

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Caspofungin Mylan 50 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 50 mg kaspofungiinia (asetaattina).
Kun 10,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä on lisätty, 1 ml konsentraattia sisältää 5,2 mg kaspofungiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
Valmiste on ennen käyttökuntoon 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*) empiirinen hoito kuumeisilla aikuis- tai lapsipotilailla, joilla on neutropenia.

4.2 Annostus ja antotapa

Kaspofungiinihoidon 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 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 Käyttö lapsipotilaiden hoidossa, Mostellerin kaava). Kaikissa käyttöaiheissa hoito aloitetaan ensimmäisenä päivänä yhdellä 70 mg/m² kyllästysannoksella (todellinen annos ei saa olla yli 70 mg). Seuraavina päivinä annos on 50 mg/m² (todellinen annos ei saa olla yli 70 mg/vrk). Jos annos 50 mg/m²/vrk on hyvin siedetty mutta kliininen vaste ei ole riittävä, vuorokausiannos voidaan nostaa tasolle 70 mg/m² (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/m²/vrk ja pikkulapsille (3–11 kuukauden ikäisille) annosta 50 mg/m²/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/m²/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. 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-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). Maksaentsyymien 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, rifampisiini 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 inhiboimisesta alkuvaiheessa ja niiden myöhemmästä indusoimisesta. 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 mg/m²/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 hematopoieettisten 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. luuydinsirre tai perifeerinen kantasolusirre, hematologinen maligniteetti, kiinteä kasvain tai elinsirre), 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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Tuntematon (koska 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 ravitsemus	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, nielemisvaikeudet, 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 kudos	ihottuma, kutina, punoitus, runsas hikoilu	erythema multiforme, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, nokkosihottuma, allerginen ihottuma, yleistynyt kutina, punoittava ihottuma, yleistynyt ihottuma, morbilliforminen ihottuma, iholeesio	toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä (ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja	nivelkipu	selkäkipu, raajakipu, luukipu,	

sidekudos		lihaseikkous, lihaskipu	
Munuaiset ja virtsatiet		munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume, vilunväristykset, infuusiokohdan kutina	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 ekstravasatio, 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 magnesiumpitoisuus, 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, lieriötä 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.

Pediatriiset 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 (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 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 kudosis		ihottuma, kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume	vilunväristykset, kipu infuusio kohdassa
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

Kaspofungiinin 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

Kaspofungiinasetaatti on puolisynteettinen lipopeptidiyhdiste (ekinokandiini), joka on syntetisoitu *Glarea lozoyensis* -sienen fermentaatiotuotteesta. Kaspofungiinasetaatti estää beeta-1,3-D-glukaanin synteesiä. Beeta-1,3-D-glukaanin 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 standardeitua 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 diagnosoimisessa 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 hematopoeettisten kantasolujen siirto ja

heillä oli neutropenia (< 500 solua/ mm^3 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 tehokkuusanalysissä (Modified Intention-To-Treat, MITT-analysissä) 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 neutropenijakson 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^2 kyllästysannoksena ensimmäisenä päivänä (enintään 70 mg/vrk) ja sen jälkeen 50 mg/ m^2 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-analysituloksiin perustuvat, riskitekijöiden mukaan korjatut kokonaihoitovasteen prosentit 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^2 kyllästysannoksena ensimmäisenä päivänä (enintään 70 mg/vrk) ja sen jälkeen 50 mg/ m^2 laskimoon kerran vuorokaudessa, ja heistä 48 oli mukana MITT-analysissä. Näistä 37:llä oli invasiivinen kandidiaasi, 10:llä oli invasiivinen aspergilloosi ja yhdellä oli ruokatorven kandidiaasi. MITT-analysin 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 kandidiaasi. Koska tutkimukseen saatiin mukaan potilaita huonosti, tutkimus keskeytettiin aikaisin ja satunnaistaminen tehtiin vain 51 potilaalle. Elossa olevien sieni-infektiosta 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

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

Biotransformaatio

Kaspofungiini hajoaa itsestään avorenkaiseksi yhdisteeksi. Sen jälkeen se metaboloituu peptidihydrolyysin ja N-asetylaation avulla. Kaspofungiinin 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 kaspofungiini ei estä sytokromi P450 -entsyymejä 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 eikä 3A4. Kliinisissä tutkimuksissa kaspofungiini ei indusoinut eikä estänyt muiden lääkevalmisteiden CYP3A4-välitteistä metaboliaa. Kaspofungiini ei ole P-glykoproteiinin substraatti, ja se on heikko sytokromi P450 -entsyymien substraatti.

Eliminaatio

Kaspofungiinin eliminoituminen plasmasta on hidasta, ja puhdistuma on 10–12 ml/min. Tunnissa annetun laskimoinfusion jälkeen plasman kaspofungiinipitoisuus 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. Kaspofungiinin 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 %). Kaspofungiini erittyy ja metaboloituu hyvin vähäisessä määrin ensimmäisten 30 tunnin kuluessa kaspofungiinin antamisesta. Erittyminen on hidasta, ja radioaktiivisuuden terminaalinen puoliintumisaika oli 12–15 päivää. Pieni määrä kaspofungiinia (noin 1,4 % annoksesta) erittyy muuttumattomana virtsaan.

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

Erityisryhmät

Kaspofungiinialtistuksen 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 kaspofungiinin farmakokineetiikkaan. Plasman kaspofungiinipitoisuus 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 vähentämällä 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 merkitseviä eroja valkoihoisten, mustien, latinalaisamerikkalaisten ja mestitsien välillä.

Pediatriset potilaat:

Nuorilla (12–17-vuotiailla), jotka saivat kaspofungiinia 50 mg/m²/vrk (enintään 70 mg/vrk), kaspofungiinin AUC_{0-24h} 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/m²/vrk (enintään 70 mg/vrk), kaspofungiinin AUC_{0-24h} 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/m²/vrk (enintään 70 mg/vrk), kaspofungiinin AUC_{0-24h} 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/m²/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/m²/vrk, osoittivat, että AUC_{0-24h} oli samalla tasolla kuin 50 mg/m² saaneilla vanhemmilla lapsilla ja 50 mg:n annoksia saaneilla aikuisilla. Sen sijaan AUC_{0-24h} oli jonkin verran suurempi yhdellä 6 kuukauden ikäisellä lapsella, joka sai annosta 50 mg/m².

Vastasyntyneillä ja imeväisillä (alle 3 kuukauden ikäisillä), jotka saivat kaspofungiinia 25 mg/m²/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 prospektiivisissa 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 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 epästabiili 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 48 tunnin ajan 2–8 °C:ssa ja 24 tunnin ajan enintään 25 °C:ssa, kun laimentamiseen on käytetty 0,9-

prosentista (9 mg/ml), 0,45-prosentista (4,5 mg/ml) tai 0,225-prosentista (2,25 mg/ml) natriumkloridi-infusionesteliuosta 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 käyttökuntoon/laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

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

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyyppin I lasia oleva 10 ml:n injektiopullo, jossa on bromobutyyylitulppa ja alumiinisinetti sekä punainen 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 käyttökuntoon 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 käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

KÄYTTÖOHJEET AIKUISPOTILAIEN HOIDOSSA

Vaihe 1 Käyttökuntoon saattaminen / tavanomainen injektiopullo

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

Valkoinen tai luonnonvalkoinen tiivis kylmäkuivattu jauhe liukenee täydellisesti. Sekoita varovasti kunnes liuos on kirkas. Käyttökuntoon 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 infusionesteliuosta varten ovat natriumkloridi-injektionesteliuos tai laktaattia sisältävä Ringerin liuos. Infusionesteliuos 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 infuusioliavuutta, jos se on lääketieteellisestä syystä välttämätöntä. Älä käytä, jos liuos on samea tai saostunut.

