

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää kaspofungiiniasetaatia, joka vastaa 50 mg:aa tai 70 mg:aa kaspofungiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valmiste on ennen käyttöön saattamista valkoista tai lähes valkoista kylmäkuivattua 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.
- Oletetun sieni-infektion (kuten *Candida* tai *Aspergillus*) empiirinen hoito kuumeisilla neutropeenillä aikuis- tai lapsipotilailla.

#### 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<sup>1</sup> kaava). Kaikissa käyttöaiheissa hoito aloitetaan ensimmäisenä päivänä yhdellä 70 mg/m<sup>2</sup> kyllästysannoksella (todellinen annos ei saa olla yli 70 mg). Seuraavina päivinä annos on 50 mg/m<sup>2</sup> (todellinen annos ei saa olla yli 70 mg/vrk). Jos annos 50 mg/m<sup>2</sup>/vrk on hyvin siedetty mutta kliininen vaste ei ole riittävä, vuorokausiannos voidaan nostaa tasolle 70 mg/m<sup>2</sup> (todellinen vuorokausiannos ei saa olla yli 70 mg).

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

Kaspofungiinin turvallisuudesta ja tehosta ei ole tehty riittävästi kliinisiä tutkimuksia vastasyntyneiden ja alle 12 kuukauden ikäisten lasten hoidossa. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa tämän ikäryhmän potilaita. Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että vastasyntyneille ja imeväisille (alle 3 kuukauden ikäisille) voidaan harkita kaspofungiiniannostusta 25 mg/m<sup>2</sup>/vrk ja pikkulapsille (3–11 kuukauden ikäisille) annostusta 50 mg/m<sup>2</sup>/vrk (ks. kohta 5.2).

#### Hoidon kesto

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

Invasiivisen kandidiaasin hoidon keston on perustuttava potilaan kliiniseen ja mikrobiologiseen vasteeseen. Kun invasiivisen kandidiaasin löydökset ja oireet ovat hävinneet ja sieniviljelyt ovat negatiivisia, voidaan harkita siirtymistä suun kautta annettavaan sienilääkehoitoon. 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 4 viikkoa kestävien 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***

##### *Läkkäät potilaat*

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

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnan takia (ks. kohta 5.2).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Aikuispotilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa lievässä maksan vajaatoiminnassa (Child-Pugh-pistemäärä 5–6). Aikuispotilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistemäärä 7–9), suositeltu kaspofungiiniannostus on farmakokineettisten tietojen perusteella 35 mg/vrk. Hoito tulee aloittaa 70 mg:n kyllästysannoksella ensimmäisenä päivänä. Kliinistä kokemusta ei ole valmisteen antamisesta aikuispotilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistemäärä yli 9), eikä minkään asteista maksan vajaatoimintaa sairastavista lapsipotilaista (ks. kohta 4.4).

#### Yhteiskäyttö metaboliaentsyymien induktoreiden kanssa

Alustavien tutkimustietojen perusteella 70 mg:n kyllästysannoksen jälkeen on harkittava kaspofungiinin vuorokausiannoksen suurentamista 70 mg:aan, silloin kun 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), on harkittava kaspofungiiniannostusta 70 mg/m<sup>2</sup>/vrk (todellinen vuorokausiannos ei saa olla yli 70 mg).

#### Antotapa

Käyttökuntoon saatettu ja laimennettu liuos annetaan laskimoon hitaana infuusiona, noin yhden tunnin aikana. 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 sitä 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.

Jotkut tiedot viittaavat siihen, että kaspofungiini ei tehoa harvinaisimpiin ei-*Candida* sieniin ja ei-*Aspergillus* homesieniin. Kaspofungiinin tehoa näihin sienipatogeeneihin ei ole vahvistettu.

Kaspofungiinin käyttöä samanaikaisesti siklosporiinin kanssa on arvioitu terveillä aikuisilla ja aikuispotilailla. Joillakin terveillä aikuisilla, jotka saivat kaksi 3 mg:n/kg siklosporiiniannosta yhdessä kaspofungiinin kanssa, alaniiniaminotransferaasin (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) arvot suurensivat ohimenevästi enintään kolminkertaisiksi normaaliarvojen ylärajaan verrattuna ja korjaantuivat, kun hoito lopetettiin. Vakavia maksahaittoja ei todettu retrospektiivisessä tutkimuksessa, jossa 40 potilasta sai markkinoilla olevaa kaspofungiinia ja siklosporiinia 1–290 päivää (mediaani 17,5 päivää). Nämä tiedot viittaavat siihen, että kaspofungiinia voidaan käyttää siklosporiinia saavalle potilaalle, kun hoidon mahdollinen hyöty on suurempi kuin siitä koituva mahdollinen riski. Maksasyymien tarkkaa seuranta on harkittava, jos 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 minkä tahansa asteista maksan vajaatoimintaa sairastavien pediatrien potilaiden hoidosta ei ole kliinistä kokemusta. Lääkealtistuksen odotetaan kuitenkin olevan suurempi kuin keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa, ja varovaisuutta on noudatettava kaspofungiinin käytössä tällaisille potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Kaspofungiinia saaneilla terveillä tutkittavilla ja aikuis- ja pediatriisilla potilailla on todettu poikkeamia maksan toimintaa mittaavissa laboratorikokeissa. Joillakin aikuis- ja pediatriisilla potilailla, joilla oli jokin vakava lääketieteellinen perussairaus ja jotka saivat kaspofungiinin lisäksi useita muita lääkkeitä samanaikaisesti, on raportoitu kliinisesti merkittäviä maksan toimintahäiriöitä, maksatulehdusta sekä maksan vajaatoimintaa. Syy-yhteyttä kaspofungiiniin ei ole osoitettu. Jos maksan toimintakokeissa ilmenee poikkeamia kaspofungiinihoidon aikana, on potilasta seurattava maksan toiminnan heikkenemisen varalta ja kaspofungiinihoidon jatkamisen hyöty–haitta-suhde on arvioitava uudelleen.

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).

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia 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. Kliinisisä tutkimuksissa kaspofungiini ei indusoinut muiden aineiden CYP3A4-välitteistä metaboliaa. Kaspofungiini ei ole P-glykoproteiinin substraatti, ja se on heikko sytokromi P450 -entsyymien

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

Kahdessa terveille aikuisille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa siklosporiini A (annostus 4 mg/kg x 1 tai 3 mg/kg x 2 12 tunnin välein) suurensi kaspofungiinin AUC-arvoa noin 35 %. AUC-arvojen suureneminen johtuu todennäköisesti kaspofungiinin vähentyneestä siirtymisestä maksaan. Kaspofungiini ei suurentanut siklosporiinin pitoisuutta plasmassa. Maksan ALAT- ja ASAT-arvot suurenevät ohimenevästi enintään kolminkertaisiksi normaalin ylärajaan verrattuina, kun kaspofungiinia annettiin samanaikaisesti siklosporiinin kanssa, ja arvot korjaantuivat, kun näiden lääkevalmisteiden käyttö lopetettiin. Vakavia maksahaittoja ei todettu retrospektiivisessä tutkimuksessa, jossa 40 potilasta sai markkinoilla olevaa kaspofungiinia ja siklosporiinia 1–290 vuorokauden ajan (keskimäärin 17,5 vuorokautta), (ks. kohta 4.4). Maksientsyymien tarkkaa seuranta on harkittava, jos potilas saa samanaikaisesti kaspofungiinia ja siklosporiinia.

Kaspofungiini pienensi takrolimuusin minimipitoisuuksia terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla 26 %. Jos potilas saa näitä lääkkeitä samanaikaisesti, on ehdottomasti rutiinomaisesti seurattava veren takrolimuusipitoisuutta ja tarpeen mukaan muutettava takrolimuusin annostusta.

