yavaş intravenöz (IV) infüzyonla uygulanmalıdır. FUNGİDAS IV bolus şeklinde uygulanmamalıdır.

İlaç klerens indükleyicilerini eş zamanlı alan hastalar

Rifampin alan erişkin hastalar günde 70 mg FUNGİDAS almalıdır. Nevirapin, efavirenz,

karbamazepin, deksametazon veya fenitoin alan hastalarda FUNGİDAS'ın günlük dozunun 70 mg'ye çıkarılması gerekebilir (bkz. 4.5).

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

Uygulama için hazırlama ve seyreltme

FUNGİDAS'ı kullanıma hazırlama

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

FUNGİDAS'ı infüzyon için hazırlama

1- Buzdolabından çıkardığımız FUNGİDAS flakonunu oda ısısına getirin.

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) ekleyin.

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

Tablo 1
FUNGİDAS'ı Hazırlama Bilgisi

FUNGİDAS flakon	Toplam İlaç Miktarı (dolum fazlası dahil)	Eklenmesi Gereken Hazırlama Solüsyonu Hacmi	Hazırlandıktan Sonraki Konsantrasyon
50 mg	54.6 mg	10.8 mL	5 mg/mL
70 mg	75.6 mg	10.8 mL	7 mg/mL

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon

3 aylıktan büyük pediyatrik hastalarda;

Solüsyonu hazırlamak için, 70 mg veya 50 mg flakon kullanarak yukarıda anlatılan hazırlama prosedürlerini uygulayın. Flakon içerisindeki hazırlanmış solüsyondan, hesaplanan yükleme dozuna veya hesaplanan idame dozuna eşit hacimde ilacı çekin; 70 mg flakondan hazırlanırsa konsantrasyon 7 mg/mL ve 50 mg flakondan hazırlanırsa konsantrasyon 5 mg/mL olmalıdır. Flakon seçimi pediyatrik hastaya uygulanacak ilacın toplam miligram dozunu esas almalıdır. Doğru dozajı sağlamak için, 50 mg'dan küçük pediyatrik dozlarda, mümkünse 50 mg'lık flakonların (konsantrasyon: 5 mg/mL) kullanılması önerilir. 70 mg flakon 50 mg'nin üzerindeki dozlara ihtiyaç duyan pediyatrik hastalara ayrılmalıdır.

Hastanın hesaplanan dozu ne olursa olsun, maksimum yükleme dozu ve günlük idame dozu 70 mg'ı aşmamalıdır.

Geriatrik popülasyon

Yaşlılarda doz ayarlaması önerilmez; ancak bazı yaşlı kişilerde artmış duyarlılık göz ardı edilmemelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Siklosporin ile eş zamanlı uygulama

FUNGİDAS'ın siklosporin ile birlikte kullanımı, potansiyel yararın potansiyel riskten fazla olduğu hastalarla sınırlanmalıdır. Bir klinik çalışmada 1. günden 10. güne kadar kaspofungin 70 mg ve aynı zamanda 10. günde 12 saat arayla siklosporinin 3 mg/kg'lık iki dozunu alan 4 sağlıklı erişkin gönüllüden 3'ünde 11. günde alanin transaminaz düzeyinde (ALT) üst normal sınırın (ÜNS) 2-3 katı artışlar görülmüştür. Aynı çalışmadaki başka bir erişkin gönüllü grubunda, 3 gün süreyle günde 35 mg kaspofungin ve 1. günde siklosporin (12 saat arayla 3 mg/kg'lık iki doz) alan 8 gönüllüden 2'sinde ALT'de küçük artışlar (ÜNS'nin biraz üzerinde) gözlenmiştir. Her iki grupta aspartat transaminaz (AST) artışları ALT artışlarıyla paralellik göstermiş fakat daha düşük düzeyde seyretmiştir (bkz 4.8. "Eş zamanlı tedavi").

