

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Caspofungin Lorien 50 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
Caspofungin Lorien 70 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää kaspofungiiniasetta määrän, joka vastaa 50 mg:aa kaspofungiinia.  
Yksi injektiopullo sisältää kaspofungiiniasetta määrän, joka vastaa 70 mg:aa kaspofungiinia.

Yksi ml käyttökuuntoon saatettua konsentraattia sisältää 5,2 mg kaspofungiinia.  
Yksi ml käyttökuuntoon saatettua konsentraattia sisältää 7,2 mg kaspofungiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.  
Kuiva-aine on valkoinen tai luonnonvalkoinen tiivis jauhe.

### 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 itakonatsolilla 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*) empiirinen hoito kuumeisilla aikuis- tai lapsipotilailla, joilla on neutropenia.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Kaspofungiinihoidon aloittajana tulee olla lääkäri, joka on perehtynyt invasiivisten sieni-infektioiden hoitoon.

##### Annostus

##### *Aikuispotilaat*

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

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

Annostus lapsipotilaille (ikä 12 kuukautta – 17 vuotta) perustuu kehon pinta-alaan (ks. ohjeet kohdasta Käyttöohjeet lapsipotilaiden hoidossa, Mostellerin<sup>1</sup> 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).

Kaspofungiinin 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 tulee perustua potilaan kliiniseen vasteeseen. Hoitoa on jatkettava jopa 72 tuntia neutropenian korjaantumisen jälkeen (ANC  $\geq$  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. Sienilääkityshoitoa tulee yleensä jatkaa 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 tulee jatkaa 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 aikuis- 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 tulee antaa laskimoon hitaana infuusiona, noin yhden tunnin aikana.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

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 tulee lopettaa ja aloittaa tarkoituksenmukainen hoito. 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. Maksaentsyymien tarkkaa seurantaa 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–haitta-suhde.

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).

#### 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 CYP3A4-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 verrattuina, 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). Maksasyymien 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 lisäksi 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 tutkimustiedot 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 rifampisiin, efavirentsin, 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 Hedelmällisyys, 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 sikiönkehitystoksisuutta (ks. kohta 5.3). Eläintutkimuksissa kaspofungiinin on osoitettu läpäisevän istukan.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö kaspofungiini ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakodynaamiset/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 valmisteiden 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 1865 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. Eivertalevaan *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 hättävähäikutus kaikissa potilasryhmissä. Muita paikallisia reaktioita olivat punoitus, kipu/aristus, kutina, vuoto ja kirvely.

Kaikkien kaspofungiinia saaneiden aikuisten (yhteensä 1780 aikuista) keskuudessa todetut kliiniset ja laboratoriotutkimuksissa ilmenneet poikkeavuudet olivat tyyppillisesti lieviä ja johtivat harvoin hoidon keskeyttämiseen.

#### Häittävähäikutustaulukko

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

[Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)]

#### **Veri ja imukudos:**

*Yleinen:* hemoglobiiniarvojen lasku, hematokriittiarvojen lasku, vähentynyt leukosyyttien määrä

*Melko harvinainen:* anemia, trombosytopenia, hyytymishäiriö, leukopenia, lisääntynyt eosinofiilien määrä, vähentynyt trombosyyttien määrä, lisääntynyt trombosyyttien määrä, vähentynyt lymfosyyttien määrä, lisääntynyt leukosyyttien määrä, vähentynyt neutrofiilien määrä

#### **Aineenvaihdunta ja ravitsemus:**

*Yleinen:* hypokalemia

*Melko harvinainen:* nesteylimäärä, hypomagnesemia, ruokahaluttomuus, elektrolyyttihäiriö, hyperglykemia, hypokalsemia, metabolinen asidoosi

#### **Psyykkiset häiriöt:**

*Melko harvinainen:* ahdistuneisuus, ajan ja paikan tajun hämärtyminen, unettomuus

#### **Hermosto:**

*Yleinen:* päänsärky

*Melko harvinainen:* huimaus, makuhäiriö, tuntoharhat, uneliaisuus, vapina, heikentynyt tuntoaisti