INFUSIONESTELIUOKSEN VALMISTELEMINEN AIKUISPOTILAILLE

ANNOS*	Infuusioipussiin tai -pulloon siirrettävän käyttökuntoon saatetun Caspofungin Mylan -liuoksen tilavuus	Vakioinfuusio (käyttökuntoon saatettu Caspofungin Mylan -liuos lisätty 250 ml:aan) lopullinen pitoisuus	Infuusio pienemmällä tilavuudella (käyttökuntoon saatettu Caspofungin Mylan -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 injektiopullosta)	7 ml	0,14 mg/ml	
35 mg keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa (yhdestä 50 mg:n injektiopullosta) pienemmässä tilavuudessa	7 ml		0,34 mg/ml

* 10,5 ml tulee käyttää kaikissa injektiopulloissa olevien valmisteiden liuottamiseen

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/m² -infuusion valmistaminen yli 3 kuukauden ikäisille lapsipotilaille (käyttäen 50 mg:n injektiopulloa)

- Määritä lapsipotilaalle annettava todellinen kyllästysannos potilaan kehon pinta-alan (laskettu yllä olevalla kaavalla) perusteella seuraavan kaavan mukaan:
Kehon pinta-ala (m²) X 70 mg/m² = 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 injektioneesteisiin käytettävää vettä.^a Näin valmistettua liuosta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia enintään 25 °C:ssa.^b Lopullinen kaspofungiinipitoisuus injektiopullossa on nyt 5,2 mg/ml.
- Ota injektiopullosta laskettua kyllästysannosta (vaihe 1) vastaava määrä lääkettä. Siirrä tämä annos (ml)^c valmista Caspofungin Mylan -liuosta aseptisesti infuusioipussiin (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)^c 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/m² -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:
Kehon pinta-ala (m²) X 50 mg/m² = ylläpitoannos/vrk
Ylläpitoannos ei saa olla yli 70 mg/vrk potilaan lasketusta annoksesta riippumatta.
2. Ota Caspofungin Mylan -injektiopullo jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöön.
3. Lisää aseptisesti 10,5 ml injektioneesteisiin käytettävää vettä.^a Näin käyttökuntoon saatettua liuosta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia enintään 25 °C:ssa.^b Lopullinen kaspofungiinipitoisuus injektiopullossa on nyt 5,2 mg/ml.
4. Ota injektiopullostas laskettua ylläpitoannosta (vaihe 1) vastaava määrä lääkettä. Siirrä tämä annos (ml)^c 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)^c 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 -injektiopullostas saadaan etiketin mukainen täysi annos (50 mg), kun pullostas otetaan 10 ml.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34399

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.10.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.6.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Caspofungin Mylan 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 50 mg kaspo­fungin (som acetat).

1 ml koncentrat innehåller 5,2 mg kaspo­fungin efter upplösning i 10,5 ml vatten för injektionsvätskor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Vitt till naturvitt pulver innan upplösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av invasiv candidiasis hos vuxna och barn.
- Behandling av invasiv aspergillos hos vuxna och barn som är behandlingsresistenta eller intoleranta mot amfotericin B, lipidformuleringar av amfotericin B och/eller itra­konazol. Behandlingsresistens definieras som progress av infektion eller ingen förbättring efter minst 7 dagars tidigare behandling med terapeutiska doser av effektiv antimykotisk terapi.
- Empirisk behandling av troliga svampinfektioner (såsom *Candida* eller *Aspergillus*) hos neutropena vuxna och barn med feber.

4.2 Dosering och administreringsätt

Kaspo­fungin bör initieras av en läkare med erfarenhet av behandling av invasiva svampinfektioner.

Dosering

Vuxna

En 70 mg engångsbolusdos bör administreras dag 1, därefter följt av 50 mg dagligen. För patienter som väger mer än 80 kg rekommenderas, efter den initiala 70 mg bolusdosen, kaspo­fungin 70 mg dagligen (se avsnitt 5.2). Ingen dosjustering är nödvändig med avseende på kön eller etnisk härkomst (se avsnitt 5.2).

Pediatriska patienter (12 månader till 17 år)

Hos barn (i åldern 12 månader till 17 år) ska dosering baseras på patientens kroppsytta (se Instruktion för beredning av infusionslösning till barn, Mostellers formel). För alla indikationer bör en 70 mg/m² engångsbolusdos (ej överstigande en faktisk dos om 70 mg) administreras dag 1, därefter följt av

50 mg/m² dagligen (ej överstigande en faktisk dos om 70 mg dagligen). Om dosen om 50 mg/m² dagligen tolereras väl men inte ger ett tillfredsställande kliniskt svar kan den dagliga dosen ökas till 70 mg/m² dagligen (ej överstigande en faktisk dos om 70 mg dagligen).

Säkerhet och effekt av kaspofungin har inte studerats tillräckligt i kliniska studier med nyfödda barn och spädbarn under 12 månaders ålder. Försiktighet bör vidtas vid behandling av denna åldersgrupp. Begränsade data antyder att kaspofungin 25 mg/m² dagligen hos nyfödda barn och spädbarn (under 3 månaders ålder) och 50 mg/m² dagligen hos unga barn (i åldern 3–11 månader) kan övervägas (se avsnitt 5.2).

Behandlingstid

Behandlingstiden för empirisk behandling bör baseras på patientens kliniska svar. Behandling bör fortsätta upp till 72 timmar efter det att neutropenin (ANC \geq 500) upphört. Patienter med påvisad svampinfektion bör behandlas minst 14 dagar och behandlingen bör fortsätta under minst 7 dagar efter det att både neutropenin och de kliniska symtomen upphört.

Behandlingstiden för invasiv candidiasis bör baseras på patientens kliniska och mikrobiologiska svar. Efter att tecken och symtom på invasiv candidiasis har förbättrats samt mikrobiologiska odlingar varit negativa, kan övergång till oral antimykotisk behandling övervägas. Generellt bör antimykotisk behandling pågå minst 14 dagar efter den sista positiva odlingen.

Behandlingens längd vid invasiv aspergillos bestäms från fall till fall och bör baseras på svårighetsgraden av patientens underliggande sjukdom, återhämtning från immunosuppression samt kliniskt svar. Generellt bör behandlingen fortsätta under minst 7 dagar efter tillbakagång av symtomen.

Säkerhetsinformationen avseende behandlingstider som överstiger 4 veckor är begränsad. Tillgänglig data antyder dock att kaspofungin fortsätter att tolereras väl under längre behandlingstider (upp till 162 dagar hos vuxna patienter och upp till 87 dagar hos barnpatienter).

Särskilda populationer

Äldre

Hos äldre patienter (65 år eller äldre) ökade arean under kurvan (AUC) med cirka 30 %. Ingen rutinmässig dosjustering är dock nödvändig. Det finns endast begränsad erfarenhet från behandling av patienter 65 år och äldre (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig vid nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig vid lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala 5 till 6) hos vuxna. Hos vuxna med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala 7 till 9) rekommenderas 35 mg kaspofungin dagligen baserat på farmakokinetiska data. En initial bolusdos om 70 mg bör administreras dag 1. Det finns ingen klinisk erfarenhet vid kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala över 9) hos vuxna eller vid någon grad av nedsatt leverfunktion hos barn (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med inducerare av metabola enzymer

Begränsade data indikerar efter 70 mg bolusdosen att en höjning av den dagliga dosen av kaspofungin till 70 mg bör övervägas när kaspofungin administreras tillsammans med vissa inducerare av metabola enzymer hos vuxna (se avsnitt 4.5). När kaspofungin administreras tillsammans med samma

inducerare av metabola enzymer hos barn (i åldern 12 månader till 17 år) (se avsnitt 4.5) bör en dos om 70 mg/m² dagligen (ej överstigande en faktisk dos om 70 mg dagligen) övervägas.

Administreringssätt

Efter upplösning och spädning, bör lösningen administreras med långsam intravenös infusion under cirka 1 timme. Den färdiga lösningen är klar, och ska kontrolleras visuellt med avseende på partiklar eller missfärgningar.

För anvisningar om upplösning se avsnitt 6.6.

Både 70 mg och 50 mg injektionsflaskor finns tillgängliga.