Geriye dönük bir çalışmada, transplantasyon yapılmış 37 hasta dahil olmak üzere, bağışıklığı bozulmuş 40 hasta 1-290 gün arasında değişen sürelerle (medyan 17.5 gün) kaspofungin ve siklosporinin pazardaki dozlarıyla tedavi edilmişlerdir. 14 hastada (%35) üst normal sınırın 5 katından daha fazla veya başlangıca göre 3 kattan daha fazla transaminaz yükselmeleri eş zamanlı tedavi döneminde veya 14 günlük takip döneminde gözlenmiş; bunlardan 5'inin eş zamanlı tedaviye bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bir hastada eş zamanlı tedaviye bağlı olma olasılığı yüksek bilirübin artışı gözlenmiştir. Hiçbir hastada klinik hepatotoksisite bulguları veya ciddi hepatik olaylar gelişmedi. Dört hasta herhangi bir nedenle karaciğer enzimlerinde laboratuvar anormallikleri nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Bunlardan 2'sinin kaspofungin ve/veya siklosporin tedavisine ve aynı zamanda diğer muhtemel nedenlere bağlı olabileceği düşünülmüştür.

İleriye dönük invazif aspergilloz ve hızlı erişimli kullanım çalışmalarında 4 erişkin hasta 2-56 gün süreyle kaspofungin (50 mg/gün) ve siklosporin ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların hiçbirinde karaciğer enzimi yükselmeleri olmamıştır.

Bu verilerin sınırlı olduğu göz önüne alınarak, FUNGİDAS ile siklosporin sadece potansiyel yararın potansiyel riskten fazla olduğu hastalarda eş zamanlı kullanılmalıdır. Eş zamanlı tedavi döneminde karaciğer fonksiyon testleri anormalleşen hastalar izlenmeli ve devam edilen tedavinin risk/yarar oranı değerlendirilmelidir.

Hepatik etkiler

Karaciğer fonksiyon testlerinde laboratuvar anormallikleri kaspofungin ile tedavi edilen sağlıklı gönüllülerde ve hastalarda gözlenmiştir. Altta yatan ciddi hastalıkları olan ve kaspofungin ile birlikte birçok ilaç alan bazı hastalarda, klinik yönden anlamlı karaciğer fonksiyon bozukluğu, hepatit ve karaciğer yetmezliğinin izole olguları bildirilmiştir; bu olgularda kaspofungin ile nedensel bir ilişki belirlenmemiştir. FUNGİDAS tedavisi sırasında karaciğer fonksiyon testleri anormalleşen hastalar karaciğer fonksiyonunda kötüleşme bulguları yönünden izlenmeli ve devam edilecekse FUNGİDAS tedavisinin risk/yarar oranı değerlendirilmelidir.

FUNGİDAS dozu ve tedavi süresi

Günde 50 mg dozuna klinik yanıt vermeyen invazif aspergillozlu erişkin hastalarda 70 mg doz rejiminin etkinliği bilinmemektedir. Sınırlı güvenilirlik verileri dozun günde 70 mg'a çıkarılmasının iyi tolere edildiğini ortaya koymaktadır. *Candida* enfeksiyonları olan erişkin hastalarda 70 mg'ın üzerindeki dozların güvenilirlik ve etkinliği yeterli şekilde çalışılmamıştır. Bununla birlikte 15 sağlıklı erişkin gönüllüye 21 gün süreyle günde 100 mg doz uygulanan kaspofungin genel olarak iyi tolere edilmiştir. Erişkin ve pediyatrik hastalarda dört haftadan daha uzun tedavi sürelerinin güvenilirlik bilgisi sınırlıdır; ancak mevcut veriler kaspofungin'in daha uzun tedavi dönemlerinde iyi tolere edilmeye devam ettiğini göstermektedir (erişkinlerde 162 güne kadar ve pediyatrik hastalarda 87 güne kadar).

Yardımcı maddeler

Sukroz: Bu tıbbi ürün her dozunda 54 mg sukroz içmektedir. Uygulama yolu nedeniyle uyarı gerektirmemektedir.

