

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Caspofungin Mylan 70 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 70 mg kasprofungiinia (asetaattina).  
Kun 10,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä on lisätty, 1 ml konsentraattia sisältää 7,2 mg kasprofungiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.  
Valmiste on ennen käyttöön saattamista valkoista tai luonnonvalkoista tiivistä jauhetta.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

- Invasiivisen kandidiaasin hoito aikuis- tai lapsipotilailla.
- Invasiivisen aspergilloosin hoito aikuis- tai lapsipotilailla silloin, kun amfoterisiini B:llä, amfoterisiini B:n lipidimuodoilla ja/tai itrakonatsolilla ei saada hoitovastetta tai kun potilas ei siedä näitä lääkkeitä. Hoitovasteen puuttumisen määritelmänä on infektion eteneminen tai se, ettei paranemista ole nähtävissä, kun aiemman tehokkaan sienilääkehoidon hoitoannoksia on annettu vähintään seitsemän päivän ajan.
- Oletettujen sieni-infektioiden (kuten *Candida* tai *Aspergillus*) empirinen hoito kuumeisilla aikuis- tai lapsipotilailla, joilla on neutropenia.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Kasprofungiinihoidon saa aloittaa vain lääkäri, joka on perehtynyt vakavien sieni-infektioiden hoitoon.

#### Annostus

##### *Aikuispotilaat*

Hoito aloitetaan ensimmäisenä päivänä yhdellä 70 mg:n kyllästysannoksella. Seuraavina päivinä annos on 50 mg/vrk. Yli 80 kg painaville potilaille suositellaan 70 mg:n kyllästysannoksen jälkeen 70 mg kasprofungiinia vuorokaudessa (ks. kohta 5.2). Annostuksen säätäminen ei ole tarpeen sukupuolen eikä rodun perusteella (ks. kohta 5.2).

##### *Pediatriiset potilaat (12 kuukauden – 17 vuoden ikäiset)*

Annostus lapsipotilaille (ikä 12 kuukautta – 17 vuotta) perustuu kehon pinta-alaan (ks. ohjeet kohdasta Käyttö lapsipotilaiden hoidossa, Mostellerin kaava). Kaikissa käyttöaiheissa hoito aloitetaan ensimmäisenä päivänä yhdellä 70 mg/m<sup>2</sup> kyllästysannoksella (todellinen annos ei saa olla yli 70 mg). Seuraavina päivinä annos on 50 mg/m<sup>2</sup> (todellinen annos ei saa olla yli 70 mg/vrk). Jos annos 50 mg/m<sup>2</sup>/vrk on hyvin siedetty mutta kliininen vaste ei ole riittävä, vuorokausiannos voidaan nostaa tasolle 70 mg/m<sup>2</sup> (todellinen vuorokausiannos ei saa olla yli 70 mg).

Kasprofungiinin turvallisuudesta ja tehosta ei ole tehty riittävästi kliinisiä tutkimuksia vastasyntyneiden ja alle 12 kuukauden ikäisten lasten hoidossa. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa tähän ikäryhmään kuuluvia potilaita. Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että vastasyntyneille ja imeväisille

(alle 3 kuukauden ikäisille) voidaan harkita kaspofungiiniannosta 25 mg/m<sup>2</sup>/vrk ja pikkulapsille (3–11 kuukauden ikäisille) annosta 50 mg/m<sup>2</sup>/vrk (ks. kohta 5.2).

#### Hoidon kesto

Empiirisen hoidon keston on perustuttava potilaan kliiniseen vasteeseen. Hoitoa on jatkettava jopa 72 tuntia neutropenian korjaantumisen jälkeen (ANC ≥ 500). Potilaita, joilla todetaan sieni-infektio, on hoidettava vähintään 14 vuorokautta ja hoitoa on jatkettava vähintään seitsemän vuorokautta sen jälkeen, kun sekä neutropenia että kliiniset oireet ovat korjautuneet.

Invasiivisen kandidiaasin hoidon keston tulee perustua potilaan kliiniseen ja mikrobiologiseen vasteeseen. Kun invasiivisen kandidiaasin löydökset ja oireet ovat hävinneet ja sieniviljelyt ovat negatiivisia, siirtymistä suun kautta annettavaan sienilääkehoitoon voidaan harkita. Sienilääkehoitoa on yleensä jatkettava vähintään 14 päivää viimeisen positiivisen viljelyn jälkeen.

Invasiivisen aspergilloosin hoidon kesto on tapauskohtainen ja määräytyy potilaan perustaudin vaikeuden, immunosuppression korjaantumisen ja hoidon kliinisen vasteen mukaan. Yleensä hoitoa on jatkettava vähintään seitsemän päivää oireiden hävittyä.

Tiedot yli neljän viikon hoitajaksojen turvallisuudesta ovat vähäiset. Saatavilla olevat tiedot viittaavat kuitenkin siihen, että kaspofungiini on hyvin siedetty myös pidempikestoisessa hoidossa (jopa 162 vuorokautta aikuispotilailla ja 87 vuorokautta lapsipotilailla).

#### **Erityisryhmät**

##### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäillä potilailla (vähintään 65-vuotiailla) pitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC-arvo) on suurentunut noin 30 %. Annoksen säätäminen ei kuitenkaan ole tarpeen. Yli 65-vuotiaiden hoidosta on rajoitetusti hoitokokemusta (ks. kohta 5.2).

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoiminnan takia (ks. kohta 5.2).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Aikuispotilaiden annoksen säätäminen ei ole tarpeen lievässä maksan vajaatoiminnassa (Child-Pugh-pistemäärä 5–6). Aikuispotilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistemäärä 7–9), kaspofungiiniannokseksi suositellaan farmakokineettisten tietojen perusteella 35 mg/vrk. Hoito tulee aloittaa 70 mg:n kyllästysannoksella ensimmäisenä päivänä. Kliinisiä kokemuksia ei ole valmisteen antamisesta aikuispotilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistemäärä yli 9), eikä minkään asteista maksan vajaatoimintaa sairastaville lapsipotilaille (ks. kohta 4.4).

#### Yhteiskäyttö metaboliaentsyymien induktoreiden kanssa

Suppeiden tutkimustietojen perusteella 70 mg:n kyllästysannoksen jälkeen tulee harkita kaspofungiinin vuorokausiannoksen nostamista 70 mg:aan, jos kaspofungiinia annetaan aikuispotilaille samanaikaisesti tiettyjen metaboliaentsyymien induktoreiden kanssa (ks. kohta 4.5). Jos kaspofungiinia annetaan (12 kuukauden – 17 vuoden ikäisille) lapsipotilaille näiden samojen metaboliaentsyymien induktoreiden kanssa (ks. kohta 4.5), tulisi harkita kaspofungiiniannosta 70 mg/m<sup>2</sup>/vrk (todellinen vuorokausiannos ei saa olla yli 70 mg).

#### Antotapa

Käyttökuntoon saatettu ja laimennettu liuos annetaan laskimoon hitaana infuusiona, noin yhden tunnin aikana. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas, ja se on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta.

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon.

Valmiste on saatavana sekä 70 mg:n että 50 mg:n injektiopulloissa.

Kaspofungiini annetaan yhtenä infuusiona kerran vuorokaudessa.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Anafylaksiaa on raportoitu kaspofungiinin antamisen aikana. Jos tätä ilmenee, kaspofungiinin anto on lopetettava ja annettava asianmukaista hoitoa. Mahdollisesti histamiinivälitteisiä haittavaikutuksia, mukaan lukien ihottumaa, kasvojen turvotusta, angioedeemaa, kutinaa, kuumotuksen tunnetta tai keuhkoputkien supistumista, on raportoitu ja ne voivat vaatia kaspofungiinihoidon lopettamisen ja/tai tarkoituksenmukaisen hoidon aloittamisen.

Suppeat tiedot viittaavat siihen, että kaspofungiini ei tehoa harvinaisempiin ei-*Candida* sieniin ja ei-*Aspergillus* homeisiin. Kaspofungiinin tehoa näihin sienipatogeeneihin ei ole vahvistettu.