Terveille vapaaehtoisille aikuisille tehdyt kliiniset tutkimukset osoittavat, että itrakonatsoli, amfoterisiini B, mykofenolaatti, nelfinaviiri tai takrolimuusi eivät muuta kliinisesti merkityksellisesti 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 suurensi yhteisannon ensimmäisenä päivänä kaspofungiinin AUC-arvoa 60 % ja  $C_{\text{trough}}$ -arvoa 170 %. 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 tutkittavilla. Tällainen interaktio saattaa johtua kuljetusproteiinien inhiboitumisesta alkuvaiheessa ja niiden myöhemmästä indusoitumisesta. Samankaltainen vaikutus on oletettavissa myös muilla lääkevalmisteilla, jotka indusoivat metaboliaentsyymeitä. Rajalliset tiedot populaatiofarmakokineettisistä tutkimuksista osoittavat, että kaspofungiinin samanaikainen käyttö induktorien eli efavirensin, nevirapiinin, rifampisiinin, deksametasonin, fenytoiinin tai karbamatsepiinin kanssa saattaa pienentää kaspofungiinin AUC-arvoa. Jos kaspofungiinia annetaan samanaikaisesti metaboliaentsyymien induktoreiden kanssa, on harkittava aikuispotilaan kaspofungiinin vuorokausiannoksen suurentamista 70 mg:aan 70 mg:n kyllästysannoksen jälkeen (ks. kohta 4.2).

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

Pediatristen potilaiden 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 pienentävät kaspofungiinin pitoisuutta pediatriisilla potilailla samankaltaisesti kuin aikuispotilailla. Jos kaspofungiinia annetaan pediatriisille potilaille (12 kuukauden – 17 vuoden ikäisille) yhdessä puhdistuman induktoreiden, kuten rifampisiinin, efavirensin, nevirapiinin, fenytoiinin, deksametasonin tai karbamatsepiinin kanssa, on harkittava kaspofungiiniannosta 70 mg/m<sup>2</sup>/vrk (todellinen vuorokausiannos ei saa olla yli 70 mg).

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

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

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö kaspofungiini ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet kaspofungiinin erittyvän rintamaitoon. Kaspofungiinihoitoa saavien naisten ei pidä imettää.

### Hedelmällisyys

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn 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:lla oli kuumeinen neutropenia (empiirisen hoidon tutkimus), 382:lla invasiivinen kandidiaasi, 228:lla invasiivinen aspergilloosi, 297:llä paikallinen *Candida*-infektio, ja 394 oli osallistunut vaiheen I tutkimuksiin. Empiirisen hoidon tutkimukseen osallistuneet potilaat olivat saaneet kemoterapiaa syöpään tai heille oli tehty hematopoeettisten kantasolujen siirto (mukaan lukien 39 allogeenista siirtoa). Tutkimuksissa, joihin osallistuneilla potilailla oli diagnosoitu jokin *Candida*-infektio, suurimmalla osalla invasiivista *Candida*-infektiota sairastaneista oli jokin vakava perussairaus (esim. hematologinen tai muu maligniteetti, hiljattain tehty suuri leikkaus, HIV), joka vaati useiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä. Monilla ei-vertailevaan *Aspergillus*-tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli jokin sieni-infektioille altistava vakava lääketieteellinen tila (esim. luuydinsiirre tai perifeerisen veren kantasolusiirre, hematologinen maligniteetti, kiinteä kasvain tai elinsiirre), joka vaati 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 laboratoriotuloksissa ilmenneet poikkeavuudet olivat tyypillisesti lieviä ja johtivat harvoin hoidon keskeyttämiseen.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu:

<b>MedDRA-järjestelmän elinluokka</b>	<b>Yleinen</b> ≥ 1/100, < 1/10	<b>Melko harvinainen</b> ≥ 1/1 000, < 1/100	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
---------------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------

<b>MedDRA-järjestelmän elinluokka</b>	<b>Yleinen ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Melko harvinainen ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<b>Veri ja imukudos</b>	Pienentynyt hemoglobiiniarvo, pienentynyt hematokriittiarvo, pienentynyt valkosolumäärä	Anemia, trombosytopenia, hyytymishäiriö, leukopenia, suurentunut eosinofiilimäärä, pienentynyt trombosyyttimäärä, suurentunut trombosyyttimäärä, pienentynyt lymfosyyttimäärä, suurentunut valkosolumäärä, pienentynyt neutrofiilimäärä	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</b>	Hypokalemia	Nesteylimäärä, hypomagnesemia, ruokahaluttomuus, elektrolyyttihäiriö, hyperglykemia, hypokalsemia, metabolinen asidoosi	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Ahdistuneisuus, ajan ja paikan tajun hämärtyminen, unettomuus	
<b>Hermosto</b>	Päänsärky	Heitehuimaus, makuhäiriö, tuntoharhat, uneliaisuus, vapina, heikentynyt tuntoaisti	
<b>Silmät</b>		Silmänvalkuaisten keltaisuus, näön hämärtyminen, silmäluomien turvotus, lisääntynyt kyynelvuoto	
<b>Sydän</b>		Sydämentykytys, takykardia, rytmihäiriöt, eteisvärinä, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta	
<b>Verisuonisto</b>	Laskimotulehdus	Tromboflebiitti, punehtuminen, kuumat aallot, hypertensio, hypotensio	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Hengenahdistus	Nenän tukkoisuus, nielun ja kurkunpään kipu, takypnea, bronkospasmi, yskä, yöllinen hengenahdistuskohtaus, hypoksia, rahinat, hengityksen vinkuna	
<b>Ruoansulatuselimi- stö</b>	Pahoinvointi, ripuli, oksentelu	Vatsakipu, ylävatsakipu, suun kuivuminen,	

<b>MedDRA-järjestelmän elinluokka</b>	<b>Yleinen ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Melko harvinainen ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
		ruoansulatushäiriöt, mahavaivat, vatsan pingotus, askites, ummetus, nielemisvaikeudet, ilmavaivat	
<b>Maksa ja sappi</b>	Suurentuneet maksa-arvot (alaniiniaminotransferaasi, aspartaattiaminotransferaasi, veren alkalinen fosfataasi, konjugoitunut bilirubiini, veren bilirubiini)	Kolestaasi, hepatomegalia, hyperbilirubinemia, keltaisuus, maksan toimintahäiriö, maksatoksisuus, maksasairaus, suurentunut gammaglutamyyli-transferaasiarvo	
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	Ihottuma, kutina, punoitus, runsas hikoilu	<i>Erythema multiforme</i> , 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)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Nivelkipu	Selkäkipu, raajakipu, luukipu, lihasheikkous, lihaskipu	
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		Munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Kuume, vilunväristykset, infuusiokohdan kutina	Kipu, katetrointikohdan 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,	

MedDRA-järjestelmän elinluokka	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
		infuusiokohdan ekstravasaatio, infuusiokohdan ärsytys, infuusiokohdan laskimotulehdus, infuusiokohdan ihottuma, infuusiokohdan nokkosihottuma, pistoskohdan punoitus, pistoskohdan edeema, pistoskohdan kipu, pistoskohdan turvotus, yleinen huonovointisuus, turvotus	
<b>Tutkimukset</b>	Pienentynyt veren kaliumpitoisuus, pienentynyt veren albumiinipitoisuus	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus, punasoluja virtsassa, pienentynyt kokonaisproteiinimäärä, proteiinia virtsassa, pidentynyt protrombiiniaika, lyhentynyt protrombiiniaika, pienentynyt veren natriumpitoisuus, suurentunut veren natriumpitoisuus, pienentynyt veren kalsiumpitoisuus, suurentunut veren kalsiumpitoisuus, pienentynyt veren kloridipitoisuus, suurentunut veren glukoosipitoisuus, pienentynyt veren magnesiumipitoisuus, pienentynyt veren fosforipitoisuus, suurentunut veren fosforipitoisuus, suurentunut veren ureapitoisuus, pidentynyt aktivoitunut osittainen tromboplastiiniaika (APTT), pienentynyt veren bikarbonaattipitoisuus, suurentunut veren kloridipitoisuus,	