Mannitol: Bu tıbbi ürün her dozunda 36 mg mannitol içermektedir. Dozu nedeniyle uyarı gerektirmemektedir.

Sodyum: Bu tıbbi ürün her dozunda (pH ayarlayıcı olarak) 23 mg (1 mmol) dan daha az sodyum ihtiva eder. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Klinik çalışmalarda kaspofungin diğer ilaçların CYP3A4 metabolizmasını etkilememiştir. Kaspofungin P-glikoproteininin bir sübstratı değildir ve sitokrom P450 enzimlerinin zayıf bir sübstratıdır.

Sağlıklı erişkin gönüllülerdeki klinik çalışmalar kaspofungin'in farmakokinetik parametrelerinin itrakonazol, amfoterisin B, mikofenolat, nelfinavir veya takrolimus ile değişmediğini göstermektedir. Kaspofungin itrakonazol, amfoterisin B veya mikofenolatın aktif metabolitinin farmakokinetik özelliklerini etkilemez.

Takrolimus: FUNGİDAS ve takrolimus alan hastalarda takrolimus kan konsantrasyonlarının standart takibi ve takrolimus dozajında uygun ayarlamalar tavsiye edilir.

Siklosporin: Erişkinlerde yürütülen iki klinik çalışmada, siklosporin (4 mg/kg'lık 1 doz ve 3 mg/kg'lık iki doz) kaspofungin EAA'sını yaklaşık %35 artırmıştır. Kaspofungin siklosporinin plazma düzeylerini yükseltmemiştir. Kaspofungin ve siklosporin birlikte uygulandığında karaciğer ALT ve AST düzeylerinde geçici artışlar görülmüştür (bkz. 4.4 ve 4.8 "Eş zamanlı tedavi").

Rifampin: Rifampin alan erişkin hastalar günde 70 mg FUNGİDAS almalıdır.

İlaç klerensinin diğer indükleyicileri:

Erişkinler: FUNGİDAS erişkin hastalara nevirapin, efavirenz, karbamazepin, deksametazon veya fenitoin gibi ilaç klerensini indükleyen ajanlar ile birlikte uygulanırken, FUNGİDAS'ın günde 70 mg dozunun kullanımı düşünülebilir.

Pediyatrik Hastalar: FUNGİDAS pediyatrik hastalara ilaç klerensinin indükleyicileriyle (rifampin, nevirapin, efavirenz, karbamazepin, deksametazon veya fenitoin) eş zamanlı olarak uygulanırken FUNGİDAS'ın günde 70 mg/m² dozu düşünülmelidir (bir günde alınan doz 70 mg aşılmamalıdır).

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

FUNGİDAS'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvan çalışmalarında kaspofungin fetal rezorpsiyonlarda artış, periimplantasyon kaybında artış gibi embriyofetal toksisite ve pek çok fetal bölgede eksik kemik gelişimine yol açmıştır. FUNGİDAS yalnızca potansiyel yarar fetusa yönelik potansiyel riskten fazlaysa gebelik döneminde kullanılmalıdır.

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 insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, kaspofunginin sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da kaspofungin tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve kaspofungin tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlarda intravenöz yolla uygulanan 5 mg/kg'a kadar kaspofungin dozları doğurganlık ve üreme performansını etkilememiştir. 5 mg/kg düzeyindeki maruz kalımlar 70 mg dozuyla tedavi edilen hastalardakiyle benzerdir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Erişkin hastalar