Kaspofungiinin käyttöä samanaikaisesti siklosporiinin kanssa on arvioitu terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla ja aikuispotilailla. Joillakin terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla, joille annettiin kaksi 3 mg/kg annosta siklosporiinia yhdessä kaspofungiinin kanssa, ALAT- ja ASAT-arvot kohosivat ohimenevästi enintään kolminkertaisiksi normaaliarvojen ylärajaan verrattuina ja korjaantuivat, kun hoito lopetettiin. Retrospektiivisessä tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin markkinoilla olevaa kaspofungiinia ja siklosporiinia 1–290 vuorokauden ajan (keskimäärin 17,5 vuorokautta) saanutta 40 potilasta, vakavia maksahaittoja ei havaittu. Tiedot viittaavat siihen, että kaspofungiinia voidaan antaa siklosporiinia saavalle potilaalle, kun hoidon mahdollinen hyöty on suurempi kuin mahdolliset haitat. Maksasyntymien tarkkaa seuranta tulee harkita tapauksissa, joissa potilas saa samanaikaisesti kaspofungiinia ja siklosporiinia.

AUC-arvo suurenee aikuispotilailla lievässä maksan vajaatoiminnassa noin 20 % ja keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa noin 75 %. Keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa suositellaan aikuispotilaiden vuorokausiannoksen pienentämistä 35 mg:aan. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien aikuispotilaiden tai minkään asteista maksan vajaatoimintaa sairastavien lapsipotilaiden hoidosta ei ole kliinisiä kokemuksia. Lääkealtistuksen oletetaan kuitenkin olevan suurempi kuin keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa, joten varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa kaspofungiinia tällaisille potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Kaspofungiinia saaneilla terveillä tutkimushenkilöillä ja aikuis- ja lapsipotilailla on todettu poikkeamia maksan toimintakokeessa. Joillakin potilailla, joilla oli jokin vakava lääketieteellinen perussairaus ja jotka saivat kaspofungiinin lisäksi useita muita lääkkeitä samanaikaisesti, on ilmennyt kliinisesti merkittäviä maksan toimintahäiriöitä, maksatulehdusta sekä maksan vajaatoimintaa. Syy-yhteyttä kaspofungiiniin ei ole kuitenkaan osoitettu. Kun maksan toimintakokeessa ilmenee poikkeamia kaspofungiinihoidon aikana, on potilasta seurattava maksan toiminnan heikkenemisen varalta ja arvioitava uudelleen kaspofungiinihoidon jatkamisen hyöty-haittasuhde.

Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) on raportoitu kaspofungiinin markkinoille tulon jälkeen. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on ollut aiemmin allergisia ihoreaktioita (ks. kohta 4.8).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioipullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

*In vitro* -tutkimusten mukaan kaspofungiini ei inhiboi mitään sytokromi-P450 -järjestelmän entsyymiä. Kliinisissä tutkimuksissa kaspofungiini ei indusoinut muiden aineiden sytokromi P3A4 -välitteistä metaboliaa. Kaspofungiini ei ole P-glykoproteiinin substraatti, ja se on heikko sytokromi P450-

entsyymien substraatti. Kaspofungiinilla on kuitenkin osoitettu olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa farmakologisissa ja kliinisissä tutkimuksissa (ks. seuraavassa esitetyt tiedot).

Kahdessa terveillä aikuisilla koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa siklosporiini A (annostus 4 mg/kg x 1 tai 3 mg/kg x 2 kahdentoista tunnin välein) suurensi kaspofungiinin AUC-arvoa noin 35 %. AUC-arvojen suureneminen johtuu todennäköisesti kaspofungiinin vähentyneestä kulkeutumisesta maksaan. Kaspofungiini ei lisännyt siklosporiinin pitoisuutta plasmassa. Maksan ALAT- ja ASAT-arvot kohosivat ohimenevästi enintään kolminkertaisiksi normaalin ylärajaan verrattuna, kun kaspofungiinia annettiin samanaikaisesti siklosporiinin kanssa, ja arvot laskivat, kun lääkevalmisteiden käyttö lopetettiin. Retrospektiivisessä tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin markkinoilla olevaa kaspofungiinia ja siklosporiinia 1–290 vuorokauden ajan (keskimäärin 17,5 vuorokautta) saanutta 40 potilasta, vakavia maksahaittoja ei havaittu (ks. kohta 4.4). Maksientsyymien tarkkaa seuranta tulee harkita tapauksissa, joissa potilas saa samanaikaisesti näitä lääkevalmisteita.

Kaspofungiini pienensi takrolimuusin minimipitoisuuksia terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla 26 %. Näitä lääkkeitä samanaikaisesti saavilla potilailla on ehdottomasti rutiininomaisesti seurattava takrolimuusipitoisuutta veressä ja tarpeen mukaan säädettävä takrolimuusin annosta.

Terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla tehdyt kliiniset tutkimukset osoittavat, että itrakonatsoli, amfoterisiini B, mykofenolaatti, nelfinaviiri tai takrolimuusi eivät muuta kliinisesti merkittävässä määrin kaspofungiinin farmakokinetiikkaa. Kaspofungiini ei vaikuttanut amfoterisiini B:n, itrakonatsolin, rifampisiinin eikä mykofenolaattimofetiilin farmakokinetiikkaan. Vaikka turvallisuustietoja on rajallisesti, vaikuttaa siltä, että erityiset varotoimet eivät ole tarpeen, kun kaspofungiinin kanssa käytetään samanaikaisesti amfoterisiini B:tä, itrakonatsolia, nelfinaviiria tai mykofenolaattimofetiilia.

Kun rifampisiinin ja kaspofungiinin antaminen terveille aikuisille aloitettiin samanaikaisesti, rifampisiinin lisäsi kaspofungiinin AUC-arvoa 60 % ja vuorokauden alinta pitoisuutta 170 % ensimmäisenä vuorokautena. Annostelua jatkettaessa vuorokauden alin kaspofungiinipitoisuus väheni asteittain. Kahden viikon annostelun jälkeen rifampisiinilla oli enää vähäinen vaikutus kaspofungiinin AUC-arvoon, kun taas vuorokauden alimmat kaspofungiinipitoisuudet olivat 30 % alemmat kuin pelkkää kaspofungiinia saaneilla aikuisilla koehenkilöillä. Tällainen interaktio saattaa johtua kuljetusproteiinien inhiboitumisesta alkuvaiheessa ja niiden myöhemmästä indusoitumisesta. Samankaltainen vaikutus on oletettavissa myös muilla lääkevalmisteilla, jotka indusoivat metaboliaentsyymeitä. Suppeat populaatiofarmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että kaspofungiinin samanaikainen käyttö induktorien efavirensin, nevirapiinin, rifampisiinin, deksametasonin, fenytoiinin tai karbamatsepiinin kanssa saattaa pienentää kaspofungiinin AUC-arvoa. Kun kaspofungiinia annetaan samanaikaisesti metaboliaentsyymien induktoreiden kanssa, valmisteen vuorokausiannoksen lisäämistä 70 mg:aan 70 mg:n kyllästysannoksen jälkeen tulee harkita aikuispotilaiden hoidossa (ks. kohta 4.2).

Kaikissa edellä kuvatuissa aikuispotilailla tehdyissä yhteisvaikutustutkimuksissa kaspofungiinia annettiin 50 tai 70 mg/vrk. Suuremmilla kaspofungiiniannoksilla ei ole tehty varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkkeiden kanssa.

Lapsipotilaiden farmakokineettisten tietojen regressioanalyysit viittaavat siihen, että samanaikaisesti kaspofungiinin kanssa annettu deksametasoni voi pienentää vuorokauden alinta kaspofungiinipitoisuutta kliinisesti merkittävästi. Tämä havainto saattaa olla osoitus siitä, että induktorit aiheuttavat lapsipotilaille samanlaisen pitoisuuden pienenemisen kuin aikuispotilaille. Jos kaspofungiinia annetaan lapsipotilaille (12 kuukauden – 17 vuoden ikäisille) yhdessä puhdistuman induktoreiden, kuten rifampisiinin, efavirensin, nevirapiinin, fenytoiinin, deksametasonin tai karbamatsepiinin kanssa, tulisi harkita kaspofungiiniannosta  $70 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$  (todellinen vuorokausiannos ei saa olla yli 70 mg).

#### **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja kaspofungiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Kaspofungiinia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Eläinkokeissa on havaittu sikiön kehitystoksisuutta (ks. kohta 5.3). Eläintutkimuksissa kaspofungiinin on osoitettu läpäisevän istukan.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö kaspofungiini ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet kaspofungiinin erittyvän rintamaitoon. Kaspofungiinihoitoa saavat naiset eivät saa imettää.

### Hedelmällisyys

Uros- ja naarasrotilla tehdyissä tutkimuksissa kaspofungiinilla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Kaspofungiinista ei ole olemassa kliinistä tutkimustietoa, jonka perusteella voitaisiin arvioida sen vaikutusta hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Yliherkkyysoireita (anafylaksiaa ja mahdollisesti histamiinivälitteisiä haittavaikutuksia) on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Potilailla, joilla oli invasiivinen aspergilloosi, todettiin myös keuhkoedeemaa, aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymää (ARDS) ja keuhkovarjostumia.