MedDRA-järjestelmän elinluokka	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
		suurentunut veren kaliumpitoisuus, kohonnut verenpaine, pienentynyt veren virtsahappoarvo, verta virtsassa, poikkeavat hengitysäänet, pienentynyt hiilidioksidiarvo, immunosuppressiivisen lääkkeen suurentunut pitoisuus, suurentunut INR-arvo, lieriöitä virtsassa, valkosoluja virtsassa ja suurentunut virtsan pH-arvo	

Kaspofungiinia on tutkittu myös 150 mg:n vuorokausiannoksina (enintään 51 päivän ajan) 100 aikuispotilaalla (ks. kohta 5.1). Tutkimuksessa verrattiin kaspofungiiniannoksia 50 mg/vrk (1. päivänä annetun 70 mg:n kyllästysannoksen jälkeen) ja 150 mg/vrk invasiivisen kandidiaasin hoidossa. Tässä potilasryhmässä kaspofungiinin turvallisuus vaikutti olevan suurempaa annosta saaneilla potilailla yleisesti ottaen samankaltainen kuin 50 mg:n vuorokausiannoksia saaneilla potilailla. Vakavia lääkkeeseen liittyneitä haittavaikutuksia tai kaspofungiinihoidon keskeyttämisistä lääkkeeseen liittyneiden haittavaikutusten vuoksi ilmeni molemmissa hoitoryhmissä yhtä suurella osalla potilaista.

#### Pediatriset potilaat

Tiedot 5 kliinisestä tutkimuksesta, joihin osallistui 171 pediatria potilasta, viittaavat siihen, ettei kliinisten haittavaikutusten esiintymistiheys (26,3 %; 95 %: luottamusväli (CI) -19,9; 33,6) ollut suurempi kuin kaspofungiinihoitoa saaneilla aikuisilla (43,1 %; 95 %:n luottamusväli (CI) -40,0; 46,2). Pediatristen potilaiden haittavaikutusprofiili on kuitenkin todennäköisesti erilainen kuin aikuispotilaiden. Kaspofungiinilla hoidetuilla pediatrisilla potilailla yleisimmin raportoidut lääkkeeseen liittyneet kliiniset haittavaikutukset olivat kuume (11,7 %), ihottuma (4,7 %) ja päänsärky (2,9 %).

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu:

MedDRA-järjestelmän elinluokka	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10
Veri ja imukudos		Suurentunut eosinofiilimäärä
Hermosto		Päänsärky
Sydän		Takykardia
Verisuonisto		Punehtuminen, hypotensio
Maksa ja sappi		Suurentuneet maksaentsyymiarvot (ASAT, ALAT)
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma, kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Vilunväristykset, katetrointikohdan kipu

MedDRA-järjestelmän elinluokka	Hyvin yleinen $\geq 1/10$	Yleinen $\geq 1/100, < 1/10$
Tutkimukset		Pienentynyt kaliumpitoisuus, hypomagnesemia, suurentunut verensokeripitoisuus, pienentynyt fosforipitoisuus ja suurentunut fosforipitoisuus

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

Kaspofungiinin tahatonta antoa aina annokseen 400 mg/vrk asti on raportoitu. Näissä tapauksissa ei ilmennyt kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia. Kaspofungiini ei poistu verestä dialyysissä.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset sienilääkkeet, ATC-koodi: J02AX04

#### Vaikutusmekanismi

Kaspofungiiniasettaatti on puolisynteettinen lipopeptidihdiste (ekinokandiini), joka on syntetisoitu *Glarea lozoyensis* -sienen fermentaatiotuotteesta. Kaspofungiiniasettaatti 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*-hiivasieniin. *In vitro*- ja *in vivo*-tutkimukset osoittavat, että *Aspergilluksen* 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 = 1 032], *Candida dubliniensis* [N = 100], *Candida glabrata* [N = 151], *Candida guilliermondii* [N = 67], *Candida kefyr* [N = 62], *Candida krusei* [N = 147], *Candida lipolytica* [N = 20], *Candida lusitanae* [N = 80], *Candida parapsilosis* [N = 215], *Candida rugosa* [N = 1] ja *Candida tropicalis* [N = 258]), mukaan lukien moniresistentit siirtomutaatioisolaatit ja isolaatit, joilla on hankinnainen tai sisäsyntyinen resistenssi flukonatsolia, amfoterisiini B:tä ja 5-flusytosiinia vastaan. Herkkyyssäätely tehtiin CLSI:n (Clinical and Laboratory Standards Institute, aiemmin

National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS]) modifioidulla M38-A2-menetelmällä (*Aspergillus*-lajit) ja modifioidulla M27-A3-menetelmällä (*Candida*-lajit).

EUCAST on standardoinut hiivasienten herkkyysmäärittämissä menetelmiä.

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 herkkyys kaspofungiinille voidaan katsoa olevan alentunut.

#### Resistenssimekanismi

Pienellä potilasjoukolla on tunnistettu hoidon aikana *Candida*-isolaatteja, joiden herkkyys kaspofungiinille on heikentynyt (kaspofungiinin MIC-arvoksi on raportoitu > 2 mg/l [MIC-arvo suurentunut 4–30-kertaisesti] käytettäessä CLSI:n hyväksymiä standardoituja MIC-määrittämissä menetelmiä). Todettu resistenssimekanismi on FKS1 ja/tai FKS2 (*C. glabrata*) -geenimutaatio. 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:lle potilaalle: suotuisan hoitovasteen invasiivisessa kandidiaasissa saaneiden osuudet olivat toisiinsa verrattavat kaspofungiiniiryhmässä (73 % [80/109]) ja amfoterisiini B -ryhmässä (62 % [71/115]) [ero 12,7 % (95,6 % CI: -0,7; 26,0)]. Laskimoon annetun tutkimushoidon lopussa kandidiapotilaille tehdyssä primaarisessa tehokkuusanalyysissä (MITT-analyysi) suotuisan hoitovasteen saavuttaneiden osuudet olivat toisiinsa verrattavat kaspofungiiniiryhmässä (72 % [66/92]) ja amfoterisiini B -ryhmässä (63 % [59/94]), [ero 10,0 % (95,0 % CI: -4,5; 24,5)]. Tiedot potilaista, joilla infektio oli muualla kuin veressä, olivat suppeampia. Neutropeenisista potilaista suotuisan vasteen saavutti 7/14 (50 %) kaspofungiiniiryhmässä ja 4/10 (40 %) amfoterisiini B -ryhmässä. Empiiristä hoitoa koskeneen tutkimuksen tulokset tukevat näitä tietoja.