Klinik çalışmalarda 1440 erişkin hasta tekli veya çoklu dozlarda kaspofungin almıştır. 564 febril nötropeni hastası (ampirik tedavi çalışması), 125 invazif kandidiyazis hastası, 72 invazif aspergilloz hastası, 285 lokal *Candida* enfeksiyonu hastası ve Faz 1'e katılan 394 birey, çalışmalara katılmıştır. Ampirik tedavi çalışmasında hastalar malign vakalar için kemoterapi almışlar veya (39 allojenik transplantasyon dahil) hematopoetik kök hücre transplantasyonu geçirmişlerdir. Çalışmalara dahil olan, rapor edilmiş *Candida* enfeksiyonlu hastaların çoğu invazif *Candida* enfeksiyonu geçirmekte olup altta yatan ciddi hastalık sebepleri (örneğin: hematolojik veya diğer maligniteler, yakın zamanda büyük cerrahi operasyon geçirmiş olma, HIV) bulunmakta ve eş zamanlı pek çok ilaç kullanmaları gerekmektedir. Karşılaştırmalı olmayan *Aspergillus* çalışmasındaki hastalarda genellikle ciddi predispoze edici medikal durumlar (örneğin kemik iliği veya periferik kök hücre transplantasyonu, hematolojik maligniteler, solid tümör veya organ

transplantasyonu) mevcuttur ve bu hastaların bir arada pek çok ilaç kullanmaları gerekmektedir.

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

Kasporfungin ile tedavi edilen tüm hastalar arasında rapor edilen klinik ve laboratuvar anormallikleri (toplam 989) tipik olarak hafif ve nadiren ilacın kesilmesini gerektirir.

Aşağıdaki advers reaksiyonlar rapor edilmiştir:
(Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$))

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın: Anemi

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı

Kardiyak hastalıkları:

Yaygın: Taşikardi

Vasküler hastalıkları:

Yaygın: Flebit/tromboflebit, flushing

Solumun, göğüs ve mediastinal hastalıkları:

Yaygın: Nefes darlığı

Gastrointestinal hastalıkları:

Yaygın: Abdominal ağrı, bulantı, ishal, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Döküntü, kaşıntı, terleme

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Çok yaygın: Ateş

Yaygın: Ağrı, üşüme, infüzyonda kullanılan ven komplikasyonları

Araştırmalar:

Yaygın: Karaciğer değerlerinde yükselme (AST, ALT, alkalın fosfataz, direk ve total billurübin), serum kreatininde artış, hemoglobinde azalma, hematokritte azalma, kan potasyumunda azalma, hipomagnezemi, düşük albümin, akyuvarlarda azalma, eozinofillerde artma, trombosit sayısında azalma, nötrofillerde azalma, idrardaki alyuvar hücrelerinde artış, parsiyel tromboplastin zamanının artması, total serum proteininde azalma, idrar proteininde artma, protrombin zamanında artış, kan sodyumunda azalma, idrardaki akyuvar hücrelerinde artış ve düşük kalsiyum. Yüksek kalsiyum yaygın olmayan şekilde rapor edilmiştir ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Olası histamin aracılı semptomlar, döküntü, yüzde şişkinlik, kaşıntı, sıcaklık hissi ve bronkospazm rapor edilmiştir. Kaspofungin uygulaması sırasında anaflaksi rapor edilmiştir.

Ayrıca invazif aspergillozlu hastalarda pulmoner ödem, erişkin solunum zorluğu sendromu (ARDS) ve radyografide infiltrasyonlar rapor edilmiştir.

Pediyatrik hastalar

Klinik çalışmalarda 171 pediyatrik hasta tekli veya çoklu dozlarda kaspofungin almıştır. 104 febril nötropeni hastası, 56 invazif kandidiyazisli hasta, 1 özofageal kandidiyazisli hasta ve 10 invazif aspergilluslu hasta mevcuttur. Pediyatrik hastalarda kaspofungin'in genel güvenilirlik profili genellikle erişkin hastalar ile karşılaştırılabilir.

Aşağıdaki advers reaksiyonlar rapor edilmiştir:
(Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$))

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı

Kardiyak hastalıkları:

Yaygın: Taşikardi

Vasküler hastalıkları:

Yaygın: Flushing, hipotansiyon

Hepato-bilier hastalıkları:

Yaygın: Karaciğer enzimlerinde yükselme (AST, ALT)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:

Çok yaygın: Ateş

Yaygın: Üşüme, kateter bölgesinde ağrı

Araştırmalar:

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

Erişkin hastalarda olduğu gibi pediyatrik hastalarda da histamin aracılı semptomlar rapor edilmiştir.