### Aikuispotilaat

Kliinisissä tutkimuksissa 1 865 aikuista sai kerta-annoksen tai toistuvia annoksia kaspofungiinia: 564 potilasta, joilla oli kuumeinen neutropenia (empiirisen hoidon tutkimus), 382 potilasta, joilla oli invasiivinen kandidiaasi, 228 potilasta, joilla oli invasiivinen aspergilloosi, 297 potilasta, joilla oli paikallisia *Candida*-infektioita ja 394 henkilöä, jotka osallistuivat vaiheen I tutkimuksiin. Empiirisen hoidon tutkimukseen osallistuneet potilaat olivat saaneet solunsalpaajia syöpäsairauden hoitoon tai heille oli tehty hematopoeettisten kantasolujen siirto (mukaan lukien 39 allogeenista siirtoa). Tutkimuksissa, joihin osallistuneilla potilailla oli diagnosoituja *Candida*-infektioita, suurimmalla osalla niistä potilaista, joilla oli invasiivinen *Candida*-infektio, oli vakava perussairaus (esim. hematologinen tai muu maligniteetti, hiljattain tehty suuri leikkaus, HIV), joka vaati useiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä. Ei-vertailevaan *Aspergillus*-tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli usein vakavia altistavia sairauksia (esim. luuydinsiirre tai perifeerinen kantasolusiirre, hematologinen maligniteetti, kiinteä kasvain tai elinsiirre), jotka vaativat useiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä.

Laskimotulehdus oli yleisesti ilmoitettu paikallinen pistoskohdan haittavaikutus kaikissa potilasryhmissä.

Muita paikallisia reaktioita olivat punoitus, kipu/aristus, kutina, vuoto ja kirvely.

Kaikkien kaspofungiinia saaneiden aikuisten (yhteensä 1 780 aikuista) keskuudessa todetut kliiniset ja laboratoriotutkimuksissa ilmenneet poikkeavuudet olivat tyypillisesti lieviä ja johtivat harvoin hoidon keskeyttämiseen.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu kliinisten tutkimusten aikana ja/tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen:

### ***Haittavaikutustaulukko***

Elinjärjestelmä	Yleinen ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,	Tuntematon (koska
-----------------	-------------------------------------	---------------------------------------	-------------------

		< 1/100)	saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos	hemoglobiiniarvojen lasku, hematokriittiarvojen lasku, vähentynyt leukosyyttien määrä	anemia, trombosytopenia, hyytymishäiriö, leukopenia, lisääntynyt eosinofiilien määrä, vähentynyt trombosyyttien määrä, lisääntynyt trombosyyttien määrä, vähentynyt lymfosyyttien määrä, lisääntynyt leukosyyttien määrä, vähentynyt neutrofiilien määrä	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	hypokalemia	nesteylimäärä, hypomagnesemia, ruokahaluttomuus, elektrolyyttihäiriö, hyperglykemia, hypokalsemia, metabolinen asidoosi	
Psyykkiset häiriöt		ahdistuneisuus, ajan ja paikan tajun hämärtyminen, unettomuus	
Hermosto	päänsärky	huimaus, makuhäiriö, tuntoharhat, uneliaisuus, vapina, heikentynyt tuntoaisti	
Silmät		silmänvalkuaisten keltaisuus, näön hämärtyminen, silmäluomien turvotus, lisääntynyt kyynelvuoto	
Sydän		sydämentykytys, takykardia, rytmihäiriöt, eteisvärinä, sydämen vajaatoiminta	
Verisuonisto	flebiitti	tromboflebiitti, punoitus, kuumat aallot, verenpaineen nousu, verenpaineen lasku	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hengenahdistus	nenän tukkoisuus, nielun ja kurkunpään kipu, takypnea, keuhkoputkien supistuminen, yskä, yöllinen hengenahdistuskohtaus, hypoksia, rahinat, hengityksen vinkuminen	
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi, ripuli, oksentelu	vatsakipu, ylävatsakipu, suun kuivuminen, ruoansulatushäiriöt, mahavaivat, vatsan pingotus, askites, ummetus, nielenemisvaikeudet, ilmavaivat	
Maksa ja sappi	kohonneet maksa-arvot (alaniiniaminotransferaasi, aspartaattiaminotransferaasi, veren alkalinen fosfataasi, konjugoitunut bilirubiini, veren bilirubiini)	kolestaasi, hepatomegalia, hyperbilirubinemia, keltaisuus, maksan toimintahäiriö, maksatoksisuus, maksasairaus, kohonnut gammaglutamyyli-transferaasi-arvo	
Iho ja ihonalainen kudosis	ihottuma, kutina, punoitus, runsas hikoilu	erythema multiforme, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, nokkosihottuma, allerginen ihottuma, yleistynyt kutina, punoittava ihottuma, yleistynyt ihottuma, morbilliforminen ihottuma, iholesio	toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä (ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelkipu	selkäkipu, raajakipu, luukipu, lihasheikkous, lihaskipu	
Munuaiset ja virtsatiet		munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta	
Yleisoireet ja	kuume, vilunväristykset,	kipu, katetrialueen kipu, väsymys,	

antopaikassa todettavat haitat	infuusiokohdan kutina	kylmän tunne, kuuman tunne, infuusiokohdan punoitus, infuusiokohdan kovettuma, infuusiokohdan kipu, infuusiokohdan turvotus, pistoskohdan laskimotulehdus, perifeerinen edeema, aristus, epämiellyttävä tunne rintakehässä, rintakipu, kasvojen turvotus, ruumiinlämmön muuttumisen tunne, kovettuma, infuusiokohdan ekstravasaatio, infuusiokohdan ärsytys, infuusiokohdan laskimotulehdus, infuusiokohdan ihottuma, infuusiokohdan nokkosihottuma, pistoskohdan punoitus, pistoskohdan edeema, pistoskohdan kipu, pistoskohdan turvotus, yleinen huonovointisuus, turvotus	
Tutkimukset	pienentynyt veren kaliumpitoisuus, pienentynyt veren albumiinipitoisuus	suurentunut veren kreatiinipitoisuus, punasoluja virtsassa, pienentynyt kokonaisproteiinimäärä, proteiinia virtsassa, pidentynyt protrombiiniaika, lyhentynyt protrombiiniaika, pienentynyt veren natriumpitoisuus, suurentunut veren natriumpitoisuus, pienentynyt veren kalsiumpitoisuus, suurentunut veren kalsiumpitoisuus, pienentynyt veren kloridipitoisuus, suurentunut veren glukoosipitoisuus, pienentynyt veren magnesiumipitoisuus, pienentynyt veren fosforipitoisuus, suurentunut veren fosforipitoisuus, suurentunut veren ureapitoisuus, pidentynyt APTT-aika, pienentynyt veren bikarbonaattipitoisuus, suurentunut veren kloridipitoisuus, suurentunut veren kaliumpitoisuus, kohonnut verenpaine, pienentynyt veren virtsahappoarvo, verta virtsassa, poikkeavat hengitysäänet, pienentynyt hiilidioksidiarvo, suurentunut immunosuppressiivisen lääkkeen pitoisuus, suurentunut INR-arvo, lieriöitä virtsassa, valkosoluja virtsassa ja kohonnut virtsan pH-arvo	

Kaspofungiinia on tutkittu myös 150 mg:n vuorokausiannoksina (enintään 51 vuorokauden ajan) 100 aikuispotilaan hoidossa (ks. kohta 5.1). Tutkimuksessa verrattiin kaspofungiiniannosta 50 mg/vrk (1. päivänä annetun 70 mg:n kyllästysannoksen jälkeen) annokseen 150 mg/vrk invasiivisen kandidiaasin hoidossa. Tässä potilasryhmässä kaspofungiinin turvallisuus oli tätä suurempaa annosta saaneilla potilailla yleisesti samanlainen kuin 50 mg:n vuorokausiannoksia saaneilla potilailla. Vakavia lääkkeestä johtuneita haittavaikutuksia tai kaspofungiinihoidon keskeyttämiseen johtaneita



lääkkeestä johtuneita haittavaikutuksia esiintyi molemmissa hoitoryhmissä yhtä suurella osalla potilaista.