#### **Silmät:**

*Melko harvinainen:* silmänvalkuaisten keltaisuus, näön hämärtyminen, silmäluomien turvotus, lisääntynyt kyynelvuoto

#### **Sydän:**

*Melko harvinainen:* sydämentykytys, takykardia, rytmihäiriöt, eteisvärinä, sydämen vajaatoiminta

#### **Verisuonisto:**

*Yleinen:* flebiitti

*Melko harvinainen:* tromboflebiitti, punoitus, kuumat aallot, verenpaineen nousu, verenpaineen lasku

#### **Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:**

*Yleinen:* hengenahdistus

*Melko harvinainen:* nenän tukkoisuus, nielun ja kurkunpään kipu, takypnea, keuhkoputkien supistuminen, yskä, yöllinen hengenahdistuskohtaus, hypoksia, rahinat, hengityksen vinkuminen

#### **Ruoansulatuselimistö:**

*Yleinen:* pahoinvointi, ripuli, oksentelu

*Melko harvinainen:* vatsakipu, ylävatsakipu, suun kuivuminen, ruoansulatushäiriöt, mahavaivat, vatsan pingotus, askites, ummetus, nielemisvaikeudet, ilmavaivat

**Maksa ja sappi:**

*Yleinen:* kohonneet maksa-arvot (alaniiniaminotransferaasi, aspartaattiaminotransferaasi, veren alkalinen fosfataasi, konjugoitunut bilirubiini, veren bilirubiini)

*Melko harvinainen:* kolestaasi, hepatomegalia, hyperbilirubinemia, keltaisuus, maksan toimintahäiriö, maksatoksisuus, maksasairaus, kohonnut gammaglutamyylitransferaasi-arvo

**Iho ja ihonalainen kudus:**

*Yleinen:* ihottuma, kutina, punoitus, runsas hikoilu

*Melko harvinainen:* erythema multiforme, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, nokkosihottuma, allerginen ihottuma, yleistynyt kutina, punoittava ihottuma, yleistynyt ihottuma, morbilliforminen ihottuma, iholeesio

*Tuntematon:* toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja Stevens–Johnsonin oireyhtymä (ks. kohta 4.4)

**Luusto, lihakset ja sidekudos:**

*Yleinen:* nivelkipu

*Melko harvinainen:* selkäkipu, raajakipu, luukipu, lihasheikkous, lihaskipu

**Munuaiset ja virtsatie:**

*Melko harvinainen:* munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta

**Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat:**

*Yleinen:* kuume, vilunväristykset, infuusiokohdan kutina

*Melko harvinainen:* kipu, katetrialueen kipu, väsymys, 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:**

*Yleinen:* pienentynyt veren kaliumpitoisuus, pienentynyt veren albumiinipitoisuus

*Melko harvinainen:* 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 hengityssänet, 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:

[Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )]

#### **Veri ja imukudos:**

*Yleinen:* suurentunut eosinofiilimäärä

#### **Hermosto:**

*Yleinen:* päänsärky

#### **Sydän:**

*Yleinen:* takykardia

#### **Verisuonisto:**

*Yleinen:* punoitus, verenpaineen lasku

#### **Maksa ja sappi:**

*Yleinen:* kohonneet maksaentsyymi-arvot (ASAT, ALAT)

#### **Iho ja ihonalainen kudosis:**

*Yleinen:* ihottuma, kutina

#### **Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:**

*Hyvin yleinen:* kuume

*Yleinen:* vilunväristykset, kipu infuusiokohdassa

#### **Tutkimukset:**

*Yleinen:* pienentynyt veren kaliumpitoisuus, hypomagnesemia, suurentunut veren glukoosipitoisuus, pienentynyt veren fosforipitoisuus ja suurentunut veren fosforipitoisuus

### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **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: J02AX 04

#### Vaikutusmekanismi

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

Kaspofungiinilla on osoitettu olevan fungisidinen vaikutus *Candida*-hiivasieniin. *In vitro*- ja *in vivo* -tutkimukset osoittavat, että *Aspergillus*-kaspofungiinialtistuksesta on seurauksena hyyfien kärkiosien ja haarautumiskohtien eli solun kasvu- ja jakautumiskohtien hajoaminen ja kuolema.