Kasprofungin bör ges som en infusion en gång dagligen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Anafylaxi har rapporterats under administrering av kasprofungin. Om detta inträffar bör kasprofungin avbrytas och lämplig behandling ges. Möjliga histaminmedierade biverkningar, såsom utslag, ansiktssvullnad, angioödem, klåda, värmekänsla eller bronkialspasm har rapporterats och kan kräva utsättande och/eller administrering av lämplig behandling.

Begränsade data antyder att kasprofungin inte täcker mindre vanliga icke-*Candida*-jästarter och icke-*Aspergillus*-mögelarter. Effekten av kasprofungin mot dessa svamppatogener har inte fastställts.

Samtidig användning av kasprofungin och ciklosporin har utvärderats hos vuxna friska frivilliga och hos vuxna patienter. Vissa vuxna friska frivilliga vilka fick två 3 mg/kg doser av ciklosporin med kasprofungin visade övergående förhöjningar av alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) på mindre eller lika med 3 gånger övre normalgränsen (ULN) vilka normaliserades vid utsättande av terapin. I en retrospektiv studie med 40 patienter behandlade med kasprofungin och ciklosporin i normal klinisk praxis under 1 till 290 dagar (median 17,5 dagar), konstaterades inga allvarliga leverbiverkningar. Dessa data talar för att kasprofungin kan användas till patienter som får ciklosporin när den potentiella nyttan överväger den potentiella risken. Noggrann monitorering av leverenzymer bör övervägas om kasprofungin och ciklosporin ges samtidigt.

Hos vuxna patienter med mild eller måttlig leverfunktionsnedsättning, ökar AUC med ca 20 % respektive 75 %. En reducerad daglig dos till 35 mg rekommenderas vid måttligt nedsatt leverfunktion hos vuxna. Det finns ingen klinisk erfarenhet vid kraftigt nedsatt leverfunktion hos vuxna eller vid någon grad av nedsatt leverfunktion hos barn. En högre exponering än vid måttligt nedsatt leverfunktion förväntas och kasprofungin bör användas med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Laboratorieavvikelser i leverfunktionstester har setts hos friska försökspersoner samt hos patienter, vuxna och barn, som behandlats med kasprofungin. Hos vissa vuxna och barn med allvarliga bakomliggande sjukdomar som fick flera läkemedel samtidigt med kasprofungin har fall av kliniskt signifikant leverdysfunktion, hepatit och leversvikt rapporterats. Ett orsakssamband med kasprofungin har dock inte fastställts. Patienter som utvecklar onormala leverfunktionsvärden under

kaspofunginbehandling bör övervakas avseende tecken på försämrad leverfunktion och risken/nyttan av fortsatt kaspofunginbehandling bör omvärderas.

Fall av Stevens-Johnson syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats efter att kaspofungin lanserats på marknaden. Hos patienter med anamnes på allergiska hudreaktioner ska försiktighet vidtas (se avsnitt 4.8).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-studier visar att kaspofungin inte är en hämmare av något enzym i cytokrom P450 (CYP) systemet. I kliniska studier inducerade kaspofungin inte CYP3A4-metabolismen för andra substanser. Kaspofungin är inte ett substrat för P-glykoprotein och är ett svagt substrat för cytokrom P450-enzymerna. Kaspofungin har dock visats interagera med andra läkemedel i farmakologiska och kliniska studier (se nedan).

I två kliniska studier med vuxna friska individer, ökade ciklosporin A (en 4 mg/kg dos eller två 3 mg/kg doser med 12 timmars mellanrum) AUC för kaspofungin med cirka 35 %. Dessa AUC-ökningar beror sannolikt på reducerat upptag i levern av kaspofungin. Kaspofungin höjde inte plasmanivåerna av ciklosporin. Övergående förhöjningar av lever-ALAT och ASAT på mindre eller lika med 3 gånger övre normalgränsen (ULN), vilka normaliserades vid utsättande av läkemedlen, förekom när kaspofungin och ciklosporin gavs samtidigt. I en retrospektiv studie med 40 patienter behandlade med kaspofungin och ciklosporin i normal klinisk praxis under 1 till 290 dagar (median 17,5 dagar), konstaterades inga allvarliga leverbiverkningar (se avsnitt 4.4). En noggrann monitorering av leverenzymerna bör övervägas då dessa två läkemedel ges samtidigt.

Kaspofungin reducerade dalvärdeskoncentrationen av takrolimus med 26 % hos vuxna friska frivilliga. För patienter vilka får båda behandlingarna, är rutinkontroll av blodkoncentrationerna av takrolimus samt lämplig dosjustering av takrolimus obligatorisk.

Kliniska studier med vuxna friska frivilliga visar att farmakokinetiken för kaspofungin inte kliniskt relevant påverkas av itraconazol, amfotericin B, mykofenolat, nelfinavir eller takrolimus. Kaspofungin påverkade inte farmakokinetiken för amfotericin B, itraconazol, rifampicin eller mykofenolatmofetil. Trots att säkerhetsdata är begränsad tycks inga särskilda försiktighetsåtgärder krävas när amfotericin B, itraconazol, nelfinavir eller mykofenolatmofetil ges tillsammans med kaspofungin.

Rifampicin gav en 60 % ökning av AUC och en 170 % ökning av dalvärdeskoncentrationen av kaspofungin under den första dagen då båda läkemedlen initierades samtidigt hos vuxna friska frivilliga. Dalvärdesnivån för kaspofungin minskade gradvis efter upprepad administrering. Efter två veckors administrering hade rifampicin en begränsad effekt på AUC men dalvärdesnivåerna var 30 % lägre än hos vuxna individer som endast fick kaspofungin. Mekanismen för interaktionen kan möjligen vara en initial hämning med en därpå följande induktion av transportproteiner. En liknande effekt kan förväntas för andra läkemedel som inducerar metabola enzymer. Begränsade data från populationsfarmakokinetiska studier indikerar att samtidig användning av kaspofungin med inducerarna efavirenz, nevirapin, rifampicin, dexametason, fenytoin eller karbamazepin kan resultera i en minskning av AUC för kaspofungin. Vid samtidig administrering av inducerare av metabola enzymer bör en höjning av den dagliga dosen av kaspofungin till 70 mg, efter 70 mg bolusdosen, övervägas hos vuxna (se avsnitt 4.2).

Samtliga läkemedelsinteraktionsstudier hos vuxna som beskrivits ovan utfördes med 50 mg eller 70 mg kaspofungin dagligen. Interaktion med andra läkemedel vid användande av högre doser av kaspofungin har inte studerats.

Resultat från regressionsanalyser av farmakokinetiska data hos barn visar att samtidig administrering av dexametason och kaspofungin kan resultera i kliniskt betydelsefulla sänkningar av dalvärdeskoncentrationen av kaspofungin. Dessa fynd kan indikera att barn uppvisar liknande sänkningar med inducerare som har observerats hos vuxna. När kaspofungin ges till barn (i åldern 12 månader till 17 år) tillsammans med inducerare av läkemedelsclearance såsom rifampicin, efavirenz, nevirapin, fenytoin, dexametason eller karbamazepin, bör en dos om 70 mg/m² dagligen (ej överstigande en faktisk dos om 70 mg dagligen) övervägas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data tillgängliga för användning av kaspofungin hos gravida kvinnor. Kaspofungin bör inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Djurstudier har visat toxikologiska effekter på utvecklingen (se avsnitt 5.3). Kaspofungin har i djurstudier visats passera placentabariären.

Amning

Det är okänt om kaspofungin utsöndras i bröstmjolk hos människa. Tillgänglig farmakodynamisk/toxikologisk data från djur har visat utsöndring av kaspofungin i mjölk. Kvinnor som får kaspofungin bör inte amma.

Fertilitet

Kaspofungin hade inga effekter på fertilitet i studier utförda på han- och honråttor (se avsnitt 5.3). Det finns inga kliniska data för kaspofungin för att utvärdera påverkan på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Överkänslighetsreaktioner (anafylaxi och möjliga histaminmedierade biverkningar) har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med invasiv aspergillos rapporterades även lungödem, svår andningsinsufficiens hos vuxna (ARDS) och infiltrat synliga vid röntgenundersökningar.