#### Pediatriset potilaat

171 lapsipotilaalle tehdystä viidestä kliinisestä tutkimuksesta saadut tiedot viittaavat siihen, että kliinisten haittavaikutusten esiintymistiheys (26,3 %; 95 %:n luottamusväli (CI) -19,9; 33,6) ei ollut suurempi kuin kaspofungiinihoitoa saaneilla aikuisilla (43,1 %; 95 %:n luottamusväli (CI) -40,0; 46,2). Lapsipotilailla haittavaikutusprofiili on kuitenkin todennäköisesti erilainen kuin aikuispotilailla. Yleisimmät lääkkeestä johtuvat kliiniset haittavaikutukset, joita raportoitiin kaspofungiinihoitoa saaneilla lapsipotilailla, olivat pyreksia (11,7 %), ihottuma (4,7 %) ja päänsärky (2,9 %).

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu.

#### ***Haittavaikutustaulukko***

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )	Yleinen ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
Veri ja imukudos		suurentunut eosinofiilimäärä
Hermosto		päänsärky
Sydän		takykardia
Verisuonisto		punoitus, verenpaineen lasku
Maksa ja sappi		kohonneet maksaentsyymiarvot (ASAT, ALAT)
Iho ja ihonalainen kudokse		ihottuma, kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume	vilunväristykset, kipu infuusiokohdassa
Tutkimukset		pienentynyt veren kaliumpitoisuus, hypomagnesemia, suurentunut veren glukoosipitoisuus, pienentynyt veren fosforipitoisuus ja suurentunut veren fosforipitoisuus

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: <http://www.fimea.fi>

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Kaspofungiiniin tahatonta annostusta aina annokseen 400 mg/vrk asti on raportoitu. Nämä tapaukset eivät johtaneet kliinisesti merkittäviin haittavaikutuksiin. Kaspofungiini ei poistu verestä dialyysissä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset sienilääkkeet, ATC-koodi: J02AX04

### Vaikutusmekanismi

Kaspofungiiniasetaatti on puolisynteettinen lipopeptidiyhdiste (ekinokandiini), joka on syntetisoitu *Glarea lozoyensis* -sienen fermentaatiotuotteesta. Kaspofungiiniasetaatti estää beeta-1,3-D-glukaanin synteesiä. Beeta-1,3-D-glukaani on monien rihmasienten ja hiivojen soluseinämän välttämätön aineosa. Beeta-1,3-D-glukaanin ei esiinny nisäkkäiden soluissa.

Kaspofungiinilla on osoitettu olevan fungisidinen vaikutus *Candida*-sieniin. *In vitro*- ja *in vivo* -tutkimukset osoittavat, että *Aspergillus*-altistuminen kaspofungiinille hajottaa ja tuhoaa sienirihmojen kärkiosat ja haarautumiskohdat eli solun kasvu- ja jakautumiskohdat.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Kaspofungiini tehoaa *in vitro* *Aspergillus*-lajeihin (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52] ja *Aspergillus candidus* [N = 3]). Kaspofungiini tehoaa *in vitro* myös *Candida*-lajeihin (*Candida albicans* [N = 1032], *Candida dubliniensis* [N = 100], *Candida glabrata* [N = 151], *Candida guilliermondii* [N = 67], *Candida kefyr* [N = 62], *Candida krusei* [N = 147], *Candida lipolytica* [N = 20], *Candida lusitanae* [N = 80], *Candida parapsilosis* [N = 215], *Candida rugosa* [N = 1] ja *Candida tropicalis* [N = 258]), mukaan lukien moniresistentit siirtomutaatioisolaatit ja ne, joilla on hankinnainen tai sisäsyntyinen resistenssi flukonatsolia, amfoterisiini B:tä ja 5-flusytosiinia vastaan. Herkkyysmääritys tehtiin CLSI:n (Clinical and Laboratory Standards Institute, aikaisemmin National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS]) modifioidulla M38-A2-menetelmällä (*Aspergillus*-lajit) ja modifioidulla M27-A3-menetelmällä (*Candida*-lajit).

EUCAST on standardoinut hiivasienten herkkyysmääritysmenetelmiä. Kaspofungiinille ei ole vielä määritetty EUCAST-raja-arvoja, koska kaspofungiinin MIC-arvoissa on ollut huomattavia vaihteluita eri laboratorioiden välillä. Raja-arvojen käytön sijasta *Candida*-isolaatit, jotka ovat herkkiä sekä anidulafungiinille että mikafungiinille, on katsottava herkiksi myös kaspofungiinille. Vastaavasti jos *C. parapsilosis* -isolaattien herkkyys anidulafungiinille ja mikafungiinille on alentunut, myös niiden herkkyden kaspofungiinille voidaan katsoa olevan alentunut.

### Resistenssimekanismi

Pienellä potilasjoukolla on tunnistettu hoidon aikana *Candida*-isolaatteja, joiden herkkyys kaspofungiinille on heikentynyt (kaspofungiinin MIC-arvoksi on raportoitu > 2 mg/l [MIC-arvo suurentunut 4–30-kertaisesti] käytettäessä CLSI:n hyväksymiä standardoituja MIC-määritysmenetelmiä). Todettu resistenssimekanismi on FKS1 ja/tai FKS2 (*C. glabrata*) -geenimutaatiot. Näihin tapauksiin on yhdistetty huono kliininen hoitovaste.

*Aspergillus*-lajeilla on todettu *in vitro* kaspofungiiniresistenssin kehittymistä. Kliininen kokemus kaspofungiinista on vähäistä, mutta kaspofungiiniresistenssiä on havaittu invasiivista aspergilloosia sairastaneilla potilailla. Resistenssimekanismia ei ole vahvistettu. Kaspofungiiniresistenssin ilmaantuvuus kliinisissä *Aspergillus*-isolaateissa on harvinainen. Kaspofungiiniresistenssiä *Candida*-lajeissa on havaittu, mutta sen ilmaantuvuus voi vaihdella lajien tai alueen mukaan.

### Kliininen teho ja turvallisuus

*Aikuispotilaiden invasiivinen kandidiaasi*: Ensimmäisessä tutkimuksessa verrattiin kaspofungiinia ja amfoterisiini B:tä invasiivisen kandidiaasin hoidossa 239 potilaalla, joista 24:llä oli neutropenia. Yleisimmät diagnoosit olivat sepsis (kandidemia) (77 %, n=186) ja *Candida*-peritoniitti (8 %, n=19); tähän tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli *Candida*-endokardiitti, -osteomyeliitti tai -meningiitti. Kaspofungiinia annettiin ensin 70 mg:n kyllästysannos ja sitten 50 mg kerran vuorokaudessa. Amfoterisiini B:tä annettiin 0,6–0,7 mg/kg/vrk potilaille, joilla ei ollut neutropeniaa, ja 0,7–1,0 mg/kg/vrk potilaille, joilla oli neutropenia. Suonensisäisen lääkityksen kesto oli keskimäärin 11,9 vuorokautta (vaihteluväli 1–28 vuorokautta). Suotuisaan vasteeseen vaadittiin sekä oireiden häviäminen että *Candida*-infektion paraneminen mikrobiologisten määritysten perusteella. Laskimoon annetun tutkimushoidon lopussa tehtiin vasteen primaarinen tehokkuusanalyysi (MITT-analyysi) 224 potilaalle: suotuisan hoitovasteen invasiivisessa kandidiaasissa saaneiden osuudet olivat toisiinsa

verrattavat kaspofungiiniryhmässä (73 % [80/109]) ja amfoterisiini B-ryhmässä (62 % [71/115]) [ero 12,7 % (95,6 % CI -0,7; 26,0)]. Laskimoon annetun tutkimushoidon lopussa kandidemiapotilaille tehdyssä primaarisessa tehokkuusanalyysissä (MITT-analyysi) suotuisan hoitovasteen saavuttaneiden osuudet olivat toisiinsa verrattavat kaspofungiiniryhmässä (72 % [66/92]) ja amfoterisiini B -ryhmässä (63 % [59/94]), [ero 10,0 % (95,0 % CI -4,5; 24,5)]. Tiedot potilaista, joilla oli infektio muualla kuin veressä, olivat suppeammat. Neutropeenisista potilaista suotuisan vasteen saavutti 7/14 (50 %) kaspofungiiniryhmässä ja 4/10 (40 %) amfoterisiini B -ryhmässä. Empiiristä hoitoa koskeneen tutkimuksen tulokset tukevat näitä tietoja.