#### 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 käyttäen sekä modifioitua CLSI:n (Clinical and Laboratory Standards Institute, aikaisemmin National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)) M38-A2 -menetelmää (*Aspergillus*-lajien osalta) että M27-A3-menetelmää (*Candida*-lajien osalta).

EUCAST on kehittänyt standardoituja herkkyysmääritysmenetelmiä hiivoille. Kaspofungiinille ei ole vielä määritetty EUCAST-raja-arvoja, koska kaspofungiinin MIC-arvoissa on ollut huomattavia vaihteluita eri laboratorioden 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

*Candida*-isolaatteja, joiden herkkyys kaspofungiinille on alentunut, on todettu joillakin potilailla hoidon aikana (kaspofungiinin MIC-arvoja > 2 mg/l (4–30-kertaista kasvua MIC-arvoissa) on raportoitu käytettäessä standardoituja CLSI:n hyväksymiä MIC-testaustekniikoita). Todetun resistenssin mekanismi on FKS1- ja/tai FKS2 (*C. glabrata*) -geenimutaatiot. Nämä tapaukset on liitetty huonoon kliiniseen hoitovasteeseen.

Kaspofungiiniresistenssin kehittymistä *Aspergillus*-lajeilla *in vitro* on havaittu. Vähäinen kliininen kokemus valmisteen käytöstä sisältää havaintoja kaspofungiiniresistenssistä invasiivista aspergilloosia sairastavilla potilailla. Resistenssin mekanismeja ei ole vahvistettu. Kaspofungiiniresistenssin ilmaantuvuus kliinisissä *Candida*- ja *Aspergillus*-isolaateissa on harvinainen.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

*Aikuispotilaiden invasiivinen kandidiaasi*: 239 potilasta otettiin ensimmäiseen tutkimukseen, jossa verrattiin kaspofungiinia ja amfoterisiini B:tä invasiivisen kandidiaasin hoidossa. 24 potilaalla oli neutropenia. Yleisimmät diagnoosit olivat sepsis (kandidemia) (77 %, n = 186) ja *Candida*-peritoniitti (8 %, n = 19); potilaita, joilla oli *Candida*-endokardiitti, -osteomyeliitti tai -meniingiitti, ei otettu mukaan

tähän tutkimukseen. Kaspofungiinia annettiin 70 mg:n kyllästysannos ja sen jälkeen 50 mg kerran vuorokaudessa, kun taas amfoterisiini B:tä annettiin 0,6–0,7 mg/kg/vrk potilaille, joilla ei ollut neutropeniaa, tai 0,7–1,0 mg/kg/vrk potilaille, joilla oli neutropenia. Suonensisäisen lääkityksen kesto oli keskimäärin 11,9 vuorokautta, ja vaihteluväli 1–28 vuorokautta. Suotuisa vaste edellytti sekä oireiden häviämistä että mikrobiologisia merkkejä *Candida*-infektion paranemisesta. 224 potilasta otettiin mukaan vasteen primaariseen tehokkuusanalyysiin (MITT-analyysi) suonensisäisen tutkimushoidon lopussa; invasiivisen kandidiaasin suotuisa hoitovaste oli vastaava kaspofungiinilla (73 % [80/109]) ja amfoterisiini B:llä (62 % [71/115]) [prosentuaalinen ero 12,7 (95,6 %:n luottamusväli (CI) -0,7; 26,0)]. Primaarisessa tehokkuusanalyysissä (MITT-analyysi) kandidemiapotilailla suonensisäisen tutkimushoidon lopussa suotuisa vasteosuus oli samaa suuruusluokkaa kaspofungiiniryhmässä (72 % [66/92]) ja amfoterisiini B -ryhmässä (63 % [59/94]), [prosentuaalinen ero 10,0 (95,0 % CI -4,5; 24,5)]. Tietoja potilaista, joilla oli infektio muualla kuin veressä, oli vähemmän. Suotuisa vaste potilailla, joilla oli neutropenia, oli 7/14 (50 %) kaspofungiiniryhmässä ja 4/10 (40 %) amfoterisiini B -ryhmässä. Empiirisen hoidon tutkimuksen tulokset tukevat näitä suppeita 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. Tutkimukseen otettujen neutropeenisten potilaiden osuus oli myös pieni (8,0 %). Teho oli tämän tutkimuksen toissijainen päätetapahtuma. Tehoa mittaavaan analyysiin otettiin mukaan potilaat, jotka täyttivät tutkimuksen valintakriteerit ja saivat yhden tai useampia annoksia kaspofungiinia tutkimushoitona.