Toisessa tutkimuksessa invasiivista kandidiaasia sairastaneet 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 kaspofungiiniannoksen anto kesti 2 tuntia (tavanomaisen 1 tunnin infuusion sijasta). Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joilla epäiltiin *Candida*-endokardiittia, -meningiittia tai -osteomyeliittia. Koska kyseessä oli ensisijaishoitoa koskenut tutkimus, mukaan ei otettu myöskään potilaita, joihin aiemmat sienilääkkeet eivät olleet tehonneet. 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 kokonaisosuus oli molemmissa hoitoryhmissä samaa luokkaa: 72 % (73/102) 50 mg:n kaspofungiiniiryhmässä ja 78 % (74/95) 150 mg:n kaspofungiiniiryhmässä (ero 6,3 % [95 % CI: -5,9; 18,4]).

*Aikuispotilaiden invasiivinen aspergilloosi:* Avoimeen ei-vertailevaan tutkimukseen, jossa arvioitiin kaspofungiinin turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa, otettiin 69 invasiivista aspergilloosia sairastanutta aikuispotilasta (ikä 18–80 vuotta). Vaatimuksena oli, että joko hoitovastetta ei ollut saavutettu (tauti edennyt tai tila ei kohentunut muilla vähintään 7 päivän ajan annetuilla sienilääkehoidoilla) (84 % tutkimukseen otetuista potilaista) tai potilas ei ollut sietänyt muita tavanomaisia sienilääkehoitoja (16 % tutkimukseen otetuista potilaista). Useimmilla potilailla oli jokin perussairaus (hematologinen syöpä [N = 24], allogeeninen luuydinsiirre tai kantasolusiirre [N = 18], elinsiirre [N = 8], kiinteä kasvain [N = 3] tai jokin muu sairaus [N = 10]). Invasiivisen aspergilloosin diagnosoinnissa ja hoitovasteen määrittämisessä käytettiin Mycoses Study Group -työryhmän kriteereihin perustuvia tiukkoja määritelmiä; suotuisaan vasteeseen vaadittiin tilan kliinisesti merkitsevä paraneminen sekä röntgenkuvien että merkkien ja oireiden perusteella. Hoito kesti keskimäärin 33,7 päivää (vaihteluväli 1–162 päivää). Riippumattoman asiantuntijaryhmän arvion mukaan suotuisa hoitovaste saavutettiin 41 %:lla (26/63) ainakin yhden kaspofungiiniannoksen saaneista potilaista. Yli 7 päivän ajan kaspofungiinihoitoa saaneista potilaista suotuisa vaste saavutettiin 50 %:lla (26/52). Suotuisa vaste saavutettiin 36 %:lla (19/53) niistä potilaista, joilla aiemmat hoidot eivät olleet tuottaneet hoitovastetta, ja 70 %:lla (7/10) niistä potilaista, jotka eivät olleet sietäneet aiempia 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 %:lla (21/45) niistä potilaista, joiden tauti oli keuhkoissa, ja 28 %:lla (5/18) niistä 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, neutropeenisilla aikuispotilailla:* Kliiniseen tutkimukseen otettiin yhteensä 1 111 potilasta, joilla oli pitkäkestoinen kuume ja neutropenia. Potilaat saivat hoitona joko 50 mg kaspofungiinia kerran vuorokaudessa 70 mg:n kyllästysannoksen jälkeen tai 3,0 mg/kg/vrk liposomaalista amfoterisiini B:tä. Tutkimukseen soveltuneet potilaat olivat saaneet kemoterapiaa syöpään, tai heille oli tehty hematopoieettisten kantasolujen siirto, ja heillä oli neutropenia (< 500 solua/mm<sup>3</sup> 96 tunnin ajan) ja kuumetta (> 38,0 °C), joka ei ollut vastannut ≥ 96 tunnin parenteraaliseen antibakteeriseen hoitoon. Potilaita oli tarkoitus hoitaa 72 tuntiin saakka neutropenian korjaantumisesta, enintään 28 päivää. Hoitoa voitiin kuitenkin jatkaa pitempään, jos potilaalla todettiin tutkimuksissa sieni-infektio. Jos lääke oli hyvin siedetty, mutta potilaalla oli edelleen kuumetta ja hänen kliininen tilansa heikkeni 5 hoitopäivän jälkeen, tutkimuslääkkeen annostus voitiin suurentaa kaspofungiiniryhmässä 70 mg:aan/vrk (13,3 % hoidetuista potilaista) ja liposomaalisen amfoterisiini B:n ryhmässä 5,0 mg:aan/kg/vrk (14,3 % hoidetuista potilaista). Modifioituun primaariseen tehokkuusanalyysiin (Modified Intention-To-Treat, MITT-analyysi), jonka avulla arvioitiin suotuisan hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden kokonaisosuuksia, otettiin 1 095 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 5 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 7 päivää tutkimuslääkityksen päättymisen jälkeen (kaspofungiini 92,6 % [515/556], liposomaalinen amfoterisiini B 89,2 % [481/539]), 4) tutkimuslääkitystä ei lopetettu lääkkeeseen liittyneen toksisuuden tai hoidon tehottomuuden vuoksi (kaspofungiini 89,7 % [499/556], liposomaalinen amfoterisiini B 85,5 % [461/539]) ja 5) kuume hävisi neutropeniajakson aikana (kaspofungiini 41,2 % [229/556], liposomaalinen amfoterisiini B 41,4 % [223/539]). Lähtötilanteen *Aspergillus*-infektioissa hoitovaste saavutettiin 41,7 %:lla (5/12) kaspofungiiniryhmässä ja 8,3 %:lla (1/12) liposomaalisen amfoterisiini B:n ryhmässä. Lähtötilanteen *Candida*-infektioissa vastaavat luvut olivat 66,7 % (8/12) ja 41,7 % (5/12). Kaspofungiiniryhmässä ilmeni seuraavien epätavallisten hiiva- ja homesienten aiheuttamien infektioiden uusiutumisia: *Trichosporon*- (1), *Fusarium*- (1), *Mucor*- (1) ja *Rhizopus*-lajit (1).

### Pediatriset potilaat

Kaspofungiinin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin 3 kuukauden – 17 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden hoidossa kahdessa prospektiivisessä kliinisessä monikeskustutkimuksessa. Tutkimusasetelma, diagnoosikriteerit ja tehon arviointikriteerit olivat samankaltaiset kuin vastaavissa aikuispotilaille tehdyissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1).

Ensimmäinen tutkimus oli satunnaistettu kaksoissokkotutkimus, johon otettiin mukaan 82 iältään 2–17-vuotiasta potilasta. Tässä tutkimuksessa verrattiin kaspofungiinia (1. päivänä 70 mg/n/m<sup>2</sup> kyllästysannos [enintään 70 mg/vrk] ja sen jälkeen 50 mg/m<sup>2</sup> laskimoon kerran vuorokaudessa) ja liposomaalista amfoterisiini B:tä (3 mg/kg/vrk laskimoon). Näitä lääkevalmisteita annettiin suhteessa 2:1 (56 sai kaspofungiinia, 26 liposomaalista amfoterisiini B:tä) empiirisenä hoitona pediatrisille potilaille, joilla oli pitkäkestoinen kuume ja neutropenia. MITT-analyysituloksiin perustuvat, riskitekijöiden mukaan korjatut konaisonnistumisprosentit olivat: kaspofungiini 46,6 % (26/56) ja liposomaalisen amfoterisiini B:n ryhmässä 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 sairastaneiden pediatristen potilaiden (6 kuukauden – 17 vuoden ikäisten) hoidossa (toisen linjan hoito eli salvage-hoito). Tutkimukseen otettiin 49 potilasta, jotka saivat ensimmäisenä päivänä 70 mg/m<sup>2</sup> kaspofungiinia kyllästysannoksena (enintään 70 mg/vrk) ja sen jälkeen 50 mg/m<sup>2</sup> laskimoon kerran vuorokaudessa. Näistä potilaista 48 otettiin mukaan MITT-analyysiin. Heistä 37:llä oli invasiivinen kandidiaasi, 10:llä invasiivinen aspergilloosi ja yhdellä ruokatorven kandidiaasi. MITT-analyysin mukaan kaspofungiinihoidon päättyessä suotuisa hoitovaste oli saavutettu käyttöaiheittain seuraavasti: 81 % (30/37) invasiivinen kandidiaasi, 50 % (5/10) invasiivinen aspergilloosi ja 100 % (1/1) ruokatorven kandidiaasi.