Toisessa tutkimuksessa invasiivista kandidiaasia sairastavat potilaat saivat kaspofungiinia joko 50 mg/vrk (1. päivänä annetun 70 mg:n kyllästysannoksen jälkeen) tai 150 mg/vrk (ks. kohta 4.8). Tässä tutkimuksessa kaspofungiiniannos annettiin 2 tunnin kuluessa (tavanomaisen 1 tunnin infuusion sijasta). Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla epäiltiin *Candida*-endokardiittia, -meningiittia tai -osteomyeliittia. Koska kyseessä oli ensisijaishoitoa koskeva tutkimus, mukaan ei otettu myöskään potilaita, joiden aikaisempi sienilääkitys oli osoittautunut tehottomaksi. Myös neutropeenisia potilaita otettiin tähän tutkimukseen vain vähän (8,0 %). Tämän tutkimuksen toissijainen päätetapahtuma oli teho. Tehoa mittaavaan analyysiin otettiin mukaan potilaat, jotka täyttivät tutkimuksen sisäänottokriteerit ja saivat vähintään yhden kaspofungiiniannoksen tutkimushoitona. Kaspofungiinihoidon päättyessä suotuisan vasteen saavuttaneiden kokonaisuus oli molemmissa hoitoryhmissä samaa luokkaa: 72 % (73/102) 50 mg:n kaspofungiiniryhmässä ja 78 % (74/95) 150 mg:n kaspofungiiniryhmässä (ero 6,3 % [95 % CI -5,9, 18,4]).

*Aikuispotilaiden invasiivinen aspergilloosi:* Avoimeen ei-vertailevaan tutkimukseen, jossa arvioitiin kaspofungiinin turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehokkuutta, otettiin 69 invasiivista aspergilloosia sairastavaa aikuispotilasta (ikä 18–80). Vaatimuksena oli, että hoitovastetta ei ollut saavutettu (tauti edennyt tai tila ei kohentunut muilla vähintään 7 päivän ajan annetuilla sienilääkehoidoilla) (84 % tutkimukseen otetuista potilaista) tai potilas ei ollut sietänyt muita tavanomaisia sienilääkehoitoja (16 % tutkimukseen otetuista potilaista). Useimmilla potilailla oli jokin perussairaus (hematologinen syöpä [N = 24], allogeeninen luuydinsiirre tai kantasolusiirre [N = 18], elinsiirre [N = 8], kiinteä kasvain [N = 3] tai jokin muu sairaus [N = 10]). Invasiivisen aspergilloosin diagnosoinnissa ja hoitovasteen määrittämisessä käytettiin Mycoses Study Group -työryhmän kriteereihin perustuvia tiukkoja määritelmiä; suotuisaan vasteeseen vaadittiin tilan kliinisesti merkitsevä paraneminen sekä röntgenkuvien että merkkien ja oireiden perusteella. Hoito kesti keskimäärin 33,7 päivää (vaihteluväli 1–162 päivää). Riippumattoman asiantuntijaryhmän arvion mukaan hoitovaste oli suotuisa 41 prosentilla (26/63) ainakin yhden kaspofungiiniannoksen saaneista potilaista. Yli seitsemän päivän ajan kaspofungiinihoitoa saaneista potilaista vaste oli suotuisa 50 prosentilla (26/52). Suotuisa vaste saavutettiin 36 prosentilla (19/53) potilaista, joilla aikaisemmat hoidot eivät olleet tuottaneet hoitovastetta, ja 70 prosentilla (7/10) potilaista, jotka eivät olleet sietäneet aikaisempia hoitoja. Vaikka tutkimukseen vaikeahoitoisina otetut 5 potilasta olivat aiemmin saaneet sienilääkehoitoa pienemmillä annoksilla kuin mitä invasiivisessa aspergilloosissa usein käytetään, suotuisa vaste kaspofungiinihoitoon oli näillä potilailla samaa luokkaa kuin muillakin vaikeahoitoisilla potilailla (2/5 vs. 17/48). Vaste saatiin 47 prosentilla (21/45) potilaista, joilla tauti oli keuhkoissa, ja 28 prosentilla (5/18) potilaista, joiden tauti oli muualla kuin keuhkoissa. Niistä 8 potilaasta, joiden keuhkoihin liittymätön tauti oli varmasti, todennäköisesti tai mahdollisesti edennyt myös keskushermostoon, suotuisa vaste saatiin 2:lla.

*Empiirinen hoito kuumeisilla aikuispotilailla, joilla on neutropenia:* Kliiniseen tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 1 111 potilasta, joilla oli pitkäkestoinen kuume ja neutropenia. Potilaat saivat hoitona joko kaspofungiinia 50 mg kerran vuorokaudessa 70 mg:n kyllästysannoksen jälkeen tai liposomaalista amfoterisiini B:tä 3,0 mg/kg/vrk. Tutkimukseen soveltuneet potilaat olivat saaneet solunsalpaajia syöpäsairauden hoitoon tai heille oli tehty hematopoieettisten kantasolujen siirto ja heillä oli neutropenia (< 500 solua/mm<sup>3</sup> 96 tunnin ajan) ja kuumetta (> 38,0 C), joka ei ollut vastannut ≥ 96 tunnin parenteraaliseen antibakteeriseen hoitoon. Potilaita oli tarkoitus hoitaa 72 tuntiin saakka neutropenian korjaantumisesta, enintään 28 päivää. Hoitoa voitiin kuitenkin jatkaa pitempään, jos potilaalla todettiin tutkimuksissa sieni-infektio. Jos lääke oli hyvin siedetty, mutta potilaalla oli edelleen kuumetta ja hänen kliininen tilansa heikkeni 5 hoitopäivän jälkeen, tutkimuslääkkeen annostus voitiin suurentaa kaspofungiiniryhmässä 70 mg:aan/vrk (13,3 % hoidetuista potilaista) ja

liposomaalista amfoterisiini B:tä saaneessa ryhmässä 5,0 mg:aan/kg/vrk (14,3 % hoidetuista potilaista). Suotuisaa kokonaihoitovastetta mittaavassa modifioidussa primaarisessa tehokkuusanalyysissä (Modified Intention-To-Treat, MITT-analyysissä) oli mukana 1095 potilasta: kaspofungiini (33,9 %) oli yhtä tehokas kuin liposomaalinen amfoterisiini B (33,7 %) [ero 0,2 % (95,2 % CI -5,6; 6,0)]. Suotuisaan kokonaihoitovasteeseen vaadittiin kaikkien seuraavien viiden ehdon täyttyminen: 1) lähtötilanteen sieni-infektion onnistunut hoito (kaspofungiini 51,9 % [14/27], liposomaalinen amfoterisiini B 25,9 % [7/27]), 2) sieni-infektio ei uusiutunut tutkimuslääkityksen aikana eikä 7 päivän kuluessa hoidon päättymisestä (kaspofungiini 94,8 % [527/556], liposomaalinen amfoterisiini B 95,5 % [515/539]), 3) potilas oli elossa seitsemän päivää tutkimuslääkityksen päättymisen jälkeen (kaspofungiini 92,6 % [515/556], liposomaalinen amfoterisiini B 89,2 % [481/539]), 4) tutkimuslääkitystä ei lopetettu lääkkeeseen liittyneen toksisuuden tai hoidon tehottomuuden vuoksi (kaspofungiini 89,7 % [499/556], liposomaalinen amfoterisiini B 85,5 % [461/539]) ja 5) kuume hävisi neutropeniajakson aikana (kaspofungiini 41,2 % [229/556], liposomaalinen amfoterisiini B 41,4 % [223/539]). Lähtötilanteen *Aspergillus*-infektioissa hoitovaste saavutettiin 41,7 %:lla (5/12) kaspofungiiniryhmässä ja 8,3 %:lla (1/12) liposomaalisen amfoterisiini B:n ryhmässä. Lähtötilanteen *Candida*-infektioissa vastaavat luvut olivat 66,7 % (8/12) ja 41,7 % (5/12). Kaspofungiiniryhmässä ilmeni seuraavien epätavallisten hiiva- ja homesienten aiheuttamien infektioiden uusiutumisia: *Trichosporon*- (1), *Fusarium*- (1), *Mucor*- (1) ja *Rhizopus*-lajit (1).

### Pediatriset potilaat

Kaspofungiinin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin 3 kuukauden – 17 vuoden ikäisten lapsipotilaiden hoidossa kahdessa prospektiivisessä kliinisessä monikeskustutkimuksessa. Tutkimusasetelma, diagnoosikriteerit ja tehon arvioinnissa käytetyt kriteerit olivat samat kuin vastaavissa aikuispotilailla tehdyissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1).