Kaspofungiinihoidon päättyessä suotuisa kokonaisvaste oli molemmissa hoitoryhmissä samanlainen: 72 % (73/102) 50 mg:n kaspofungiiniannoksia saaneessa ryhmässä ja 78 % (74/95) 150 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä (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 (taudin eteneminen tai muiden vähintään seitsemän päivän ajan käytettyjen sienilääkehoitojen tuloksettomuus) (84 % tutkimukseen otetuista potilaista) tai että potilas ei sietänyt muita standardisienilääkehoitoja (16 % tutkimukseen otetuista potilaista). Useimmilla potilailla oli perussairauksia (hematologinen maligniteetti [N = 24], allogeeninen luuydinsiirre tai kantasolusiirre [N = 18], elinsiirre [N = 8], kiinteä kasvain [N = 3] tai jokin muu sairaus [N = 10]). Invasiivisen aspergilloosin diagnosoimissa ja hoitovasteen määrittämisessä (suotuisa vaste edellytti kliinisesti merkitsevää paranemista sekä röntgenkuvien että löydösten ja oireiden suhteen) käytettiin Mycoses Study Group -työryhmän kriteereihin perustuvia tiukkoja määritelmiä. Hoidon kesto oli keskimäärin 33,7 päivää ja vaihteluväli 1–162 päivää. Riippumattoman asiantuntijapaneelin määritelmän 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 saatiin 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 hoitoresistentteinä tutkimukseen otettujen viiden potilaan aiempi sienilääkehoito annettiin pienemmällä annoksilla kuin usein invasiivisessa aspergilloosissa, kaspofungiinihoidon suotuisa vasteosuus näillä potilailla oli samanlainen kuin muilla hoitoresistenteillä 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 ekstrapulmonaalinen. Suotuisa vaste saatiin kahdella kahdeksasta potilaasta, joiden ekstrapulmonaalinen tauti oli varmasti, todennäköisesti tai mahdollisesti edennyt myös keskushermostoon.

*Empiirinen hoito kuumeisilla aikuispotilailla, joilla on neutropenia:* Kliiniseen tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 1111 potilasta, joilla oli itsepintainen kuume ja neutropenia, ja heille annettiin