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa (2:1), vertailevassa tutkimuksessa kaspofungiinin (2 mg/kg/vrk infusoina laskimoon kahden tunnin aikana) turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa arvioitiin amfoterisiini B deoksikolaattiin (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 kaspofungiiniiryhmässä (71,0 %) samanlainen kuin amfoterisiini B deoksikolaattiryhmässä (68,8 %). Tämän tutkimuksen perusteella ei voida tehdä suosituksia annostuksesta vastasyntyneille ja vauvoille.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Jakautuminen

Kaspofungiini sitoutuu suuressa määrin albumiiniin. Sitoutumattoman kaspofungiinin osuus plasmassa vaihtelee 3,5 %:sta terveillä tutkittavilla 7,6 %:iin invasiivista kandidiaasia sairastavilla potilailla. Jakautumisella on keskeinen asema kaspofungiinin farmakokinetiikassa plasmassa, ja se on nopeutta säätelevä tekijä sekä alfa- että beetavaiheessa. Kudoksiin jakautuminen oli huipussaan 1,5–2 päivän kuluttua annostelusta, jolloin 92 % annoksesta oli jakautunut kudoksiin. Todennäköisesti vain pieni osa kudoksiin siirtyneestä kaspofungiinista palautuu muuttumattomana plasmassa. Koska kaspofungiini siis eliminoituu ilman, että sen jakautuminen elimistöön olisi saavuttanut tasapainotilan, kaspofungiinin jakautumistilavuudesta on toistaiseksi mahdotonta esittää luotettavaa arviota.

### Biotransformaatio

Kaspofungiini hajoaa itsestään avorenkaiseksi yhdisteeksi, minkä jälkeen se metaboloituu peptidihydrolyysin ja N-asetylaation avulla. Kaspofungiinin hajotessa avorenkaiseksi yhdisteeksi muodostuu kaksi välituotetta, jotka muodostavat kovalentteja addukteja plasman proteiinien kanssa; tästä seuraa pysyvä sitoutuminen plasman proteiineihin pieninä pitoisuuksina.

*In vitro* -tutkimukset osoittavat, ettei kaspofungiini estä sytokromi P450 -entsyymejä 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 tai 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

Kaspofungiini eliminoituu plasmasta hitaasti, ja puhdistuma on 10–12 ml/min. Laskimoon annetun 1 tunnin kertainfuusion jälkeen plasman kaspofungiinipitoisuus pienenee monivaiheisesti. Välittömästi infuusiota seuraava lyhyt alfavaihe etenee beetavaiheeseen, jonka puoliintumisaika on 9–11 tuntia. Lisäksi esiintyy gammavaihe, jonka puoliintumisaika on 45 tuntia.

Tärkein kaspofungiinin puhdistumaan plasmasta vaikuttava mekanismi on jakautuminen, ei niinkään erittyminen tai biotransformaatio.

Radioaktiivisesti leimatusta annoksesta noin 75 % erittyy 27 päivän kuluessa virtsaan (41 %) tai ulosteisiin (34 %). Kaspofungiini erittyy ja biotransformoituu vain vähän antoa seuraavien 30 tunnin aikana. Erittyminen on hidasta, ja radioaktiivisuuden terminaalinen puoliintumisaika oli 12–15 päivää. Pieni määrä kaspofungiinia (noin 1,4 % annoksesta) erittyy virtsaan muuttumattomana.

Kaspofungiinin farmakokinetiikka on kohtalaisen epälineaarista, ja kaspofungiini kertyy elimistöön lisääntyvässä määrin annoksen suuretessa. Toistuvassa annossa aika vakaan tilan saavuttamiseen riippuu annoksesta.

### Erityisryhmät

Kaspofungiinialtistuksen suurenemista todettiin munuaisten vajaatoimintaa ja lievää maksan vajaatoimintaa sairastaneilla aikuispotilailla, naispuolisilla tutkittavilla ja iäkkäillä potilailla. Altistus suureni yleensä vain vähän, ei niin huomattavasti, että annostusta olisi tarvinnut muuttaa. Annostusta voidaan joutua muuttamaan aikuispotilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta tai jotka ovat painavia (ks. seuraavat kohdat).

### *Paino*

Painon todettiin vaikuttavan kaspofungiinin farmakokinetiikkaan aikuisia kandidiasipotilaita koskeneessa populaatiofarmakokineettisessä analyysissä. Plasman kaspofungiinipitoisuus pienenee ruumiinpainon noustessa. Keskimääräisen kaspofungiinialtistuksen ennustettiin olevan 80 kg painavalla aikuispotilaalla noin 23 % pienempi kuin 60 kg painavalla aikuispotilaalla (ks. kohta 4.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Lievä maksan vajaatoiminta suurentaa aikuispotilaan AUC-arvoa noin 20 % ja keskivaikea maksan vajaatoiminta noin 75 %. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien aikuispotilaiden ja minkä tahansa asteista maksan vajaatoimintaa sairastavien pediatrien potilaiden hoidosta ei ole kliinistä kokemusta. Kun keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaneiden aikuispotilaiden vuorokausiannos pienennettiin moniannostutkimuksessa 35 mg:aan, AUC-arvo oli samaa luokkaa kuin tavanomaista annostusta saaneilla aikuisilla tutkittavilla, joilla maksa toimii normaalisti (ks. kohta 4.2).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

70 mg:n kerta-annosta koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa kaspofungiinin farmakokinetiikka oli samankaltaista lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) sairastaneilla aikuisilla tutkittavilla ja verrokeilla. Keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma 31–49 ml/min), pitkälle edennyt (kreatiniinipuhdistuma 5–30 ml/min) ja loppuvaiheen (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min ja dialyysiä vaativa) munuaisten vajaatoiminta suurensivat plasman kaspofungiinipitoisuutta kohtalaisesti kerta-annoksen antamisen jälkeen (AUC-arvon muutoksen vaihteluväli 30–49 %). Lievä tai pitkälle edennyt munuaisten vajaatoiminta ei kuitenkaan vaikuttanut kaspofungiinin pitoisuuteen merkittävästi, kun invasiivista kandidiasia, ruokatorven kandidiasia tai invasiivista aspergilloosia sairastaneille aikuispotilaille annettiin toistuvasti kaspofungiinia 50 mg/vrk. Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaalle, jolla on munuaisten vajaatoiminta. Kaspofungiini ei ole dialysoitavissa, joten lisäannoksia ei hemodialyysin jälkeen tarvita.

### *Sukupuoli*

Plasman kaspofungiinipitoisuus oli naisilla keskimäärin 17–38 % suurempi kuin miehillä.

### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäillä miespuolisilla tutkittavilla havaittiin AUC-arvon (28 %) ja  $C_{24h}$ -arvon (32 %) vähäistä suurenemista nuoriin miespuolisiin tutkittaviin verrattuna. Vastaava ikään liittynyt vähäinen vaikutus todettiin empiiristä hoitoa saaneilla tai invasiivista kandidiaasia sairastaneilla iäkkäillä potilailla verrattuna heitä nuorempiin potilaisiin.