Ensimmäinen tutkimus oli satunnaistettu kaksoissokkotutkimus, ja siihen otettiin mukaan 82 potilasta, jotka olivat iältään 2–17-vuotiaita. Tässä tutkimuksessa kaspofungiinia (70 mg/m<sup>2</sup> kyllästysannoksena ensimmäisenä päivänä (enintään 70 mg/vrk) ja sen jälkeen 50 mg/m<sup>2</sup> laskimoon kerran vuorokaudessa) verrattiin liposomaaliseen amfoterisiini B:hen (3 mg/kg/vrk laskimoon). Valmisteita annettiin suhteessa 2:1 (56 sai kaspofungiinia, 26 liposomaalista amfoterisiini B:tä) empiirisenä hoitona lapsipotilaille, joilla oli itsepintainen kuume ja neutropenia. MITT-analyysituloksiin perustuvat, riskitekijöiden mukaan korjatut kokonaisuonnistumisprosentit olivat: kaspofungiini 46,6 % (26/56) ja liposomaalinen amfoterisiini B 32,2 % (8/25).

Toinen tutkimus oli avoin prospektiivinen ei-vertaileva tutkimus, jossa arvioitiin kaspofungiinin turvallisuutta ja tehoa invasiivista kandidiaasia, ruokatorven kandidiaasia ja invasiivista aspergilloosia sairastavien lapsipotilaiden (ikä 6 kuukautta – 17 vuotta) hoidossa (toisen vaiheen hoitona eli salvage-hoitona). Tutkimukseen otettiin 49 potilasta, jotka saivat kaspofungiinia 70 mg/m<sup>2</sup> kyllästysannoksena ensimmäisenä päivänä (enintään 70 mg/vrk) ja sen jälkeen 50 mg/m<sup>2</sup> laskimoon kerran vuorokaudessa, ja heistä 48 oli mukana MITT-analyysissä. Näistä 37:llä oli invasiivinen kandidiaasi, 10:llä oli invasiivinen aspergilloosi ja yhdellä oli ruokatorven kandidiaasi. MITT-analyysin perusteella suotuisan hoitovasteen saavuttaneiden osuus oli kaspofungiinihoidon päättyessä käyttöaiheen mukaan: 81 % (30/37) invasiivista kandidiaasia, 50 % (5/10) invasiivista aspergilloosia ja 100 % (1/1) ruokatorven kandidiaasia sairastaneiden ryhmässä.

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa (2:1), vertailevassa tutkimuksessa kaspofungiinin (2 mg/kg/vrk infusoina laskimoon kahden tunnin aikana) turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa arvioitiin amfoterisiini B deoksikolaattina (1 mg/kg/vrk) verrattuna vastasyntyneillä ja alle 3 kuukauden ikäisillä vauvoilla, joilla oli (bakteeriviljelmästä varmistettu) invasiivinen kandidaasi. Koska tutkimukseen saatiin mukaan potilaita huonosti, tutkimus keskeytettiin aikaisin ja satunnaistaminen tehtiin vain 51 potilaalle. Elossa olevien sieni-infektioista parantuneiden potilaiden osuus 2 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen oli kaspofungiiniryhmässä (71,0 %) samanlainen kuin amfoterisiini B deoksikolaattiryhmässä (68,8 %). Tämän tutkimuksen perusteella ei voida tehdä suosituksia annostuksesta vastasyntyneille ja vauvoille.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Jakautuminen

Kasprofungiini sitoutuu suuressa määrin albumiiniin. Sitoutumattoman kasprofungiinin osuus plasmassa vaihtelee 3,5 %:sta terveillä vapaaehtoisilla 7,6 %:in potilailla, joilla on invasiivinen kandidiaasi. Jakautumisella on keskeinen asema kasprofungiinin plasmafarmakokinetiikassa, ja se on nopeutta säätelevä tekijä sekä alfa- että beetadispositiovaiheissa. Kudoksiin jakautumisen huippuarvot saavutettiin 1,5–2 vuorokauden kuluttua annostelusta, jolloin 92 % annoksesta on jakautunut kudoksiin. Todennäköisesti vain pieni osa kudoksiin kulkeutuneesta kasprofungiinista palautuu muuttumattomana plasmaan. Koska kasprofungiini täten eliminoituu ilman, että sen jakautuminen elimistöön olisi saavuttanut tasapainotilan, kasprofungiinin jakautumistilavuudesta on toistaiseksi mahdoton esittää luotettavaa arviota.

### Biotransformaatio

Kasprofungiini hajoaa itsestään avorenkaiseksi yhdisteeksi. Sen jälkeen se metaboloituu peptidihydrolyysin ja N-asetylaation avulla. Kasprofungiinin hajotessa avorenkaiseksi yhdisteeksi muodostuu kaksi välituotetta, jotka muodostavat kovalentteja addukteja plasman proteiinien kanssa, josta on seurauksena irreversibili sitoutuminen plasman proteiineihin pieninä pitoisuuksina.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että kasprofungiini ei estä sytokromi P450 -entsyymejä 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 eikä 3A4. Kliinisissä tutkimuksissa kasprofungiini ei indusoinut eikä estänyt muiden lääkevalmisteiden CYP3A4-välitteistä metaboliaa. Kasprofungiini ei ole P-glykoproteiinin substraatti, ja se on heikko sytokromi P450 -entsyymien substraatti.

### Eliminaatio

Kasprofungiinin eliminoituminen plasmasta on hidasta, ja puhdistuma on 10–12 ml/min. Tunnissa annetun laskimoinfuusion jälkeen plasman kasprofungiinipitoisuus vähenee monivaiheisesti. Välittömästi infuusiota seuraavan lyhyen alfa-vaiheen jälkeen seuraa beeta-vaihe, jonka puoliintumisaika on 9–11 tuntia. Lisäksi esiintyy gamma-vaihe, jonka puoliintumisaika on 45 tuntia. Kasprofungiinin puhdistumaan plasmasta vaikuttaa pääasiassa aineen jakautuminen elimistöön, ei niinkään aineen erittyminen tai biotransformaatio.

Radioaktiivisesti leimatusta annoksesta noin 75 % erittyi 27 päivän kuluessa virtsaan (41 %) tai ulosteisiin (34 %). Kasprofungiini erittyy ja metaboloituu hyvin vähäisessä määrin ensimmäisten 30 tunnin kuluessa kasprofungiinin antamisesta. Erittyminen on hidasta, ja radioaktiivisuuden terminaalinen puoliintumisaika oli 12–15 päivää. Pieni määrä kasprofungiinia (noin 1,4 % annoksesta) erittyy muuttumattomana virtsaan.

Kasprofungiinin farmakokinetiikka on kohtalaisen epälineaarista siten, että kumuloituminen lisääntyy, jos annosta suurennetaan, ja vakaan tilan saavuttamiseen kuluva aika riippuu annoksesta toistuvia annoksia käytettäessä.

### Erytisyryhmät

Kasprofungiinialtistuksen suurenemista todettiin aikuispotilailla munuaisten vajaatoiminnan ja lievän maksan vajaatoiminnan yhteydessä, naispuolisilla koehenkilöillä sekä iäkkäillä potilailla. Suureneminen oli yleensä vähäistä eikä niin huomattavaa, että annoksen säätäminen olisi ollut tarpeen. Aikuispotilailla, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta tai jotka ovat painavia, annoksen säätäminen voi olla tarpeen (ks. alla).

Paino: Aikuisia kandidiaasipotilaita koskeneessa populaatiofarmakokineettisessä analyysissä todettiin potilaan painon vaikuttavan kasprofungiinin farmakokinetiikkaan. Plasman kasprofungiinipitoisuus vähenee potilaan painon kasvaessa. Keskimääräisen kasprofungiinialtistuksen arvioitiin olevan 80 kg painavalla aikuispotilaalla noin 23 % pienempi kuin 60 kg painavalla aikuispotilaalla (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta: AUC-arvo suurenee aikuispotilailla lievässä maksan vajaatoiminnassa noin 20 % ja keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa noin 75 %. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien aikuispotilaiden ja minkään asteista maksan vajaatoimintaa sairastavien lapsipotilaiden hoidosta ei ole kliinisiä kokemuksia. Moniannostutkimuksessa vuorokausiannoksen vähentämisellä 35 mg:aan päästiin keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla aikuispotilailla samoihin AUC-

arvoihin kuin vakioannostuksella niillä aikuisilla koehenkilöillä, joiden maksa toimii normaalisti (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta: 70 mg:n kerta-annoksia koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa kaspofungiinin farmakokinetiikka oli samanlaista lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla aikuisilla (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) ja verrokkikoehenkilöillä. Keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma 31–49 ml/min), pitkälle edennyt (kreatiniinipuhdistuma 5–30 ml/min) ja loppuvaiheen (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min ja dialyysyä vaativa) munuaisten vajaatoiminta suurensivat plasman kaspofungiinipitoisuuksia kohtalaisesti kerta-annoksen antamisen jälkeen (AUC-arvon muutoksen vaihteluväli 30–49 %). Lievä tai pitkälle edennyt munuaisten vajaatoiminta ei kuitenkaan vaikuttanut kaspofungiinin pitoisuuksiin merkittävästi, kun invasiivista kandidiaasia, ruokatorven kandidiaasia tai invasiivista aspergilloosia sairastaville aikuispotilaille annettiin toistuvasti kaspofungiini 50 mg -vuorokausiannoksia. Annoksen säätäminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoiminnassa. Kaspofungiini ei poistu dialyysissä, joten lisäannoksia ei hemodialyysin jälkeen tarvita.