Vuxna

I kliniska studier fick 1 865 vuxna individer en eller flera doser av kaspofungin: 564 febrila neutropena patienter (empirisk behandlingsstudie), 382 patienter med invasiv candidiasis, 228 patienter med invasiv aspergillos, 297 patienter med avgränsade *Candida*-infektioner och 394 individer inkluderades i fas I-studier. I den empiriska behandlingsstudien hade patienterna erhållit kemoterapi mot malignitet eller undergått hematopoetisk stamcellstransplantation (inklusive 39 allogena transplantationer). I de studier där patienter med dokumenterade *Candida*-infektioner ingick hade majoriteten av patienterna med invasiva *Candida*-infektioner allvarliga underliggande medicinska tillstånd (t ex hematologiska eller andra maligna sjukdomar, nyligen genomgått större kirurgiskt ingrepp, HIV) som krävde samtidig multipelmedicinering. Patienterna i den icke-jämförande *Aspergillus*-studien hade ofta allvarliga predisponerande medicinska tillstånd (t ex

benmärgs- eller perifera stamcellstransplantationer, hematologiska maligna sjukdomar, solida tumörer eller organtransplantationer) vilka krävde samtidig multipelmedicinering.

Flebit var en vanligt rapporterad biverkan vid det lokala injektionsstället i alla patientgrupper.

Andra lokala reaktioner inkluderade erytem, smärta/ömhet, klåda, vätskeutsöndring och en brännande känsla.

Rapporterade kliniska biverkningar och laboratorieavvikelser hos samtliga vuxna behandlade med kaspofungin (totalt 1 780) var generellt milda och ledde sällan till avbrott.

Följande biverkningar har rapporterats under kliniska studier och/eller användning efter godkännande:

Biverkningstabell

Klassificering av organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet	minskat hemoglobin, minskad hematokrit, minskat antal vita blodkroppar	anemi, trombocytopeni, koagulopati, leukopeni, ökat antal eosinofiler, minskat antal blodplättar, ökat antal blodplättar, minskat antal lymfocyter, ökat antal vita blodkroppar, minskat antal neutrofiler	
Metabolism och nutrition	hypokalemi	vätskeöverskott, hypomagnesemi, anorexi, rubbningar i elektrolytbalans, hyperglykemi, hypokalcemi, metabolisk acidosis	
Psykiska störningar		ångest, desorientering, insomnia	
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	yrsel, dysgeusi, parestesi, somnolens, tremor, hypestesi	
Ögon		okulär ikterus, dimsyn, ögonlocksödem, ökat tårflöde	
Hjärtat		palpitationer, takykardi, arytmier, förmaksflimmer, kronisk hjärtsvikt	
Blodkärl	flebit	tromboflebit, blodvallning, värmevallning, hypertoni, hypotoni	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	dyspné	nästäppa, faryngolaryngoal smärta, takypné, bronkospasm, hosta, paroxysmal nattlig dyspné, hypoxi, rassel, väsande andning	
Mag-tarmkanalen	illamående, diarré, kräkningar	buksmärtor, smärta i övre delen av buken, muntorrhet, dyspepsi, magbesvär, utspänd buk, ascites, förstoppning, dysfagi, flatulens	
Lever och gallvägar	förhöjda levervärden (ASAT, ALAT och alkaliska fosfataser, konjugerat och totalt bilirubin)	gallstas, hepatomegali, hyperbilirubinemi, gulsot, onormal leverfunktion, hepatotoxicitet, leverstörningar, ökat gamma-GT	
Hud och subkutan vävnad	utslag, klåda, erytem, hyperhidros	erythema multiforme, makulösa hudutslag, makulopapulösa hudutslag,	toxisk epidermal nekrolys och

Klassificering av organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		kliande utslag, urtikaria, allergisk dermatit, generell klåda, erytematösa utslag, generella utslag, morbiliforma utslag, hudlesioner	Stevens-Johnson syndrom (se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	ledvärk	ryggsmärta, smärta i extremitet, benvävnadssmärta, muskelsvaghet, muskelvärk	
Njurar och urinvägar		njursvikt, akut njursvikt	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	pyrexia, frossa, klåda vid infusionsstället	smärta, smärta vid kateteringång, trötthet, känna sig frusen, känna sig varm, erytem vid infusionsstället, induration vid infusionsstället, smärta vid infusionsstället, svullnad vid infusionsstället, flebit vid injektionsstället, perifert ödem, ömhet, bröstbehag, bröstsmärta, ansiktsödem, känsla av ändrad kroppstemperatur, induration, extravasation vid infusionsstället, irritation vid infusionsstället, flebit vid infusionsstället, utslag vid infusionsstället, urtikaria vid infusionsstället, erytem vid injektionsstället, ödem vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället, sjukdomskänsla, ödem	
Undersökningar	sänkt serumkalium, minskad blodalbumin	förhöjt serumkreatinin, positivt test för röda blodkroppar i urin, minskat totalprotein, förekomst av protein i urin, förlängd protrombintid, minskad protrombintid, sänkt serumnatrium, ökat serumnatrium, sänkt serumkalcium, ökat serumkalcium, sänkt serumklorid, ökat blodglukos, sänkt serummagnesium, sänkt serumfosfat, ökat serumfosfat, ökat serumurea, ökad partiell tromboplastintid, sänkt bikarbonathalt i serum, ökad serumklorid, ökat serumkalium, ökat blodtryck, minskad urinsyra i blodet, blod i urinen, onormala andningsljud, minskad koldioxid, ökade halter av immunosuppressiva läkemedel, ökat INR, urincylindrar, positivt test för vita blodkroppar i urin och förhöjt pH i urin.	

Kaspofungin har också utvärderats i dosen 150 mg dagligen (givet under upp till 51 dagar) hos 100 vuxna patienter (se avsnitt 5.1). I studien jämfördes kaspofungin 50 mg dagligen (efter 70 mg engångsbolusdos dag 1) med 150 mg dagligen som behandling av invasiv candidiasis. I denna patientgrupp föreföll säkerheten för kaspofungin givet i högdos i allmänhet vara jämförbar med den som sågs hos patienter som fick kaspofungin i dosen 50 mg dagligen. Andelen patienter som fick en allvarlig läkemedelsrelaterad biverkning, eller som fick en läkemedelsrelaterad biverkning som ledde till avbrytande av behandling med kaspofungin, var jämförbara i de två behandlingsgrupperna.

Pediatrika patienter

Data från 5 kliniska studier som avslutats hos 171 barn antyder att den sammantagna kliniska biverkningsincidensen (26,3 %; 95 % KI -19,9, 33,6) inte är sämre än vad som rapporterats för vuxna som behandlats med kaspofungin (43,1 %; 95 % KI -40,0, 46,2). Troligtvis har barn däremot en annan biverkningsprofil jämfört med vuxna patienter. De vanligaste läkemedelsrelaterade biverkningarna som rapporterats hos barn som behandlats med kaspofungin var pyrexia (11,7 %), hudutslag (4,7 %) och huvudvärk (2,9 %).

Följande biverkningar har rapporterats:

Biverkningstabell

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)
Blodet och lymfsystemet		ökat antal eosinofiler
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk
Hjärtat		takykardi
Blodkärl		blodvällning, hypotension
Lever och gallvägar		förhöjda leverenzymvärden (ASAT och ALAT)
Hud och subkutan vävnad		utslag, klåda
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	feber	frossa, smärta vid kateterområdet
Undersökningar		sänkt kalium, hypomagnesemi, förhöjt glukos, sänkt fosfat och förhöjt fosfat

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Oavsiktlig administration av upp till 400 mg kaspofungin under en dag har rapporterats. Dessa händelser resulterade inte i några kliniskt betydelsefulla biverkningar. Kaspofungin är inte dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, ATC-kod: J02AX04

Verkningsmekanism

Kaspofunginacetat är en semisyntetisk lipopeptidsubstans (echinocandin) syntetiserad från en fermentationsprodukt av *Glarea lozoyensis*. Kaspofunginacetat hämmar syntesen av beta (1,3)-D-glukan, en essentiell komponent i cellväggen hos många filamentösa svampar och jäst. Beta (1,3)-D-glukan finns inte i däggdjursceller.