### *Rotu*

Potilaiden farmakokineettiset tiedot osoittivat, ettei kaspofungiinin farmakokinetiikassa ole kliinisesti merkitseviä eroja valkoihoisten, mustaihoisten, latinalaisamerikkalaisten ja mestitsien välillä.

### *Pediatriset potilaat*

Nuorilla (12–17-vuotiailla), jotka saivat kaspofungiinia 50 mg/m<sup>2</sup>/vrk (enintään 70 mg/vrk), kaspofungiinin AUC<sub>0-24h</sub> plasmassa oli yleisesti samaa tasoa kuin aikuisilla, jotka saivat kaspofungiinia 50 mg/vrk. Kaikkien nuorten annos oli > 50 mg/vrk, ja itse asiassa 6 potilasta 8:sta sai enimmäisannosta 70 mg/vrk. Kaspofungiinin pitoisuus plasmassa oli näillä nuorilla pienempi kuin aikuisilla, joiden annostus oli 70 mg/vrk (yleisin annostus nuorille).

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

Pikkulapsilla ja leikki-ikäisillä (12–23 kuukauden ikäisillä), jotka saivat kaspofungiinia 50 mg/m<sup>2</sup>/vrk (enintään 70 mg/vrk), kaspofungiinin AUC<sub>0-24h</sub> plasmassa oli toistuvan annon jälkeen samaa tasoa kuin aikuisilla, jotka saivat kaspofungiinia 50 mg/vrk, ja vanhemmilla lapsilla (2–11-vuotiailla), joiden annostus oli 50 mg/m<sup>2</sup>/vrk.

Kaiken kaikkiaan valmisteen farmakokinetiikasta, tehosta ja turvallisuudesta 3–10 kuukauden ikäisten potilaiden hoidossa on saatavilla vain vähän tietoa. Farmakokineettiset tiedot yhdestä 10 kuukauden ikäisestä lapsesta, jonka annos oli 50 mg/m<sup>2</sup>/vrk, osoittivat, että AUC<sub>0-24h</sub> oli samaa tasoa kuin mitä on havaittu samaa annosta (50 mg/m<sup>2</sup>) saaneilla vanhemmilla lapsilla ja 50 mg:n annosta saaneilla aikuisilla. Sen sijaan yhdellä 6 kuukauden ikäisellä lapsella, jonka annos oli 50 mg/m<sup>2</sup>, AUC<sub>0-24h</sub> oli jonkin verran suurempi.

Vastasyntyneillä ja imeväisillä (alle 3 kuukauden ikäisillä), jotka saivat kaspofungiinia 25 mg/m<sup>2</sup>/vrk (vastaava keskimääräinen vuorokausiannos 2,1 mg/kg), kaspofungiinin huippupitoisuus ( $C_{1h}$ ) ja vuorokauden pienin kaspofungiinipitoisuus ( $C_{24h}$ ) olivat toistuvan annon jälkeen samaa tasoa kuin aikuisilla, jotka saivat kaspofungiinia 50 mg/vrk. Ensimmäisenä hoitopäivänä näiden vastasyntyneiden ja imeväisten  $C_{1h}$ -arvot olivat samaa tasoa ja  $C_{24h}$ -arvot hieman suurempia (36 %) kuin aikuisten vastaavat arvot. Vaihtelua kuitenkin ilmeni sekä  $C_{1h}$ -arvossa (4. hoitopäivän geometrinen keskiarvo 11,73 mikrog/ml, vaihteluväli 2,63–22,05 mikrog/ml) että  $C_{24h}$ -arvossa (4. hoitopäivän geometrinen keskiarvo 3,55 mikrog/ml, vaihteluväli 0,13–7,17 mikrog/ml). Tässä tutkimuksessa ei tehty AUC<sub>0-24h</sub>-mittauksia plasmanäytteiden niukkuuden vuoksi. On huomattava, että kaspofungiinin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu riittävästi prospektiivisissä kliinisissä tutkimuksissa vastasyntyneiden ja alle 3 kuukauden ikäisten imeväisten hoidossa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Rotilla ja apinoilla tehdyissä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa, joissa enimmäisannos laskimoon oli 7–8 mg/kg, todettiin kummallakin eläinlajilla pistoskohdan reaktioita, rotilla merkkejä histamiinin vapautumisesta ja apinoilla viitteitä maksaan kohdistuneista haittavaikutuksista. Rotilla tehdyt kehitystoksisuustutkimukset osoittivat, että kaspofungiini pienentää sikiöpainoa ja lisää nikamien, rintalastan ja kalloluiden puutteellisen luutumisen ilmaantuvuutta annoksella 5 mg/kg. Näihin muutoksiin yhdistettiin emoon kohdistuneita haittavaikutuksia, kuten histamiinin vapautumisen merkkejä tiineillä rotilla. Myös kaulakylkiluiden ilmaantuvuuden lisääntymistä todettiin. Kaspofungiini oli negatiivinen *in vitro* -genotoksisuusmäärityksissä ja hiiren luuytimellä tehdyssä *in vivo* -kromosomitestissä. Pitkäaikaisia eläintutkimuksia kaspofungiinin

karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty. Uros- ja naarasrotilla tehdyissä tutkimuksissa kaspofungiinilla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen, kun annos oli enintään 5 mg/kg/vrk.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sakkarooosi  
Mannitoli  
Etikkahappo, väkevä  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

Avaamattomat injektiopullot:

2 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu konsentraatti:

Kun valmiste on saatettu käyttökuntoon injektioneiteisiin käytettävällä vedellä, kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytön aikana on osoitettu 24 tuntiin saakka huoneenlämmössä ja 2 °C–8 °C:ssa. Mikrobiologisten syiden vuoksi tuote pitäisi käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa olla yli 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa, jollei valmistetta ole saatettu käyttökuntoon kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Potilaalle annettava laimennettu infuusioliuos:

Kun valmiste säilytetään 25 °C:ssa tai 2 °C–8 °C:ssa ja laimennetaan joko 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) tai 2,25 mg/ml (0,225 %) natriumkloridi-injektioneiteksi tai Ringerin laktaattiliuoksella, kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytön aikana on osoitettu 48 tuntiin saakka.

Mikrobiologisten syiden vuoksi tuote pitäisi käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä normaalisti saa olla yli 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa, jollei valmistetta ole saatettu käyttökuntoon ja laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Avaamattomat injektiopullot: Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

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

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko**

10 ml:n läpinäkyvä lasinen (tyyppi I) injektiopullo, jossa on harmaa bromobutyylimuovipäällystä ja alumiinivyöte, jossa on joko punainen (50 mg) tai oranssi (70 mg) muovinen repäisykorkki. Toimitetaan pakkauksessa, jossa on 1 injektiopullo.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.



## KÄYTTÖOHJEET AIKUISPOTILAIEN HOIDOSSA

### Vaihe 1: Injektiopullojen saattaminen käyttökuntoon

Saata kuiva-aine käyttökuntoon ottamalla injektiopullo huoneenlämpöön ja lisäämällä siihen aseptisesti 10,5 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä. Pitoisuus käyttökuntoon saatetussa injektiopullossa on joko 5,2 mg/ml (50 mg:n injektiopullo) tai 7,2 mg/ml (70 mg:n injektiopullo).

Valkoinen tai lähes valkoinen tiivis kylmäkuivattu kuiva-aine liukenee täydellisesti. Sekoita varovasti, kunnes liuos on kirkasta. Käyttökuntoon saatettu liuos on tarkastettava näkyvien hiukkasten ja värinmuutosten varalta. Käyttökuntoon saatettua liuosta saa säilyttää enintään 24 tuntia enintään 25 °C:ssa (vähintään 2 °C–8 °C:ssa).