Pazarlama sonrası deneyim:

Aşağıdaki pazarlama sonrası deneyimler rapor edilmiştir:

Hepato-bilier hastalıkları:

Yaygın: Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:

Şişkinlik ve periferik ödem

Araştırmalar:

Hiperkalsemi

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Erişkin klinik çalışmalarında en yüksek doz 6 sağlıklı gönüllüye tekli doz şeklinde uygulanan 210 mg'dır. Bu doz genellikle iyi tolere edilmiştir. Ayrıca 15 sağlıklı gönüllüye 21 gün süreyle günde bir kez 100 mg doz uygulanmış ve genel olarak iyi tolere edilmiştir. Kaspofungin diyalizle atılmaz. Sıçanlarda kaspofunginin minimum letal (öldürücü) dozu 50 mg/kg'dir; bu doz, vücut yüzey alanına göre karşılaştırmaya dayanarak önerilen günlük dozun 10 katına eşdeğerdir. Klinik çalışmalarda 1 pediyatrik hasta (16 yaşında) kaspofunginin 113 mg tekli dozunu (1. gün) ve ardından 7 gün boyunca günde 80 mg dozunu almıştır. Bu dozajlar genel olarak iyi tolere edilmiştir.

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

Farmakotedavi grubu: Sistemik kullanılan diğer antimikotikler
ATC kodu: J02AX04

Etki mekanizması

FUNGİDAS'ın etkin maddesi kaspofungin asetat duyarlı *Aspergillus* türlerinin ve *Candida* türlerinin hücre duvarının önemli bir bileşeni olan $\beta(1,3)$ -D-glukanın sentezini inhibe eder. $\beta(1,3)$ -D-glukan memeli hücrelerinde bulunmaz. *Kaspofungin Candida* türlerine karşı ve *Aspergillus fumigatus* hiflerinin aktif hücre büyümesi olan bölgelerinde aktivite göstermiştir.

In vitro aktivite

Kaspofungin hem in vitro hem de klinik enfeksiyonlarda aşağıdaki mikroorganizmaların çoğu suşuna karşı aktivite göstermiştir:

Aspergillus fumigatus

Aspergillus flavus

Aspergillus terreus

Candida albicans

Candida glabrata

Candida guilliermondii

Candida krusei

Candida parapsilosis

Candida tropicalis

In vivo aktivite

Kaspofungin bağışıklığı baskılanmış ve bağışıklığı kuvvetli farelere yaygın *C. albicans* enfeksiyonları geliştikten sonra 24 saate kadar parenteral yolla uygulandığında aktivite göstermiştir; bu çalışmada son noktalar enfeksiyonlu farelerde sağkalım artışı ve hedef organlarda *C. albicans* azaltımıdır. Bağışıklığı baskılanmış ve bağışıklığı kuvvetli kemirgenlere yaygın *Aspergillus fumigatus* enfeksiyonu veya pulmoner enfeksiyon geliştikten sonra 24 saate kadar parenteral yolla uygulanan kaspofungin daha uzun sağkalım göstermiş ancak mikolojik yükte azalma sağlamamıştır.

İlaç direnci

MIC değeri ≤ 2 mcg/mL olan kaspofungin (duyarlı), kaspofungin terapötik konsantrasyonlara ulaşırsa *Candida* suşunun inhibe olabileceğini gösterir; kaspofungine duyarlılığı azalmış suşların tedavi sonuçları hakkındaki bilgiler, duyarlı olanlar dışındaki kategorileri tanımlamak için yetersizdir. Üreme inhibisyonu için >2 mcg/mL kaspofungin konsantrasyonlarının gerektiği *Candida* suşlarına bağlı tedavi sırasında yeni enfeksiyonlar, faredeki bir *C. albicans* enfeksiyon modelinde ve *Candida* enfeksiyonları olan bazı hastalarda gelişmiştir. Bu suşların bazılarında FKS1 geninde mutasyonlar saptanmıştır. *Candida* ve *Aspergillus* türlerinin çeşitli klinik suşlarından kaynaklanan ilaç direnci insidansı bilinmemektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim

Kaspofungin asetat intravenöz yolla uygulandığından, Emilim söz konusu değildir.