Sukupuoli: Plasman kaspofungiinipitoisuudet olivat keskimäärin 17–38 % suurempia naisilla kuin miehillä.

Iäkkäät potilaat: AUC-arvon (28 %) ja  $C_{24h}$ -arvon (32 %) vähäistä suurenemista havaittiin iäkkäillä miespuolisilla koehenkilöillä nuoriin miespuolisiin koehenkilöihin verrattuna. Empiiristä hoitoa saaneilla tai invasiivista kandidiaasia sairastaneilla potilailla iällä oli vastaava vähäinen vaikutus iäkkäillä potilailla nuoriin potilaisiin verrattuna.

Rotu: Potilaiden farmakokineettiset tutkimustulokset osoittivat, että kaspofungiinin farmakokinetikassa ei ole kliinisesti merkittäviä eroja valkoihoisten, mustien, latinalaisamerikkalaisten ja mestitsien välillä.

Pediatriset potilaat:

Nuorilla (12–17-vuotiailla), jotka saivat kaspofungiinia 50 mg/m<sup>2</sup>/vrk (enintään 70 mg/vrk), kaspofungiinin AUC<sub>0-24h</sub> plasmassa oli yleisesti samalla tasolla kuin aikuisilla, jotka saivat kaspofungiinia 50 mg/vrk. Kaikkien nuorten annos oli > 50 mg/vrk, ja itse asiassa kuusi potilasta kahdeksasta sai enimmäisannosta 70 mg/vrk. Kaspofungiinin pitoisuus plasmassa oli näillä nuorilla pienempi kuin aikuisilla, joiden annostus oli 70 mg/vrk, joka on yleisin nuorten hoidossa käytetty annostus.

Lapsilla (2–11-vuotiailla), jotka saivat kaspofungiinia 50 mg/m<sup>2</sup>/vrk (enintään 70 mg/vrk), kaspofungiinin AUC<sub>0-24h</sub> plasmassa oli toistuvien annosten jälkeen samalla tasolla kuin aikuisilla, jotka saivat kaspofungiinia 50 mg/vrk.

Pikkulapsilla ja leikki-ikäisillä (12–23 kuukauden ikäisillä), jotka saivat kaspofungiinia 50 mg/m<sup>2</sup>/vrk (enintään 70 mg/vrk), kaspofungiinin AUC<sub>0-24h</sub> plasmassa oli toistuvien annosten jälkeen samalla tasolla kuin aikuisilla, jotka saivat kaspofungiinia 50 mg/vrk, ja vanhemmilla lapsilla (2–11-vuotiailla), jotka saivat annostusta 50 mg/m<sup>2</sup>/vrk.

Kaiken kaikkiaan valmisteen farmakokinetikasta, tehosta ja turvallisuudesta 3–10 kuukauden ikäisten lasten hoidossa on käytettävissä vain rajallisesti tutkimustietoa. Farmakokineettiset tiedot yhdestä 10 kuukauden ikäisestä lapsesta, joka sai annostusta 50 mg/m<sup>2</sup>/vrk, osoittivat, että AUC<sub>0-24h</sub> oli samalla tasolla kuin 50 mg/m<sup>2</sup> saaneilla vanhemmilla lapsilla ja 50 mg:n annoksia saaneilla aikuisilla. Sen sijaan AUC<sub>0-24h</sub> oli jonkin verran suurempi yhdellä 6 kuukauden ikäisellä lapsella, joka sai annosta 50 mg/m<sup>2</sup>.

Vastasyntyneillä ja imeväisillä (alle 3 kuukauden ikäisillä), jotka saivat kaspofungiinia 25 mg/m<sup>2</sup>/vrk (vastaava keskimääräinen vuorokausiannos 2,1 mg/kg), kaspofungiinin huippupitoisuus ( $C_{1h}$ ) ja vuorokauden alin kaspofungiinipitoisuus ( $C_{24h}$ ) olivat toistuvien annosten jälkeen samalla tasolla kuin aikuisilla, jotka saivat kaspofungiinia 50 mg/vrk. Ensimmäisenä hoitopäivänä näiden vastasyntyneiden ja imeväisten  $C_{1h}$ -arvot olivat samalla tasolla ja  $C_{24h}$ -arvot jonkin verran korkeampia (36 %) kuin

aikuisten vastaavat arvot. Vaihtelevuutta esiintyi kuitenkin sekä  $C_{1h}$ -arvoissa (4. hoitopäivän geometrinen keskiarvo 11,73 µg/ml, vaihteluväli 2,63–22,05 µg/ml) että  $C_{24h}$ -arvoissa (4. hoitopäivän geometrinen keskiarvo 3,55 µg/ml, vaihteluväli 0,13–7,17 µg/ml).  $AUC_{0-24h}$ -mittauksia ei tehty tässä tutkimuksessa harvakseltaan otettujen plasmanäytteiden vuoksi. On huomattava, että kaspofungiinin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu riittävästi prospektiivisissä kliinisissä tutkimuksissa vastasyntyneiden ja alle 3 kuukauden ikäisten lasten hoidossa.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja apinoilla tehdyissä toistuvien annosten toksisuutta koskevissa tutkimuksissa, joissa laskimoon annettiin enimmillään 7–8 mg/kg, todettiin rotilla ja apinoilla pistoskohdan reaktioita, rotilla merkkejä histamiinin vapautumisesta ja apinoilla viitteitä maksaan kohdistuvista haittavaikutuksista. Rotilla tehdyt sikiönkehitystoksisuutta koskevat tutkimukset osoittivat kaspofungiinin aiheuttavan sikiön painon laskua ja lisäävän alkiovaiheen nikamien, rintalastan ja kallonuiden puutteellisen luutumisen ilmaantuvuutta annoksella 5 mg/kg. Näihin muutoksiin liittyi emään kohdistuneita haittavaikutuksia kuten merkkejä histamiinin vapautumisesta tiineenä olevilla rotilla. Lisäksi todettiin kaulakylkiluiden ilmaantuvuuden lisääntymistä. Kaspofungiini oli negatiivinen *in vitro*-genotoksisuusmäärityksissä ja *in vivo* hiirellä tehdyssä luuytimen kromosomitestissä. Pitkäaikaisia eläintutkimuksia kaspofungiinin karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty. Uros- ja naarasrotilla tehdyissä tutkimuksissa kaspofungiinilla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin enintään 5 mg/kg/vrk.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Sakkarosi  
Mannitoli  
Suolahappo, väkevä (pH-arvon säätämiseen)  
Natriumhydroksidi (pH-arvon säätämiseen)  
Hiilidioksidi (pH-arvon säätämiseen)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Älä sekoita glukoosia sisältäviin liuoksiin, koska kaspofungiini on epästabili glukoosia sisältävissä liuoksissa. Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### 6.3 Kestoaika

24 kuukautta.

Käyttökuntoon saatettu konsentraatti: Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajan enintään 25 °C:ssa, kun kuiva-aine on liuotettu injektioneesteisiin käytettävään veteen. Mikrobiologiselta kannalta valmiste olisi käytettävä välittömästi, ellei avaamistapa/käyttökuntoon saattaminen/laimentaminen sulje pois mikrobiologisen kontaminaation riskiä.

Laimennettu infuusioliuos: Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 8 tunnin ajan 2–8 °C:ssa ja 24 tunnin ajan enintään 25 °C:ssa, kun laimentamiseen on käytetty 0,9-prosenttista (9 mg/ml), 0,45-prosenttista (4,5 mg/ml) tai 0,225-prosenttista (2,25 mg/ml) natriumkloridi-infuusionesteliuosta tai laktaattia sisältävää Ringerin liuosta.