### Vaihe 2: Käyttökuntoon saatetun Caspofungin Orion -liuoksen lisääminen potilaan infuusioliuokseen

Laimennin lopullista infuusioliuosta varten ovat natriumkloridi-injektioneiteiliuos (9 mg/ml, 4,5 mg/ml tai 2,25 mg/ml) tai Ringerin laktaattiliuos. Infuusioliuos valmistetaan lisäämällä oikea määrä (ks. seuraava taulukko) käyttökuntoon saatettua konsentraattia aseptisesti 250 ml:n infuusiopussiin tai -pulloon. Potilaalle voidaan tarvittaessa lääketieteellisistä syistä antaa määrältään tavanomaista pienempi, 100 ml:n infuusio, kun vuorokausiannos on 50 mg tai 35 mg. Tämä infuusioliuos on käytettävä 48 tunnin kuluessa, jos sitä on säilytetty enintään 25 °C:ssa (vähintään 2 °C–8 °C:ssa). Älä käytä, jos liuos on samea tai saostunut.

## INFUUSIOLIUKSEN VALMISTAMINEN AIKUISILLE

ANNOS*	Infuusiopussiin tai -pulloon siirrettävän käyttökuntoon saatetun Caspofungin Orion -liuoksen tilavuus	Tavanomainen infuusio (käyttökuntoon saatettu Caspofungin Orion lisätty 250 ml:aan), lopullinen pitoisuus	Tilavuudeltaan pienempi infuusio (käyttökuntoon saatettu Caspofungin Orion lisätty 100 ml:aan), lopullinen pitoisuus
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Ei suositella
70 mg (kahdesta 50 mg:n injektiopullostasta)**	14 ml	0,28 mg/ml	Ei suositella
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 injektiopullostasta)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa (yhdestä 50 mg:n injektiopullostasta) pienemmässä	7 ml	-	0,34 mg/ml

tilavuudessa			
35 mg keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa (yhdestä 70 mg:n injektiopullosta)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

\* Injektiopullon käyttökuntoon saattamiseen on käytettävä aina 10,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

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

## KÄYTTÖOHJEET PEDIATRISTEN POTILAIEN HOIDOSSA

### Pediatristen potilaiden kehon pinta-alan laskeminen annostusta varten

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

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

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

- Määritä pediatriselle potilaalle annettava todellinen kyllästysannos potilaan kehon pinta-alan (laskettu edellä olevalla kaavalla) ja seuraavan yhtälön perusteella:  
kehon pinta-ala (m<sup>2</sup>) x 70 mg/m<sup>2</sup> = kyllästysannos  
Ensimmäisenä päivänä annettava kyllästysannos ei saa olla yli 70 mg, olipa potilaan laskettu annos mikä tahansa.
- Ota Caspofungin Orion -injektiopullo jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöön.
- Lisää injektiopulloon aseptisesti 10,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.<sup>a</sup> Näin käyttökuntoon saatettua liuosta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia enintään 25 °C:ssa (vähintään 2 °C–8 °C:ssa).<sup>b</sup> Lopullinen kaspofungiinipitoisuus on nyt joko 5,2 mg/ml (50 mg:n injektiopullo) tai 7,2 mg/ml (70 mg:n injektiopullo).
- Ota injektiopullosta laskettua kyllästysannosta (vaihe 1) vastaava määrä lääkevalmistetta. Siirrä tämä määrä (ml)<sup>c</sup> käyttökuntoon saatettua Caspofungin Orion -liuosta aseptisesti infuusiopussiin (tai -pulloon), jossa on 250 ml 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) tai 2,25 mg/ml (0,225 %) natriumkloridi-injektioliuosta tai Ringerin laktaattiliuosta. Vaihtoehtoisesti sama määrä (ml)<sup>c</sup> käyttökuntoon saatettua Caspofungin Orion -liuosta voidaan lisätä pienempään määrään 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) tai 2,25 mg/ml (0,225 %) natriumkloridi-injektioliuosta tai Ringerin laktaattiliuosta, kuitenkin niin, että lopullinen pitoisuus on enintään 0,5 mg/ml. Tämä infuusioliuos on käytettävä 48 tunnin kuluessa, jos sitä säilytetään enintään 25 °C:ssa (vähintään 2 °C–8 °C:ssa).

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

- Määritä pediatriselle potilaalle annettava todellinen ylläpitoannos potilaan kehon pinta-alan (laskettu edellä olevalla kaavalla) ja seuraavan yhtälön perusteella:  
kehon pinta-ala (m<sup>2</sup>) x 50 mg/m<sup>2</sup> = ylläpitoannos/vrk  
Ylläpitoannos ei saa olla yli 70 mg/vrk, olipa potilaan laskettu annos mikä tahansa.
- Ota Caspofungin Orion -injektiopullo jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöön.
- Lisää injektiopulloon aseptisesti 10,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.<sup>a</sup> Näin käyttökuntoon saatettua liuosta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia enintään 25 °C:ssa (vähintään 2 °C–8 °C:ssa).<sup>b</sup> Lopullinen kaspofungiinipitoisuus on nyt joko 5,2 mg/ml (50 mg:n injektiopullo) tai 7,2 mg/ml (70 mg:n injektiopullo).

4. Ota injektiopullosta laskettua ylläpito vuorokausiannosta (vaihe 1) vastaava määrä lääkevalmistetta. Siirrä tämä määrä (ml)<sup>c</sup> käyttökuntoon saatettua Caspofungin Orion -liuosta aseptisesti infuusiopussiin (tai -pulloon), jossa on 250 ml 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) tai 2,25 mg/ml (0,225 %) natriumkloridi-injektioliuosta tai Ringerin laktaattiliuosta. Vaihtoehtoisesti sama määrä (ml)<sup>c</sup> käyttökuntoon saatettua Caspofungin Orion -liuosta voidaan lisätä pienempään määrään 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) tai 2,25 mg/ml (0,225 %) natriumkloridi-injektioliuosta tai Ringerin laktaattiliuosta, kuitenkin niin, että lopullinen pitoisuus on enintään 0,5 mg/ml. Tämä infuusioliuos on käytettävä 48 tunnin kuluessa, jos sitä säilytetään enintään 25 °C:ssa (vähintään 2 °C–8 °C:ssa).

***Liuoksen valmistusta koskevat huomautukset:***

- a. Valkoinen tai lähes valkoinen kuiva-ainepaakku liukenee täydellisesti. Sekoita varovasti, kunnes liuos on kirkasta.
- b. Tarkasta käyttökuntoon saatettu liuos näkyvien hiukkasten tai värinmuutosten varalta käyttökuntoon saattamisen aikana ja ennen infuusiota. Älä käytä, jos liuos on samea tai saostunut.
- c. Caspofungin Orion -injektiopullosta saadaan koko etiketin mukainen annos (50 mg tai 70 mg), kun pullosta otetaan 10 ml.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

50 mg: 33836  
70 mg: 33837

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.2.2017

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.11.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Caspofungin Orion 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
Caspofungin Orion 70 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller kaspo­funginacetat motsvarande 50 mg eller 70 mg kaspo­fungin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
Innan beredningen är produkten ett vitt till benvitt frystorkat pulver.

### 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).

##### *Pediatrisk population (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<sup>1</sup> formel). För alla indikationer bör en 70 mg/m<sup>2</sup> engångsbolusdos (ej överstigande en faktisk dos om 70 mg) administreras dag 1, därefter följt av 50 mg/m<sup>2</sup> dagligen (ej överstigande en faktisk dos om 70 mg dagligen). Om dosen om 50 mg/m<sup>2</sup> dagligen tolereras väl men inte ger ett tillfredsställande kliniskt svar kan den dagliga dosen ökas till 70 mg/m<sup>2</sup> dagligen (ej överstigande en faktisk dos om 70 mg dagligen).