joko kaspofungiinia 50 mg kerran vuorokaudessa 70 mg:n kyllästysannoksen jälkeen tai liposomaalista amfoterisiini B:tä 3,0 mg/kg/vrk. Tutkimukseen hyväksytyt potilaat olivat saaneet solunsalpaajia syöpäsairauden hoitoon tai heille oli tehty hematopoeettisten kantasolujen siirto ja heillä oli neutropenia (< 500 solua/mm<sup>3</sup> 96 tunnin ajan) ja kuumetta (> 38,0 °C), joka ei ollut reagoinut ≥ 96 tuntia kestävään parenteraaliseen antibakteeriseen lääkitykseen. Potilaiden hoitoa jatkettiin jopa 72 tuntia neutropenian korjaantumisen jälkeen, enintään 28 vuorokauden ajan. Hoitoa voitiin kuitenkin jatkaa pitempään, mikäli potilaalla oli diagnosoitu sieni-infektio. Jos lääke oli hyvin siedetty mutta potilaan kuume jatkui ja kliininen tila heikkeni, kun hoitoa oli jatkettu viisi vuorokautta, tutkimuslääkkeiden annostus voitiin nostaa 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 kokonaishoitoavastetta 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 %) [prosentuaalinen ero 0,2 (95,2 %:n luottamusväli (CI) -5,6; 6,0)]. Suotuisan kokonaishoitoavasteen kriteerinä oli kaikkien viiden ehdon täyttyminen: 1) lähtötilanteen sieni-infektion onnistunut hoito (kaspofungiini 51,9 % [14/27], liposomaalinen amfoterisiini B 25,9 % [7/27]), 2) ei sieni-infektioiden uusiutumisia tutkimuslääkityksen aikana eikä seitsemän vuorokauden kuluessa hoidon päättymisestä (kaspofungiini 94,8 % [527/556], liposomaalinen amfoterisiini B 95,5 % [515/539]), 3) potilas elossa seitsemän vuorokautta tutkimuslääkityksen päättymisen jälkeen (kaspofungiini 92,6 % [515/556], liposomaalinen amfoterisiini B 89,2 % [481/539]), 4) ei tutkimuslääkityksen keskeyttämisää lääkkeeseen liittyvän toksisuuden eikä hoidon tehottomuuden vuoksi (kaspofungiini 89,7 % [499/556], liposomaalinen amfoterisiini B 85,5 % [461/539]) ja 5) kuumeen häviäminen neutropenian aikana (kaspofungiini 41,2 % [229/556], liposomaalinen amfoterisiini B 41,4 % [223/539]). *Aspergillus*-lajien aiheuttamissa lähtötilanteen infektioiden kaspofungiinilla saavutettu hoitoaste oli 41,7 % (5/12) ja liposomaalisella amfoterisiini B:llä saavutettu vaste 8,3 % (1/12). *Candida*-lajien aiheuttamissa lähtöinfektioissa vastaavat luvut olivat 66,7 % (8/12) ja 41,7 % (5/12). Kaspofungiiniryhmän potilailla oli seuraavien epätavallisten sienien ja homeiden aiheuttamien sieni-infektioiden uusiutumisia: *Trichosporon*- (1), *Fusarium*- (1), *Mucor*- (1) ja *Rhizopus*-lajit (1).

#### Pediatriiset 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 itse pintainen kuume ja neutropenia. MITT-analyysituloksiin perustuvat riskitekijöiden mukaan korjatut kokonaishoitoavasteprosentit 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 hoitoavasteen 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.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Jakautuminen

Kasprofungiini sitoutuu suuressa määrin albumiiniin. Sitoutumattoman kasprofungiinin osuus plasmassa vaihtelee 3,5 % :sta terveillä vapaaehtoisilla 7,6 % :iin potilailla, joilla on invasiivinen kandidiaasi. Jakautumisella on keskeinen asema kasprofungiinin farmakokineetiikassa plasmassa, 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 irreversiibeli 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 alfavaiheen jälkeen seuraa beetavaihe, jonka puoliintumisaika on 9–11 tuntia. Lisäksi esiintyy gammavaihe, 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 erittyi tai biotransformoitui 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) erittyi muuttumattomana virtsaan.

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

### Erityisryhmät

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. seur.).

### Paino:

Aikuisia kandidiaasipotilaita koskeneessa populaatiofarmakokineettisessä analyysissä todettiin potilaan painon vaikuttavan kasprofungiinin farmakokineetiikkaan. Plasman kasprofungiinipitoisuus vähenee

potilaan painon kasvaessa. Keskimääräisen kaspofungiinialtistuksen 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 dialyysia 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 merkitsevästi, 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 farmakokinetiikassa ei ole kliinisesti merkitseviä 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 taaperoikäisillä (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 farmakokinetiikasta, 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<sub>1h</sub>) ja vuorokauden alin kaspofungiinipitoisuus (C<sub>24h</sub>) olivat toistuvien annosten jälkeen samalla tasolla kuin aikuisilla, jotka saivat kaspofungiinia 50 mg/vrk. Ensimmäisenä hoitopäivänä näiden vastasyntyneiden ja imeväisten C<sub>1h</sub> -arvot olivat samalla tasolla ja C<sub>24h</sub> -arvot jonkin verran korkeampia (36 %) kuin aikuisten vastaavat arvot. Vaihtelevuutta esiintyi kuitenkin sekä C<sub>1h</sub> -arvoissa (4. hoitopäivän geometrinen keskiarvo 11,73 µg/ml, vaihteluväli 2,63–22,05 µg/ml) että C<sub>24h</sub> -arvoissa (4. hoitopäivän geometrinen keskiarvo 3,55 µg/ml, vaihteluväli 0,13–7,17 µg/ml). AUC<sub>0-24h</sub> -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 kalloluiden puutteellisen luutumisen ilmaantuvuutta annoksella 5 mg/kg. Näihin muutoksiin liittyi emoon 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