Dağılım

Kaspofunginin plazma konsantrasyonları 1 saatlik tekli IV infüzyonlardan sonra polifazik tarzda azalır. İnfüzyondan hemen sonra kısa bir α -fazı ve ardından β -fazı (yarı-ömür: 9-11 saat) gerçekleşir; β -fazı profilin büyük kısmını karakterize eder ve dozdan sonraki 6-48 saatte belirgin bir log-lineer davranış sergiler. Bu dönemde plazma konsantrasyonu 10 kat azalır. γ -fazı (yarı-ömür: 40-50 saat) adı verilen, daha uzun yarı-ömürlü bir faz da görülür. Plazma klerensini etkileyen baskın mekanizma eliminasyon veya biyotransformasyondan çok dağılımdır. Kaspofungin albümine yüksek oranda bağlanır ($\sim 97\%$) ve kırmızı kan hücrelerine dağılımı minimal düzeydedir. Kütle dengesi sonuçları, uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık 92% 'sinin [3H] kaspofungin asetatın tekli 70 mg dozundan sonra 36-48 saatte dokulara dağıldığını göstermiştir. Uygulamadan sonraki ilk 30 saatte kaspofungin atılımı veya biyotransformasyonu çok azdır.

Biyotransformasyon

Kaspofungin hidroliz ve N-asetilasyonla yavaş metabolize edilir. Kaspofungin spontan kimyasal degradasyona uğrayarak açık halkalı bir peptid bileşiğe (L-747969) de dönüşür. Sonraki zaman noktalarında (dozdan ≥ 5 gün sonra), [3H] kaspofungin asetatın tekli dozu uygulandıktan sonra radyoizotopun plazmaya kovalent bağlanması düşük düzeydedir (≤ 7 pikomol/mg protein veya uygulanan dozun $\leq 1.3\%$); bu, kaspofunginin L-747969'a kimyasal degradasyonu sırasında oluşan iki reaktif ara moleküle bağlı olabilir. Diğer metabolizma yapısal aminoasitlere ve onların degradatlarına hidrolizi içerir (dihidroksihomotirozin ve N-asetil-dihidroksihomotirozin). Bu iki tirozin türevinin yalnızca idrarda saptanması bu türevlerin böbrekler tarafından hızlı klerensini akla getirir.

Eliminasyon

Radyoizotoplu, iki tekli doz farmakokinetik çalışması yürütülmüştür. Bir çalışmada plazma, idrar ve feçes örnekleri 27 gün ve ikinci çalışmada plazma örnekleri 6 ay boyunca toplanmıştır. Radyoaktivite ve kaspofunginin plazma konsantrasyonları dozdan sonra ilk 24-48 saatte benzer bulunmuş, daha sonra ise ilaç düzeyleri hızla azalmıştır. Plazmada kaspofungin konsantrasyonları dozdan 6-8 gün sonra, radyoizotop ise dozdan 22.3 hafta sonra ölçüm sınırının altına düşmüştür. [3H] kaspofungin asetatın tekli intravenöz uygulanmasından sonra, kaspofungin ve metabolitlerinin insanlardaki atılımı feçesle dozun %35'i ve idrarla dozun %41'i düzeyindedir. Kaspofunginin küçük bir miktarı (dozun ~%1.4'ü) idrarla değişmemiş ilaç olarak atılır. Ana ilacın renal klerensi düşüktür (~0.15 mL/dak) ve kaspofunginin total klerensi 12 mL/dak'dır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği

Tekli 70 mg dozlarının kullanıldığı bir klinik çalışmada, kaspofunginin farmakokinetik özellikleri hafif böbrek yetmezliği olan sağlıklı erişkin gönüllülerde (kreatinin klerensi 50-80 mL/dak) ve kontrol gönüllülerinde benzerdir. Orta derecede (kreatinin klerensi 31-49 mL/dak), ilerlemiş (kreatinin klerensi 5-30 mL/dak) ve son evre (kreatinin klerensi <10 mL/dak ve diyalize bağımlı) böbrek yetmezliğinde kaspofungin plazma konsantrasyonları tekli doz uygulandıktan sonra yükselmiştir (EAA için aralık: %30- %49). Ancak kaspofungin 50 mg'ın çoklu günlük dozlarını alan invazif aspergilloz, kandidemi veya diğer *Candida* enfeksiyonları (intra-abdominal abseler, peritonit veya plevra boşluğu enfeksiyonları) olan erişkin hastalarda hafiften, son evre böbrek fonksiyon bozukluğuna kadar böbrek hastalığında kaspofungin konsantrasyonları üzerinde anlamlı bir etki saptanmamıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekmez. Kaspofungin diyalizle atılmaz; bu nedenle hemodiyalizden sonra ek doz gerekmez.

Karaciğer yetmezliği

Hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru 5-6) olan erişkin hastalarda, tekli 70 mg dozundan sonra plazma kaspofungin konsantrasyonları sağlıklı kontrol deneklere göre yükselmiştir (yaklaşık %55 EAA artışı). 14 gün süren bir çoklu doz çalışmasında (1. günde 70 mg, ardından günde 50 mg), hafif karaciğer yetmezliği olan erişkin hastalarda plazma konsantrasyonları 7. ve 14. günlerde sağlıklı kontrol gönüllülerine göre orta düzeyde yükselmiştir (%19-%25 EAA artışı). Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlaması önerilmez. Orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru 7-9) olan ve kaspofungin'in tekli 70 mg dozunu alan erişkin hastalarda ortalama plazma kaspofungin konsantrasyonu kontrol gönüllülerine göre yükselmiştir (EAA'da %76 artış). Bu farmakokinetik verilere dayanarak, orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozaj azaltımı önerilir (bkz. 4.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru >9) olan erişkin hastalarda veya herhangi bir derecede karaciğer yetmezliği olan pediyatrik hastalarda klinik deneyim yoktur.

Cinsiyet

Tekli 70 mg dozu uygulandıktan sonra, sağlıklı erişkin erkeklerde ve kadınlarda plazma kaspofungin konsantrasyonları benzerdir. 13 gün boyunca 50 mg dozlarının uygulanmasından sonra, kadınlarda plazma kaspofungin konsantrasyonları erkeklere göre

biraz yükselmiştir (eğri altında kalan alanda [EAA] yaklaşık %22 artış). Cinsiyete bağlı dozaj ayarlaması gerekmez.

Yaşlılar

Kaspofunginin tekli 70 mg dozu uygulandıktan sonra, sağlıklı yaşlı erkek ve kadınlarda (65 yaş ve üzeri) kaspofunginin plazma konsantrasyonları sağlıklı genç erkeklere göre biraz daha yüksekti (EAA yaklaşık %28 daha yüksek). Ampirik tedavi uygulanan veya kandidemi ya da diğer *Candida* enfeksiyonları (intra-abdominal abseler, peritonit veya plevra boşluğu enfeksiyonları) olan hastalarda, genç hastalara göre yaşlı hastalarda yaşın orta düzeyde benzer bir etkisi görülmüştür. Yaşlılarda dozaj ayarlaması gerekmez.

Çocuklar

Üç pediyatrik farmakokinetik çalışması [ilk çalışma adolesanlar (12-17 yaş arası) ve çocuklarda (2-11 yaş arası), ardından daha küçük yaşta hastalarda (3-23 ay arası) bir çalışma ve en son, yenidoğanlarda ve bebeklerde bir çalışma (3 aydan küçük)] dahil olmak üzere kaspofungin 18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda yürütülen beş ileriye dönük çalışmada incelenmiştir. Pediyatrik ve erişkin hastalarda kaspofungin'in çoklu dozlarından sonraki farmakokinetik parametreler Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2
Pediyatrik (3 ay-17 yaş arası) ve erişkin hastalarda kaspofungin'in çoklu dozlarından sonraki farmakokinetik parametreler