Fungicid effekt av kaspofungin har visats mot *Candida* jäst. *In vitro* och *in vivo* studier visar att exponering av *Aspergillus* för kaspofungin resulterar i lysering och död av hyfernas apikala ändar och förgreningar, där celltillväxt och delning sker.

Farmakodynamisk effekt

Kaspofungin har *in vitro* effekt gentemot *Aspergillus* arter (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52] och *Aspergillus candidus* [N = 3]). Kaspofungin har även *in vitro* effekt gentemot *Candida*-arter (*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] och *Candida tropicalis* [N = 258]), inklusive isolat med multipel resistens, transportmutationer och de med förvärvad eller inneboende resistens gentemot flukonazol, amfotericin B och 5-flucytosin. Känslighetstester utfördes enligt en modifikation av både Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, tidigare känt som National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS]) metod M38-A2 (för *Aspergillus* arter) och metod M27-A3 (för *Candida* arter).

Standardiserade tekniker för känslighetsanalyser av jäst har fastställts enligt EUCAST. På grund av betydande variationer av MIC-intervall laboratorier emellan, har EUCAST-brytpunkter ännu inte fastställts för kaspofungin. I avsaknad av brytpunkter bör *Candida*-isolat som är känsliga för anidulafungin och micafungin anses vara känsliga för kaspofungin. På liknande sätt kan *C. parapsilosis*-isolat som har intermediär känslighet för anidulafungin och micafungin anses ha intermediär känslighet för kaspofungin.

Resistensmekanism

Candida-isolat med minskad känslighet för kaspofungin har identifierats hos ett fåtal patienter under behandling (MIC-värden för kaspofungin > 2 mg/l (4- till 30-faldig ökning av MIC) har rapporterats vid användande av standardiserade MIC-testtekniker godkända enligt CLSI). Den identifierade resistensmekanismen är FKS1 och/eller FKS2 (för *C. glabrata*) genmutationer. Dessa fall korrelerar med dåligt kliniskt utfall.

Utveckling av resistens *in vitro* mot kaspofungin hos *Aspergillus* arter har identifierats. Med begränsad klinisk erfarenhet har resistens mot kaspofungin hos patienter med invasiv aspergillos observerats. Mekanismen för resistens har inte fastställts. Incidensen för resistens mot kaspofungin hos olika

kliniska *Aspergillus*-isolat är sällsynt. Resistens mot kaspofungin i *Candida* har observerats men incidensen kan variera mellan arter eller regioner.

Klinisk effekt och säkerhet

Invasiv candidiasis hos vuxna: 239 patienter inkluderades i en initial studie för att jämföra kaspofungin och amfotericin B vid behandling av invasiv candidiasis. 24 patienter hade neutropeni. Den vanligast förekommande diagnosen var infektioner i blodomloppet (*candidaemi*) (77 %, n=186) och *Candida*-peritonit (8 %, n=19); patienter med *Candida*-endokardit, osteomyelit eller meningit exkluderades från studien. Kaspofungin 50 mg gavs en gång dagligen efter en 70 mg bolusdos, medan amfotericin B gavs i doserna 0,6 till 0,7 mg/kg/dag till icke-neutropena patienter eller 0,7 till 1,0 mg/kg/dag till neutropena patienter. Medellängden av intravenös behandling var 11,9 dagar, med ett spann från 1 till 28 dagar. Ett positivt svar krävde både tillbakagång av symtom och negativ mikrobiologisk status för *Candida*-infektion. 224 patienter inkluderades i den primära effektanalysen (MITT analys) av svar vid avslutad IV studiebehandling; positiv svarsfrekvens vid behandling av invasiv candidiasis var jämförbar för kaspofungin (73 % [80/109]) och amfotericin B (62 % [71/115]) [procentuell skillnad 12,7 (95,6 % CI -0,7, 26,0)]. För patienter med *candidaemi*, var positiv svarsfrekvens vid slutet av IV studiebehandling jämförbar för kaspofungin (72 % [66/92]) och amfotericin B (63 % [59/94]) i den primära effektanalysen (MITT analys) [procentuell skillnad 10,0 (95,0 % CI -4,5, 24,5)]. Patientdata gällande infektionsställen utanför blodomloppet är mera begränsade. För neutropena patienter var positiv svarsfrekvens 7/14 (50 %) i gruppen med kaspofungin och 4/10 (40 %) i gruppen med amfotericin B. Dessa begränsade data stöds av resultaten från den empiriska behandlingsstudien.

I en andra studie erhöll patienter med invasiv candidiasis dagliga doser av kaspofungin 50 mg/dag (efter en 70 mg engångsbolusdos på dag 1) eller kaspofungin 150 mg/dag (se avsnitt 4.8). I den här studien gav man kaspofungindosen under 2 timmar (i stället för under 1 timme som är rutin). I studien hade man uteslutit patienter med misstänkt endokardit, meningit eller osteomyelit orsakade av *Candida*. Patienter med behandlingsresistens mot tidigare givna antimykotikum togs heller inte med då denna studie var en förstahands-behandlingsstudie. Antalet patienter med neutropeni som togs med i studien var också begränsad (8,0 %). I den här studien var effekt sekundär endpoint. Patienter som uppfyllde intagningskriterier och som erhöll en eller flera kaspofungindoser togs med i effektanalysen. Andelen patienter med positivt behandlingssvar vid slutet av kaspofunginbehandlingen var likartad i de två behandlingsgrupperna: 72 % (73/102) och 78 % (74/95) för 50 mg respektive 150 mg kaspofungin (skillnad 6,3 % [95 % CI -5,9, 18,4]).

Invasiv aspergillos hos vuxna: Sextionio vuxna patienter (ålder 18–80) med invasiv aspergillos inkluderades i en öppen icke-jämförande studie för att utvärdera säkerhet, tolerans och effekt av kaspofungin. Inkluderade patienter var antingen behandlingsresistenta (framskridande sjukdom eller ingen förbättring med andra antimykotika behandlingar givna under minst 7 dagar) (84 % av de inkluderade patienterna) eller intoleranta mot (16 % av inkluderade patienter) andra antimykotiska standardbehandlingar. De flesta patienter hade underliggande tillstånd (hematologiska maligna sjukdomar [N = 24], allogen benmärgstransplantation eller stamcellstransplantation [N = 18], organtransplantation [N = 8], solid tumör [N = 3] eller andra tillstånd [N = 10]). Stringenta definitioner, utarbetade efter Mycoses Study Group Criteria, användes för diagnostisering av invasiv aspergillos och för terapisvar (positivt svar krävde kliniskt signifikant förbättring såväl på röntgenbilder som utifrån symtom). Medellängden av behandlingen var 33,7 dagar, med ett spann från 1 till 162 dagar. En oberoende expertpanel fastställde att 41 % (26/63) av patienterna som fick minst en dos av kaspofungin hade ett positivt svar. För de patienter som fick mer än 7 dagars behandling med kaspofungin, svarade 50 % (26/52) positivt. Frekvensen positiva behandlingssvar hos patienter som antingen var behandlingsresistenta för eller intoleranta mot tidigare terapier var 36 % (19/53)

respektive 70 % (7/10). Trots att doserna av tidigare antimykotiska behandlingar hos 5 patienter vilka inkluderades som behandlingsresistenta var lägre än de som vanligen administreras vid invasiv aspergillos, var den positiva svarsfrekvensen under behandling med kaspofungin hos dessa patienter liknande den som sågs hos de resterande behandlingsresistenta patienterna (2/5 respektive 17/48). Hos patienter med lungsjukdom och extrapulmonär sjukdom var svarsfrekvensen 47 % (21/45) respektive 28 % (5/18). Hos patienter med extrapulmonär sjukdom svarade 2 av 8 patienter som hade definitivt, troligt eller möjligt CNS engagemang positivt.