Sakkaroosi  
Mannitoli (E 421)  
Meripihkahappo (E 363)  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön) (E 524)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei saa sekoittaa glukoosia sisältävien laimentimien kanssa, koska Caspofungin Lorien ei säily glukoosia sisältävissä laimentimissa.

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### 6.3 Kesto aika

2 vuotta

Käyttökuntoon saatettu konsentraatti: käytettävä heti.

Säilyvyystiedot ovat osoittaneet, että infuusiokonsentraattia, liuosta varten, voidaan säilyttää enintään 24 tuntia, kun injektiopulloa on säilytetty enintään 25 °C:een lämpötilassa ja käyttökuntoon saattamiseen on käytetty injektionesteisiin käytettävää vettä.

Laimennettu infuusioliuos: käytettävä heti.

Säilyvyystiedot ovat osoittaneet, että valmiste voidaan käyttää 24 tunnin kuluessa, kun sitä on säilytetty enintään 25 °C:een lämpötilassa, tai 48 tunnin kuluessa, kun infuusiopussia (-pulloa) on säilytetty jääkaapissa (2–8 °C) ja valmiste on laimennettu 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) tai 2,25 mg/ml (0,225 %) natriumkloridiliuoksella tai Ringerin laktaattiliuoksella.

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 käyttökuntoon/laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

#### **6.4 Säilytys**

Avaamaton injektiopullo: säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C).

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

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)**

15 ml:n tyyppin I lasinen injektiopullo, jossa harmaa bromobutyylitulppa ja läpinäkyvä (50 mg) / oranssi (70 mg) alumiininen irti napsautettava korkki.

Pakkauksessa 1 injektiopullo.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

##### **Caspofungin Lorien 50 mg -valmisteen käyttökuntoon saattaminen**

VALMISTETTA EI SAA LAIMENTAA GLUKOOSIA SISÄLTÄVILLÄ LIUOKSILLA, koska Caspofungin Lorien on epästabiili glukoosia sisältävissä liuoksissa. VALMISTETTA EI SAA SEKOITTA MUIHIN LÄÄKKEISIIN EIKÄ INFUSOIDA YHDESSÄ MUIDEN LÄÄKKEIDEN KANSSA, koska Caspofungin Lorien -valmisteen yhteensopivuudesta muiden laskimoon annettavien aineiden, ravintolisien tai lääkevalmisteiden kanssa ei ole tietoja. Tarkasta infuusioliuos silmämääräisesti näkyvien hiukkasten ja värinmuutosten varalta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **KÄYTTÖOHJEET AIKUISPOTILAIDEN HOIDOSSA**

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

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

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

## Vaihe 2 Caspofungin Lorien -liuksen 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) käyttökuntoon saatettua konsentraattia 250 ml:n infuusionestepussiin tai -pulloon. 50 mg:n tai 35 mg:n vuorokausiannoksille voidaan käyttää pienempää 100 ml:n infuusiotilavuutta, jos se on lääketieteellisestä syystä välttämätöntä. Älä käytä, jos liuos on samea tai saostunut.