Popülasyon	Farmakokinetik Parametreler (Ortalama ± Standart Sapma)						
	N	Günlük Doz	EAA 0-24saat (mcg·sa/mL)	C 1saat (mcg/mL)	C 24saat (mcg/mL)	t 1/2 (saat)*	CI (mL/dak)
Pediyatrik hastalar							
Adolesanlar, 12-17 yaş arası	8	50 mg/m ²	124.9 ± 50.4	14.0±6.9	2.4 ± 1.0	11.2± 1.7	12.6±5.5
Çocuklar, 2-11 yaş arası	9	50 mg/m ²	120.0 ± 33.4	16.1 ± 4.2	1.7 ± 0.8	8.2 ± 2.1	6.4 ± 2.6
Küçük Çocuklar, 3-23 ay arası	8	50 mg/m ²	131.2 ± 17.7	17.6 ± 3.9	1.7± 0.7	8.8 ± 2.1	3.2 ±0.4
Erişkin Hastalar							
Özofageal kandidiyazisli erişkinler	6†	50 mg	87.3 ± 30.0	8.7 ±2.1	1.7 ±0.7	13.0 ±1.9	10.6±3.8
Ampirik tedavi alan erişkinler	119‡	50 mg§	--	8.0±3.4	1.6 ±0.7	--	--

* Harmonik Ortalama ± jackknife standart sapma

† C1saat ve EAA0-24saat için N=5; C24saat için N=6

‡ C24saat için N=117; C1saat için N=119

§ 1. günde ilk 70 mg yükleme dozunun ardından

İrk

Hasta farmakokinetik verilerinin regresyon analizleri, Asyalılarda, siyahlarda ve İspanyol kökenlilerde kaspofunginin farmakokinetik özellikleri yönünden klinik olarak anlamlı farkları göstermemiştir. İrka bağlı dozaj ayarlaması gerekmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri :

70 mg dozuyla tedavi edilen hastalarda gözlenenin yaklaşık 4-6 katı maruz kalımlara yol açan dozlarla maymunlarda yapılan 5 haftalık bir çalışmada, bazı hayvanların karaciğerlerinde mikroskopik olarak yaygın küçük subkapsüler nekroz odakları gözlenmiştir (5 mg/kg alan 8 maymundan 2'si ve 8 mg/kg alan 8 maymundan 4'ü); ancak bu histopatolojik bulgu benzer dozların kullanıldığı 27 haftalık başka bir çalışmada gözlenmemiştir.

Günde 50 mg/m² idame dozunu alan pediyatrik hastalarda gözlenenin yaklaşık 3 katı maruz kalımlara yol açan dozlarla bebek maymunlarda yapılan 5 haftalık bir çalışmada tedaviyle ilişkili bulgular gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz
Mannitol
Süksinik asit
Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Flakonlar

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

Hazırlanmış konsantre ilaç

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

Seyreltilmiş ilaç

IV torba veya şişedeki son hasta infüzyon solüsyonu %0,9'luk, % 0,225'lik ve % 0,45'lik NaCl çözeltisi ile sulandırıldığında \leq 25°C'de 24 – 48 saat süreyle saklanabilir.

Enjeksiyonluk su, enjeksiyonluk bakteriyostatik su (%0,9 benzil alkol içeren) ile sulandırıldığında \leq 25°C'de 1 saat süreyle saklanabilir.

Ambalajın niteliđi ve içeriđi

FUNGİDAS 70 mg, gri liyofilize tıpa ve flipoff lu alüminyum kapaklı 10 ml'lik Tip I cam flakon içerisinde beyaz-beyazımsı renkte toz/kompakt tozdur.

Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

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 SAHİBİ

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.
Bağlarbaşı , Gazi cad. No: 40
Üsküdar / İstanbul
Tel. : 0216 492 57 08 Fax : 0216 334 78 88

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

245/39

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.10.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