Caspofungin Mylan ei sisällä säilytysaineita. Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa

tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei valmistetta ole saatettu käyttökuuntoon/laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

#### 6.4 Säilytys

Avaamaton injektiopullo: säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Käyttökuuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

#### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyyppin I lasia oleva 10 ml:n injektiopullo, jossa on bromobutyylitulppa ja alumiinisinetti sekä oranssi irti napsautettava muovikorkki.

Saatavilla 1, 8 ja 10 injektiopullon pakkauksissa.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

##### Caspofungin Mylan -valmisteen käyttökuuntoon saattaminen

Caspofungin Mylan on kirkas ja väritön liuos, jossa ei ole hiukkasia.

Tarkasta infuusioliuos silmämääräisesti näkyvien hiukkasten ja värinmuutosten varalta.

Katso kohdasta 6.3 tietoja kemiallisesta ja fysikaalisesta käytönaikaisesta säilyvyydestä käyttökuuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### KÄYTTÖOHJEET AIKUISPOTILAIDEN HOIDOSSA

#### **Vaihe 1 Käyttökuuntoon saattaminen / tavanomainen injektiopullo**

Kuiva-aineen käyttökuuntoon saattamiseksi ota injektiopullo huoneenlämpöön ja lisää aseptisesti 10,5 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä. Liuosten pitoisuudeksi tulee 7,2 mg/ml.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen tiivis kylmäkuivattu jauhe liukenee täydellisesti. Sekoita varovasti kunnes liuos on kirkas. Käyttökuuntoon saatettu liuos tulee tarkastaa näkyvien hiukkasten ja värinmuutosten varalta. Tätä liuosta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia enintään 25 °C:ssa.

#### **Vaihe 2 Caspofungin Mylan -liuoksen lisääminen potilaan infuusioliuokseen**

Laimennusnesteet lopullista infuusionesteliuosta varten ovat natriumkloridi-injektionesteliuos tai laktaattia sisältävä Ringerin liuos. Infuusionesteliuos valmistetaan lisäämällä aseptisesti oikea määrä (ks. alla oleva taulukko) liuotettua konsentraattia 250 ml:n infuusionestepussiin tai -pulloon. 50 mg:n tai 35 mg:n vuorokausiannoksille voidaan käyttää pienempää 100 ml:n infuusioliuovuutta, jos se on lääketieteellisestä syystä välttämätöntä. Älä käytä, jos liuos on samea tai saostunut.

### INFUSIONESTELIUOKSEN VALMISTELEMINEN AIKUISPOTILAILLE

ANNOS*	Infuusio-pussiin tai -pulloon siirrettävän käyttökuuntoon saatetun Caspofungin Mylan -liuoksen tilavuus	Vakioinfuusio (käyttökuuntoon saatettu Caspofungin Mylan -liuos lisätty 250 ml:aan) lopullinen pitoisuus	Infuusio pienemmällä tilavuudella (käyttökuuntoon saatettu Caspofungin Mylan -liuos lisätty 100 ml:aan) lopullinen pitoisuus
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	ei suositella



70 mg (kahdesta 50 mg:n injektiopullosta)**	14 ml	0,28 mg/ml	ei suositella
35 mg keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa  (yhdestä 70 mg:n injektiopullosta)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

\* 10,5 ml tulee käyttää kaikissa injektiopulloissa olevien valmisteiden luottamiseen

\*\* Mikäli 70 mg:n injektiopulloa ei ole saatavilla, voidaan 70 mg:n annos valmistaa kahdesta 50 mg:n injektiopullosta

## KÄYTTÖOHJEET LAPSIPOTILAIEN HOIDOSSA

### Lapsipotilaiden kehon pinta-alan laskeminen annostusta varten

Laske potilaan kehon pinta-ala seuraavalla kaavalla ennen infuusion valmistamista: (Mostellerin kaava)

$$\text{Kehon pinta-ala (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Pituus (cm)} \times \text{Paino (kg)}}{3600}}$$

### 70 mg/m<sup>2</sup> -infuusion valmistaminen yli 3 kuukauden ikäisille lapsipotilaille (käyttäen 70 mg:n injektiopulloa)

- Määritä lapsipotilaalle annettava todellinen kyllästysannos potilaan kehon pinta-alan (laskettu yllä olevalla kaavalla) perusteella seuraavan kaavan mukaan:  
Kehon pinta-ala (m<sup>2</sup>) X 70 mg/m<sup>2</sup> = kyllästysannos  
Ensimmäisenä päivänä annettava kyllästysannos ei saa olla yli 70 mg potilaan lasketusta annoksesta riippumatta.
- Ota Caspofungin Mylan -injektiopullo jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöön.
- Lisää aseptisesti 10,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.<sup>a</sup> Näin valmistettua liuosta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia enintään 25 °C:ssa.<sup>b</sup> Lopullinen kaspofungiinipitoisuus injektiopullossa on nyt 7,2 mg/ml.
- Ota injektiopullostasi laskettua kyllästysannosta (vaihe 1) vastaava määrä lääkettä. Siirrä tämä annos (ml)<sup>c</sup> valmista Caspofungin Mylan -liuosta aseptisesti infuusiopussiin (tai -pulloon), jossa on 250 ml 0,9-, 0,45- tai 0,225-prosenttista natriumkloridi-injektionestettä tai laktaattia sisältävää Ringerin liuosta. Vaihtoehtoisesti sama annos (ml)<sup>c</sup> valmista Caspofungin Mylan -liuosta voidaan lisätä pienempään määrään 0,9-, 0,45- tai 0,225-prosenttista natriumkloridi-injektionestettä tai laktaattia sisältävää Ringerin liuosta, kuitenkin niin, että lopullinen pitoisuus on enintään 0,5 mg/ml. Tämä infuusioliuos on käytettävä 24 tunnin kuluessa, jos se säilytetään enintään 25 °C:ssa, tai 48 tunnin kuluessa, jos se säilytetään jääkaapissa 2–8 °C:ssa (ks. kohta 6.3).

### 50 mg/m<sup>2</sup> -infuusion valmistaminen yli 3 kuukauden ikäisille lapsipotilaille (käyttäen 70 mg:n injektiopulloa)

- Määritä lapsipotilaalle annettava todellinen ylläpitoannos potilaan kehon pinta-alan (laskettu yllä olevalla kaavalla) perusteella seuraavan kaavan mukaan:  
Kehon pinta-ala (m<sup>2</sup>) X 50 mg/m<sup>2</sup> = ylläpitoannos/vrk  
Ylläpitoannos ei saa olla yli 70 mg/vrk potilaan lasketusta annoksesta riippumatta.
- Ota Caspofungin Mylan -injektiopullo jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöön.
- Lisää aseptisesti 10,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.<sup>a</sup> Näin käyttökuntoon saatettua liuosta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia enintään 25 °C:ssa.<sup>b</sup> Lopullinen kaspofungiinipitoisuus injektiopullossa on nyt 7,2 mg/ml.

4. Ota injektiopullosta laskettua ylläpitoannosta (vaihe 1) vastaava määrä lääkettä. Siirrä tämä annos (ml)<sup>c</sup> valmista Caspofungin Mylan -liuosta aseptisesti infuusiopussiin (tai -pulloon), jossa on 250 ml 0,9-, 0,45- tai 0,225-prosenttista natriumkloridi-injektionestettä tai laktaattia sisältävää Ringerin liuosta. Vaihtoehtoisesti sama annos (ml)<sup>c</sup> valmista Caspofungin Mylan -liuosta voidaan lisätä pienempään määrään 0,9-, 0,45- tai 0,225-prosenttista natriumkloridi-injektionestettä tai laktaattia sisältävää Ringerin liuosta, kuitenkin niin, että lopullinen pitoisuus on enintään 0,5 mg/ml. Tämä infuusioliuos on käytettävä 24 tunnin kuluessa, jos se säilytetään enintään 25 °C:ssa, tai 48 tunnin kuluessa, jos se säilytetään jääkaapissa 2–8 °C:ssa (ks. kohta 6.3).

**Huomautukset:**

- a.** Valkoinen tai luonnonvalkoinen kakku liukenee täydellisesti. Sekoita varovasti, kunnes liuos on kirkas.
- b.** Tarkasta valmis liuos silmämääräisesti hiukkasten tai värimuutosten varalta käyttökuntoon saattamisen aikana ja ennen infuusion antamista. Älä käytä, jos liuos on samea tai saostunut.
- c.** Caspofungin Mylan -injektiopullosta saadaan etiketin mukainen täysi annos (70 mg), kun pullosta otetaan 10 ml.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13  
Irlanti

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

34398

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.10.2017

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.9.2019