### INFUUSIONESTELIUOKSEN VALMISTAMINEN AIKUISPOTILAILLE

ANNOS*	Infusiopussiin tai -pulloon siirrettävän käyttökuntoon saateun Caspofungin Lorien -liuksen tilavuus	Vakioinfuusio (käyttökuntoon saatettu Caspofungin Lorien -liuos lisätty 250 ml:aan) lopullinen pitoisuus	Infuusio pienemmällä tilavuudella (käyttökuntoon saatettu Caspofungin Lorien -liuos lisätty 100 ml:aan) lopullinen pitoisuus
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg pienemmässä tilavuudessa	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa (yhdestä 50 mg:n injektio-pullosta)	7 ml	0,14 mg/ml	--
35 mg keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa (yhdestä 50 mg:n injektio-pullosta) pienemmässä tilavuudessa	7 ml	-	0,34 mg/ml

\* 10,5 ml tulee käyttää kaikissa injektio-pulloissa olevien valmisteiden luottamiseen

### KÄYTTÖOHJEET LAPSIPOTILAJEN HOIDOSSA

Lapsipotilaiden kehon pinta-alan laskeminen annostusta varten

Laske potilaan kehon pinta-ala seuraavalla kaavalla ennen infuusion valmistamista: (Mostellerin<sup>1</sup> 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 50 mg:n injektio-pulloa)

- Määritä lapsipotilaille 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 Lorien -injektio-pullo jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöön.



3. 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 5,2 mg/ml.
4. Ota injektiopullosta laskettua kyllästysannosta (vaihe 1) vastaava määrä lääkettä. Siirrä tämä tilavuus (ml)<sup>c</sup> käyttökuntoon saatettua Caspofungin Lorien -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 tilavuus (ml)<sup>c</sup> käyttökuntoon saatettua Caspofungin Lorien -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.

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

1. Määritä lapsipotilaalle annettava todellinen ylläpitoannos potilaan kehon pinta-alan (laskettu yllä olevalla kaavalla) perusteella seuraavan kaavan mukaan:  

$$\text{Kehon pinta-ala (m}^2\text{)} \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{ylläpitoannos/vrk}$$
 Ylläpitoannos ei saa olla yli 70 mg/vrk potilaan lasketusta annoksesta riippumatta.
2. Ota Caspofungin Lorien -injektiopullo jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöön.
3. 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 5,2 mg/ml.
4. Ota injektiopullosta laskettua ylläpitoannosta (vaihe 1) vastaava määrä lääkettä. Siirrä tämä tilavuus (ml)<sup>c</sup> käyttökuntoon saatettua Caspofungin Lorien -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 tilavuus (ml)<sup>c</sup> käyttökuntoon saatettua Caspofungin Lorien -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.

#### ***Huomautukset:***

- a. Valkoinen tai luonnonvalkoinen kakku liukenee täydellisesti. Sekoita varovasti, kunnes liuos on kirkas, väritön tai hieman kellertävä.
- b. Tarkasta käyttökuntoon saatettu liuos silmämääräisesti hiukkasten tai värimuutosten varalta käyttökuntoon saattamisen aikana ja ennen infuusion antamista. Älä käytä, jos liuos on samea tai saostunut.
- c. Caspofungin Lorien -injektiopullosta saadaan etiketin mukainen täysi annos (50 mg), kun pullosta otetaan 10 ml.

<sup>1</sup> Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med* 1987 Oct 22;317(17): 1098 (letter)

### **Caspofungin Lorien 70 mg -valmisteen käyttökuntoon saattaminen**

VALMISTETTA EI SAA LAIMENTAA GLUKOOSIA SISÄLTÄVILLÄ LIUOKSILLA, koska Caspofungin Lorien on epästabili glukoosia sisältävissä liuoksissa. VALMISTETTA EI SAA SEKOITTA MUIHIN LÄÄKKEISIIN EIKÄ INFUSOIDA YHDESSÄ MUIDEN LÄÄKKEIDEN KANSSA, koska Caspofungin Lorien -valmisteen yhteensopivuudesta muiden laskimoon annettavien aineiden, ravintolisien tai lääkevalmisteiden kanssa ei ole tietoja. Tarkasta infuusioliuos silmämääräisesti näkyvien hiukkasten ja värinmuutosten varalta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## KÄYTTÖOHJEET AIKUISPOTILAIDEN HOIDOSSA

### Vaihe 1 Käyttökuntoon saattaminen / tavanomainen injektiopullo

Kuiva-aineen käyttökuntoon saattamiseksi ota injektiopullo huoneenlämpöön ja lisää aseptisesti 10,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Liuksen pitoisuudeksi tulee 7,2 mg/ml.