Empirisk behandling av neutropena vuxna patienter med feber: Totalt 1 111 patienter med ihållande feber och neutropeni inkluderades i en klinisk studie och behandlades med antingen kaspofungin 50 mg dagligen efter en 70 mg bolusdos eller med liposomalt amfotericin B 3,0 mg/kg/dag. Patienter som uppfyllde studiens kriterier hade erhållit kemoterapi mot malignitet eller genomgått hematopoetisk stamcellstransplantation, samt uppvisade neutropeni (< 500 celler/mm³ under 96 timmar), feber (> 38,0 °C) och svarade inte på > 96 timmars parenteral antibakteriell behandling. Patienterna skulle behandlas upp till 72 timmar efter det att neutropenin upphört, med en maximal behandlingstid på 28 dagar. Patienter hos vilka man kunde dokumentera svampinfektion kunde dock behandlas under längre tid. Om läkemedlet tolererades väl men patientens feber fortsatte och det kliniska tillståndet försämrades efter fem dagars behandling kunde dosen av prövningsläkemedlet ökas till 70 mg/dag av kaspofungin (13,3 % av de behandlade patienterna) eller till 5,0 mg/kg/dag av liposomalt amfotericin B (14,3 % av de behandlade patienterna). 1095 patienter inkluderades i den primära "Modified Intention-To-Treat" (MITT) effektanalysen av ett allmänt positivt svar; kaspofungin (33,9 %) var lika effektivt som liposomalt amfotericin B (33,7 %) [procentuell skillnad 0,2 (95,2 % CI -5,6; 6,0)]. Ett allmänt positivt svar krävde att man skulle uppfylla följande fem kriterier: (1) framgångsrik behandling av alla svampinfektioner som fanns vid studiestart (kaspofungin 51,9 % [14/27], liposomalt amfotericin B 25,9 % [7/27]), (2) inget utbrott av svampinfektioner under behandling med studieläkemedel eller inom sju dagar efter avslutad behandling (kaspofungin 94,8 % [527/556], liposomalt amfotericin B 95,5 % [515/539]), (3) överlevnad under sju dagar efter avslutad studiebehandling (kaspofungin 92,6 % [515/556], liposomalt amfotericin B 89,2 % [481/539]), (4) inget avbrott i behandlingen med prövningsläkemedlet på grund av läkemedelsrelaterad toxicitet eller brist på effekt (kaspofungin 89,7 % [499/556], liposomalt amfotericin B 85,5 % [461/539]), och (5) febern skulle gå över under perioden av neutropeni (kaspofungin 41,2 % [229/556], liposomalt amfotericin B 41,4 % [223/539]). Svarsfrekvensen för kaspofungin respektive liposomalt amfotericin B för infektioner vid studiestart orsakade av *Aspergillus* arter var 41,7 % (5/12) och 8,3 % (1/12), och av *Candida* arter var 66,7 % (8/12) och 41,7 % (5/12). Patienter i kaspofungingruppen fick genombrottsinfektioner orsakade av följande ovanliga jäst- och mögelarter: *Trichosporon* arter (1), *Fusarium* arter (1), *Mucor* arter (1) och *Rhizopus* arter (1).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av kaspofungin utvärderades hos barn, i åldern 3 månader till 17 år, i två prospektiva kliniska multicenterstudier. Studieupplägget, diagnoskriterier och kriterier för effektutvärdering var likvärdiga motsvarande studier på vuxna (se avsnitt 5.1).

Den första studien, i vilken 82 patienter i åldern 2 till 17 år inkluderades, var en randomiserad, dubbelblind studie där man jämförde kaspofungin (50 mg/m² iv en gång dagligen efter en engångsbolusdos om 70 mg/m² administrerad dag 1 [ej överstigande 70 mg dagligen]) och liposomalt amfotericin B (3 mg/kg iv dagligen) i en 2:1 behandlingsregim (56 patienter fick kaspofungin, 26 patienter fick liposomalt amfotericin B) som empirisk behandling hos barn med ihållande feber och neutropeni. Den totala frekvensen av framgångsrika resultat i den primära effektanalysen (MITT analys), där risk strata beaktats, var följande: 46,6 % (26/56) för kaspofungin och 32,2 % (8/25) för liposomalt amfotericin B.

Den andra studien var en prospektiv, öppen, icke-jämförande studie för att utvärdera säkerhet och effekt av kaspofungin hos barn (i åldern 6 månader till 17 år) med invasiv candidiasis, esofageal candidiasis och invasiv aspergillos (som undsättande behandling). 49 patienter inkluderades och fick kaspofungin 50 mg/m² iv en gång dagligen efter en engångsbolusdos om 70 mg/m² administrerad dag 1 [ej överstigande 70 mg dagligen] av vilka 48 inkluderades i den primära effektanalysen (MITT analys). Av dessa hade 37 patienter invasiv candidiasis, 10 hade invasiv aspergillos och 1 patient hade esofageal candidiasis. Den positiva svarsfrekvensen, efter indikation, var i slutet av kaspofunginbehandling följande i den primära effektanalysen (MITT analys): 81 % (30/37) med invasiv candidiasis, 50 % (5/10) med invasiv aspergillos och 100 % (1/1) med esofageal candidiasis.

I en dubbelblind, randomiserad (2:1) jämförande kontrollerad studie, utvärderades säkerhet, tolerabilitet och effekt av kaspofungin (2 mg/kg/dag intravenöst, infunderad under 2 timmar) mot amfotericin B-desoxikolat (1 mg/kg/dag) hos nyfödda och spädbarn under 3 månaders ålder med (odlingsbekräftad) invasiv candidiasis. På grund av otillfredsställande rekrytering avslutades studien tidigt och endast 51 patienter randomiserades. Andelen patienter med svampfri överlevnad vid 2 veckor efter behandling i kaspofungingruppen (71,0 %) var likartad den som sågs i behandlingsgruppen för amfotericin B-desoxikolat (68,8 %). Baserat på denna studie kan inga doseringsrekommendationer för nyfödda och spädbarn göras.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Kaspofungin binds i hög grad till albumin. Den obundna fraktionen av kaspofungin i plasma varierar mellan 3,5 % hos friska frivilliga till 7,6 % hos patienter med invasiv candidiasis. Distribution spelar den huvudsakliga rollen för farmakokinetiken av kaspofungin i plasma och är det hastighetskontrollerande steget i både alfa- och betadispositionsfaserna. Distribution in i vävnad kulminerade 1,5 till 2 dagar efter dosering när 92 % av dosen hade distribuerats in i vävnaderna. Det är troligt att bara en liten del av det kaspofungin som tagits upp i vävnad senare återgår till plasma som moderssubstans. Därför sker eliminationen i frånvaro av distributionsjämvikt och ett sant estimat av distributionsvolymen för kaspofungin är för närvarande omöjlig att göra.

Metabolism

Kaspofungin genomgår spontan nedbrytning till en förening med öppen ring. Ytterligare metabolism involverar peptidhydrolys och N-acetylering. Två intermediära föreningar, bildade under nedbrytning av kaspofungin till föreningen med öppen ring, bildar kovalenta bindningar med plasmaproteiner vilket resulterar i en låg grad av irreversibel bindning till plasmaproteiner.

In vitro studier visar att kaspofungin inte är en hämmare av cytokrom P450 enzymerna 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4. I kliniska studier varken hämmade eller inducerade kaspofungin CYP3A4-metabolismen för andra läkemedel. Kaspofungin är inte ett substrat för P-glykoprotein och är ett svagt substrat för cytokrom P450 enzymer.

Eliminering

Elimineringen av kaspofungin från plasma är långsam, med ett clearance på 10–12 ml/min. Plasmakoncentrationen av kaspofungin minskar på ett polyfasiskt sätt efter en 1-timmars intravenös infusion. En kort alfafas ses direkt efter infusionen, följt av en betafas med en halveringstid på 9 till 11 timmar. En ytterligare gammafas ses också med en halveringstid på 45 timmar. Distribution snarare än exkretion eller biotransformation, är den dominerande mekanism som påverkar plasmaclearance.