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

### Vaihe 2 Caspofungin Lorien -liuksen 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) käyttökuntoon saatettua konsentraattia 250 ml:n infuusionestepussiin tai -pulloon. 50 mg:n tai 35 mg:n vuorokausiannoksille voidaan käyttää pienempää 100 ml:n infuusioliuvuutta, jos se on lääketieteellisestä syystä välttämätöntä. Älä käytä, jos liuos on samea tai saostunut.

## INFUUSIONESTELIUOKSEN VALMISTAMINEN AIKUISPOTILAILLE

ANNOS*	Infuusiopussiin tai -pulloon siirrettävän käyttökuntoon saatetun Caspofungin Lorien -liuksen tilavuus	Vakioinfuusio (käyttökuntoon saatettu Caspofungin Lorien -liuos lisätty 250 ml:aan) lopullinen pitoisuus	Infuusio pienemmällä tilavuudella (käyttökuntoon saatettu Caspofungin Lorien -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 liuottamiseen

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

## KÄYTTÖOHJEET LAPSIPOTILAIDEN HOIDOSSA

### Lapsipotilaiden kehon pinta-alan laskeminen annostusta varten

Laske potilaan kehon pinta-ala seuraavalla kaavalla ennen infuusion valmistamista: (Mostellerin<sup>2</sup> 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)**

1. 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.
2. Ota Caspofungin Lorien -injektiopullo jääkaapista ja anna sen lämmitä huoneenlämpöön.
3. Lisää aseptisesti 10,5 ml injektioneiteisiin 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 injektiopullostas laskettua kyllästysannosta (vaihe 1) vastaava määrä lääkettä. Siirrä tämä tilavuus (ml)<sup>c</sup> käyttökuntoon saatettua Caspofungin Lorien -liuosta aseptisesti infuusiopussiin (tai -pulloon), jossa on 250 ml 0,9-, 0,45- tai 0,225-prosenttista natriumkloridi-injektioneitettä tai laktaattia sisältävää Ringerin liuosta. Vaihtoehtoisesti sama tilavuus (ml)<sup>c</sup> käyttökuntoon saatettua Caspofungin Lorien -liuosta voidaan lisätä pienempään määrään 0,9-, 0,45- tai 0,225-prosenttista natriumkloridi-injektioneitettä 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.

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

1. 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.
2. Ota Caspofungin Lorien -injektiopullo jääkaapista ja anna sen lämmitä huoneenlämpöön.
3. Lisää aseptisesti 10,5 ml injektioneiteisiin 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 injektiopullostas laskettua ylläpitoannosta (vaihe 1) vastaava määrä lääkettä. Siirrä tämä tilavuus (ml)<sup>c</sup> käyttökuntoon saatettua Caspofungin Lorien -liuosta aseptisesti infuusiopussiin (tai -pulloon), jossa on 250 ml 0,9-, 0,45- tai 0,225-prosenttista natriumkloridi-injektioneitettä tai laktaattia sisältävää Ringerin liuosta. Vaihtoehtoisesti sama tilavuus (ml)<sup>c</sup> käyttökuntoon saatettua Caspofungin Lorien -liuosta voidaan lisätä pienempään määrään 0,9-, 0,45- tai 0,225-prosenttista natriumkloridi-injektioneitettä 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.

***Huomautukset:***

- a. Valkoinen tai luonnonvalkoinen kakku liukenee täydellisesti. Sekoita varovasti, kunnes liuos on kirkas, väritön tai hieman keltainen.
- 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 Lorien -injektiopullostas saadaan etiketin mukainen täysi annos (70 mg), kun pullostas otetaan 10 ml.

<sup>2</sup> Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med* 1987 Oct 22;317(17): 1098 (letter)

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Laboratorios Lorien S.L  
Av. Josep Tarradellas, 8. Ático 1ª  
08029 Barcelona  
Espanja

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

MTnr 33641  
MTnr 33642

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.10.2016

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

01.07.2018