Cirka 75 % av en radioaktiv dos återfanns inom 27 dagar: 41 % i urin och 34 % i feces. Utsöndring eller biotransformation av kaspofungin är liten under de första 30 timmarna efter administrering. Utsöndringen är långsam och den terminala halveringstiden för radioaktivitet var 12 till 15 dagar. En liten mängd kaspofungin utsöndras oförändrad i urinen (cirka 1,4 % av en dos).

Kaspofungin uppvisar en måttlig icke-linjär farmakokinetik med ökad ackumulering med ökad dos och ett dosberoende över tiden för att nå steady state vid administrering av multipla doser.

Särskilda populationer

Ökad exponering för kaspofungin sågs hos vuxna patienter med njurfunktionsnedsättning samt mild leverfunktionsnedsättning, hos kvinnor och hos äldre. Generellt var ökningen måttlig och inte tillräckligt stor för att föranleda dosjustering. Hos vuxna patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning eller patienter med högre vikt, kan en dosjustering vara nödvändig (se nedan).

Vikt: I farmakokinetiska populationsanalyser har vikten hos vuxna patienter med candidiasis setts påverka farmakokinetiken för kaspofungin. Plasmakoncentrationen minskade med ökande vikt. Den genomsnittliga exponeringen hos en vuxen patient vägande 80 kg förväntades vara 23 % lägre jämfört med en vuxen patient som väger 60 kg (se avsnitt 4.2).

Leverfunktionsnedsättning: Hos vuxna patienter med lätt och måttlig leverfunktionsnedsättning ökade AUC cirka 20 respektive 75 %. Det finns ingen klinisk erfarenhet vid svår leverfunktionsnedsättning hos vuxna eller vid någon grad av nedsatt leverfunktion hos barn. I en multipeldosstudie har reduktion av dagliga dosen till 35 mg vid måttlig leverfunktionsnedsättning hos vuxna visats ge liknande AUC som erhållits hos vuxna individer med normal leverfunktion vilka får standardbehandling (se avsnitt 4.2).

Njurfunktionsnedsättning: I en klinisk studie med 70 mg i engångsdos, liknade farmakokinetiken för kaspofungin hos vuxna frivilliga med mild njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 50–80 ml/min) den hos kontrollindividerna. Måttlig (kreatininclearance 31–49 ml/min), framskriden (kreatininclearance 5–30 ml/min) och slutstadiet av (kreatininclearance < 10 ml/min och dialysberoende) njurfunktionsnedsättning ökade plasmakoncentrationerna av kaspofungin måttligt efter administrering av en engångsdos (AUC intervall 30–49 %). Hos vuxna patienter med invasiv candidiasis, esofageal candidiasis eller invasiv aspergillos, vilka fick multipla doser dagligen av kaspofungin 50 mg sågs dock inga signifikanta effekter på koncentrationen för kaspofungin vid mild till framskriden njurfunktionsnedsättning. Inga dosjusteringar är nödvändiga för patienter med njurfunktionsnedsättning. Kaspofungin är inte dialyserbart, vilket innebär att extra dosering inte krävs efter hemodialys.

Kön: Plasmakoncentrationen av kaspofungin var i genomsnitt 17–38 % högre hos kvinnor än hos män.

Äldre: En måttlig ökning av AUC (28 %) och C_{24h} (32 %) observerades hos äldre manliga individer jämfört med yngre manliga individer. Hos patienter som behandlades empiriskt eller hade invasiv candidiasis sågs en liknande liten ålderseffekt hos äldre patienter i förhållande till yngre patienter.

Etnisk härkomst: Farmakokinetiska patientdata indikerade att inga kliniskt signifikanta skillnader förelåg i farmakokinetiken för kaspofungin hos kaukasier, svarta, latinamerikaner och mestiser.

Pediatriska patienter:

Hos ungdomar (i åldern 12–17 år) som behandlades med kaspofungin 50 mg/m² dagligen (maximalt 70 mg dagligen) var kaspofungin plasma AUC_{0-24 hr} vanligtvis jämförbar med den som observerades hos vuxna som behandlades med 50 mg dagligen. Alla ungdomar fick doser > 50 mg dagligen och faktum är att 6 av 8 fick den maximala dosen om 70 mg dagligen. Plasmakoncentrationerna av kaspofungin hos dessa ungdomar var minskade i förhållande till vuxna som fick 70 mg dagligen, den dos som oftast gavs till ungdomar.

Hos barn (i åldern 2 till 11 år) som behandlades med kaspofungin 50 mg/m² dagligen (maximalt 70 mg dagligen) var kaspofungin plasma AUC_{0-24 hr} efter flera doser jämförbar med den som observerades hos vuxna som behandlades med 50 mg dagligen.

Hos små barn (i åldern 12 till 23 månader) som behandlades med kaspofungin 50 mg/m² dagligen (maximalt 70 mg dagligen) var kaspofungin plasma AUC_{0-24 hr} efter flera doser jämförbar med den som observerades hos vuxna som behandlades med 50 mg dagligen och hos äldre barn (i åldern 2-11 år) som behandlades med 50 mg/m² dagligen.

Tillgängliga data avseende farmakokinetik, säkerhet och effekt är totalt sett begränsad hos barn i åldern 3 till 10 månader. Farmakokinetiska data från ett 10 månader gammalt barn som behandlades med 50 mg/m² dagligen visade ett AUC_{0-24 hr} inom samma intervall som det som observerades hos äldre barn och vuxna med dosen 50 mg/m² respektive 50 mg, medan i ett 6 månader gammalt barn som behandlades med 50 mg/m² dagligen, var AUC_{0-24 hr} något högre.

Hos nyfödda barn och spädbarn (< 3 månader) som behandlades med kaspofungin 25 mg/m² dagligen (motsvarande en daglig genomsnittsdos om 2,1 mg/kg) var kaspofungin peak-koncentration (C_{1 hr}) och kaspofungin dalvärdeskoncentration (C_{24 hr}) efter flera doser jämförbara med de som observerades hos vuxna som behandlades med kaspofungin 50 mg dagligen. Dag 1 var C_{1 hr} jämförbar och C_{24 hr} måttligt förhöjt (36 %) hos dessa nyfödda barn och spädbarn i förhållande till vuxna. Variabilitet sågs dock för både C_{1 hr} (dag 4 geometriskt medelvärde 11,73 µg/ml, inom intervallet 2,63 till 22,05 µg/ml) och C_{24 hr} (dag 4 geometriskt medelvärde 3,55 µg/ml, inom intervallet 0,13 to 7,17 µg/ml). AUC_{0-24 hr} mätningar utfördes inte i denna studie på grund av det sparsamma antalet provtagningar av plasma. Notera dock att säkerhet och effekt av kaspofungin inte har studerats tillräckligt i prospektiva kliniska studier inkluderande nyfödda barn och spädbarn under 3 månaders ålder.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med upprepad dosering på råttor och apa med doser på upp till 7–8 mg/kg givna intravenöst visade reaktioner vid injektionsstället hos råttor och apor, tecken på histaminfrisättning hos råttor och belägg för leverbiverkning hos apa. Utvecklingstoxikologiska studier på råttor visade att kaspofungin gav minskad kroppsvikt hos fostret och en ökad incidens av ofullständig benbildning av vertebra, sternebra och skallben vid doser på 5 mg/kg, som var kopplat till negativa effekter hos moderdjuret såsom tecken på histaminfrisättning hos dräktiga råttor. En ökning av antalet halsrevben noterades också. Kaspofungin var negativt i *in vitro* tester för potentiell genotoxicitet liksom i det *in vivo* kromosomala benmärgstestet på mus. Inga långtidsstudier på djur har genomförts för att bedöma potentialen för karcinogenicitet. För kaspofungin sågs inga effekter på fertilitet i studier som utförts på han- och honråttor med upp till 5 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Mannitol
Koncentrerad saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Koldioxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Blanda inte med spädningsvätskor innehållande glukos, eftersom kaspofungin inte är stabilt i spädningsvätskor innehållande glukos. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

24 månader.

Upplöst koncentrat: Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 24 timmar vid 25 °C eller lägre vid upplösning med vatten för injektionsvätskor. Utifrån ett mikrobiologiskt perspektiv, om inte metoden för öppning/upplösning/spädning utesluter risken för mikrobiologisk kontamination, bör produkten användas omedelbart.

Spädd infusionslösning till patient: Kemisk och fysikalisk stabilitet av den spädda infusionslösningen till patient har visats i 48 timmar vid 2 °C till 8 °C och i 24 timmar vid 25 °C eller lägre, vid spädning med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 2,25 mg/ml (0,225 %) för infusion eller lakterad Ringerlösning.

Caspofungin Mylan innehåller inga konserveringsmedel. Utifrån ett mikrobiologiskt perspektiv, bör produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart, är förvaringstiderna och förhållandena före användning användarens ansvar och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte upplösning och utspädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnade injektionsflaskor: förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Beträffande förvaringsbetingelser efter upplösning och spädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml Typ I glasinjektionsflaska med en brombutylpropp och aluminiumförsegling med ett rött flip-off lock i plast.

Tillgängliga i förpackningar om 1, 8 och 10 injektionsflaskor.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Upplösning av Caspofungin Mylan

Caspofungin Mylan är en klar och färglös lösning utan några synliga partiklar.

Kontrollera visuellt infusionslösningen med avseende på partiklar eller missfärgningar.

Beträffande förvaringsbetingelser efter upplösning och spädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV INFUSIONSLÖSNING TILL VUXNA

Steg 1 Beredning i konventionell injektionsflaska

För att lösa upp pulvret, låt injektionsflaskan anta rumstemperatur och tillsätt aseptiskt 10,5 ml vatten för injektionsvätskor. Koncentrationerna i de upplösta injektionsflaskorna blir 5,2 mg/ml.

Det vita till naturvita kompakta frystorkade pulvret kommer att upplösas helt. Blanda varsamt tills en klar lösning erhålls. Kontrollera visuellt den färdiga lösningen med avseende på partiklar eller missfärgningar. Den färdiga lösningen kan förvaras upp till 24 timmar vid förvaring i 25 °C eller lägre.

Steg 2 Tillsättning av upplöst Caspofungin Mylan till infusionslösning för patient

Spädningsvätskor till den slutgiltiga infusionslösningen är: natriumklorid injektionsvätska eller lakterad Ringerlösning. Infusionslösningen färdigställs genom att aseptiskt tillsätta den rätta mängden upplöst koncentrat (enligt tabellen nedan) till en 250 ml infusionspåse eller flaska. Reducerad infusionsvolym om 100 ml kan användas, om medicinskt nödvändigt, till doserna 50 mg eller 35 mg dagligen. Använd ej om lösningen är grumlig eller har fällningar.

FÄRDIGSTÄLLANDE AV INFUSIONSLÖSNING TILL VUXNA

DOS*	Volym upplöst Caspofungin Mylan för överföring till infusionspåse eller flaska	Standardberedning (upplöst Caspofungin Mylan tillsatt till 250 ml) slutlig koncentration	Reducerad infusionsvolym (upplöst Caspofungin Mylan tillsatt till 100 ml) slutlig koncentration
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	
50 mg vid reducerad volym	10 ml		0,47 mg/ml
35 mg för måttlig leverfunktionsnedsättning (från en 50 mg injektionsflaska)	7 ml	0,14 mg/ml	
35 mg för måttlig leverfunktionsnedsättning (från en 50 mg injektionsflaska) vid reducerad volym	7 ml		0,34 mg/ml

* 10,5 ml bör alltid användas för beredning i injektionsflaskor

INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV INFUSIONSLÖSNING TILL BARN

Beräkning av kroppsytan för dosering till barn

Innan beredning av infusionslösning, beräkna patientens kroppsytan enligt följande formel (Mosteller's formel):

$$\text{Kroppsytan (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{kroppslängd (cm)} \times \text{vikt (kg)}}{3600}}$$

Beredning av 70 mg/m² infusionslösning till barn > 3 månaders ålder (med en 50 mg injektionsflaska)

1. Fastställ den aktuella engångsbolusdosen för behandling av barnet med hjälp av patientens beräknade kroppsytan (enligt formel ovan) och följande ekvation:
Kroppsytan (m²) x 70 mg/m² = engångsbolusdos
Maximal engångsbolusdos dag 1 ska ej överstiga 70 mg oavsett patientens beräknade dos.
2. Låt injektionsflaskan med Caspofungin Mylan anta rumstemperatur.
3. Tillsätt aseptiskt 10,5 ml vatten för injektionsvätskor.^a Detta upplösta koncentrat kan förvaras upp till 24 timmar vid förvaring i 25 °C eller lägre.^b Den slutliga koncentrationen av kaspo­fungin i injektionsflaskan blir 5,2 mg/ml.
4. Ta ut mängden läkemedel motsvarande den beräknade engångsbolusdosen (steg 1) från injektionsflaskan. Överför aseptiskt denna mängd (ml)^c av upplöst koncentrat av Caspofungin Mylan till en 250 ml infusionspåse (eller flaska) med natriumkloridlösning 0,9 %, 0,45 % eller 0,225 % för infusion eller lakterad Ringerlösning. Alternativt kan mängden (ml)^c upplöst koncentrat av Caspofungin Mylan tillsättas till en reducerad infusionsvolym med natriumkloridlösning 0,9 %, 0,45 % eller 0,225 % för infusion eller lakterad Ringerlösning, ej överstigande en slutlig koncentration om 0,5 mg/ml. Denna infusionslösning ska användas inom 24 timmar vid förvaring i 25 °C eller lägre, eller inom 48 timmar vid kylförvaring 2 °C till 8 °C (se avsnitt 6.3).

Beredning av 50 mg/m² infusionslösning till barn > 3 månaders ålder (med en 50 mg injektionsflaska)

1. Fastställ den aktuella dagliga underhållsdosen för behandling av barnet med hjälp av patientens beräknade kroppsytan (enligt formel ovan) och följande ekvation:
Kroppsytan (m²) x 50 mg/m² = daglig underhållsdos
Den dagliga underhållsdosen ska ej överstiga 70 mg oavsett patientens beräknade dos.
2. Låt injektionsflaskan med Caspofungin Mylan anta rumstemperatur.
3. Tillsätt aseptiskt 10,5 ml vatten för injektionsvätskor.^a Detta upplösta koncentrat kan förvaras upp till 24 timmar vid förvaring i 25 °C eller lägre.^b Den slutliga koncentrationen av kaspo­fungin i injektionsflaskan blir 5,2 mg/ml.
4. Ta ut mängden läkemedel motsvarande den beräknade dagliga underhållsdosen (steg 1) från injektionsflaskan. Överför aseptiskt denna mängd (ml)^c av upplöst koncentrat av Caspofungin Mylan till en 250 ml infusionspåse (eller flaska) med natriumkloridlösning 0,9 %, 0,45 % eller 0,225 % för infusion eller lakterad Ringerlösning. Alternativt kan mängden (ml)^c upplöst koncentrat av Caspofungin Mylan tillsättas till en reducerad infusionsvolym med natriumkloridlösning 0,9 %, 0,45 % eller 0,225 % för infusion eller lakterad Ringerlösning, ej överstigande en slutlig koncentration om 0,5 mg/ml. Denna infusionslösning ska användas inom 24 timmar vid förvaring i 25 °C eller lägre, eller inom 48 timmar vid kylförvaring 2 °C till 8 °C (se avsnitt 6.3).

Noteringar för beredning

a Det vita till naturvita kompakta pulvret kommer att upplösas helt. Blanda varsamt tills en klar lösning erhålls.

b Kontrollera visuellt den färdiga lösningen efter partiklar eller missfärgningar under upplösning och före infusion. Använd inte lösningen om den är grumlig eller har en fällning.

c Caspofungin Mylan är formulerad för att ge den dos som anges på injektionsflaskans etikett (50 mg) då 10 ml tas från injektionsflaskan.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34399

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

19.10.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.6.2021