---

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

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/m<sup>2</sup> dagligen hos nyfödda barn och spädbarn (under 3 månaders ålder) och 50 mg/m<sup>2</sup> 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 neutropeni (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 neutropeni 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/m<sup>2</sup> dagligen (ej överstigande en faktisk dos om 70 mg dagligen) övervägas.

#### Administreringsätt

Efter upplösning och spädning, bör lösningen administreras med långsam intravenös infusion under cirka 1 timme. För anvisningar om upplösning se avsnitt 6.6.

Både 70 mg och 50 mg injektionsflaskor finns tillgängliga. Kaspofungin 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 kaspofungin. Om detta inträffar bör kaspofungin avbrytas och lämplig behandling ges. Möjliga histaminmedierade biverkningar, såsom utslag, ansiktssvullnad, angioödem, klåda, värmekänsla eller bronkialsjäm har rapporterats och kan kräva utsättande och/eller administrering av lämplig behandling.

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

Samtidig användning av kaspofungin 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 kaspofungin 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 kaspofungin och ciklosporin i normal klinisk praxis under 1 till 290 dagar (median 17,5 dagar), konstaterades inga allvarliga leverbiverkningar. Dessa data talar för att kaspofungin kan användas till patienter som får ciklosporin när den potentiella nyttan överväger den potentiella risken. Noggrann monitorering av leverenzymerna bör övervägas om kaspofungin 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 kaspofungin bör användas med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Laboratorieavvikelse i leverfunktionstester har setts hos friska försökspersoner samt hos patienter, vuxna och barn, som behandlats med kaspofungin. Hos vissa vuxna och barn med allvarliga bakomliggande sjukdomar som fick flera läkemedel samtidigt med kaspofungin har fall av kliniskt signifikant leverdysfunktion, hepatit och leversvikt rapporterats. Ett orsakssamband med kaspofungin 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).

#### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium 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/m<sup>2</sup> 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 ickejämeförande *Aspergillos*-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:

<b>MedDRA organsystem</b>	<b>Vanliga ≥1/100 till &lt;1/10</b>	<b>Mindre vanliga ≥1/1 000 till &lt;1/100</b>	<b>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	Minskat hemoglobin, minskad hematokrit, minskat antal vita blodkropp	Anemi, trombocytopeni, koagulopati, leukopeni, ökat antal eosinofiler, minskat antal blodplättar, ökat antal blodplättar, minskat antal lymfocyter, ökat antal vita blodkroppar, minskat antal neutrofiler	
<b>Metabolism och nutrition</b>	Hypokalemi	Vätskeöverskott, hypomagnesemi, anorexi, rubbningar i elektrolytbalans, hyperglykemi, hypokalcemi, metabolisk acidosis	
<b>Psykiska störningar</b>		Ångest, desorientering,	



<b>MedDRA organsystem</b>	<b>Vanliga ≥1/100 till &lt;1/10</b>	<b>Mindre vanliga ≥1/1 000 till &lt;1/100</b>	<b>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
		insomnia	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk	Yrsel, dysgeusi, parestesi, somnolens, tremor, hypestesi	
<b>Ögon</b>		Okulär ikterus, dimsyn, ögonlocksödem, ökat tårflöde	
<b>Hjärtat</b>		Palpitationer, takykardi, arytmi, förmaksflimmer, kronisk hjärtsvikt	
<b>Blodkärl</b>	Flebit	Tromboflebit, blodvallning, värmevallning, hypertoni, hypotoni	
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Dyspné	Nästäppa, faryngolaryngoal smärta, takypné, bronkospasm, hosta, paroxysmal nattlig dyspné, hypoxi, rassel, väsande andning	
<b>Magtarmkanalen</b>	Illamående, diarré, kräkningar	Buksmärtor, smärta i övre delen av buken, muntorrhet, dyspepsi, magbesvär, utspänd buk, ascites, förstoppning, dysfagi, flatulens	
<b>Lever och gallvägar</b>	Förhöjda leverenzymvärden (alaninaminotransferas, aspartataminotransferas, alkaliska fosfataser, konjugerat bilirubin, bilirubin i blod)	Gallstas, hepatomegali, hyperbilirubinemi, gulsot, onormal leverfunktion, hepatotoxicitet, leverstörningar, ökad gamma- glutamyltransferas	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Utslag, klåda, erytem, hyperhidros	Erythema multiforme, makulösa hudutslag, makulopapulösa hudutslag, kliande utslag, urtikaria, allergisk dermatit, generell klåda, erytematösa utslag, generella utslag, morbiliforma utslag, hudlesioner	Toxisk epidermal nekrolys och Stevens- Johnson syndrom (se avsnitt 4.4)
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Ledvärk	Ryggsmärta, smärta i extremitet, benvävnadssmärta, muskelsvaghet, muskelvärk	

<b>MedDRA organsystem</b>	<b>Vanliga ≥1/100 till &lt;1/10</b>	<b>Mindre vanliga ≥1/1 000 till &lt;1/100</b>	<b>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
<b>Njurar och urinvägar</b>		Njursvikt, akut njursvikt	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	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, bröstobehag, 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	
<b>Undersökningar</b>	Sänkt serumkalium, minskat 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	

MedDRA organsystem	Vanliga ≥1/100 till <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000 till <1/100	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		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:

MedDRA organsystem	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100 till <1/10
Blodet och lymfsystemet		Ökat antal eosinofiler
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk
Hjärtat		Takykardi
Blodkärl		Blodvallning, hypotension
Lever och gallvägar		Förhöjda leverenzymvärden (ASAT och ALAT)
Hud och subkutan vävnad		Utslag, klåda

<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Feber	Frossa, smärta vid kateterområdet
<b>Undersökningar</b>		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 via

webbplats: [www.fimea.fi](http://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 genmutationer i FKS1 och/eller FKS2 (för *C. glabrata*). 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/mm<sup>3</sup> 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). 1 095 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).

#### Pediatrisk 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/m<sup>2</sup> iv en gång dagligen efter en engångsbolusdos om 70 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> iv en gång dagligen efter en engångsbolusdos om 70 mg/m<sup>2</sup> 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 aspergillo, 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/m<sup>2</sup> dagligen (maximalt 70 mg dagligen) var kaspofungin plasma AUC<sub>0-24hr</sub> 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/m<sup>2</sup> dagligen (maximalt 70 mg dagligen) var kaspofungin plasma AUC<sub>0-24hr</sub> 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/m<sup>2</sup> dagligen (maximalt 70 mg dagligen) var kaspofungin plasma AUC<sub>0-24hr</sub> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> dagligen visade ett AUC<sub>0-24hr</sub> inom samma intervall som det som observerades hos äldre barn och vuxna med dosen 50 mg/m<sup>2</sup> respektive 50 mg, medan i ett 6 månader gammalt barn som behandlades med 50 mg/m<sup>2</sup> dagligen, var AUC<sub>0-24hr</sub> något högre.

Hos nyfödda barn och spädbarn (< 3 månader) som behandlades med kaspofungin 25 mg/m<sup>2</sup> dagligen (motsvarande en daglig genomsnittsdos om 2,1 mg/kg) var kaspofungin peak-koncentration (C<sub>1 hr</sub>) och kaspofungin dalvärdeskoncentration (C<sub>24 hr</sub>) efter flera doser jämförbara med de som observerades hos vuxna som behandlades med kaspofungin 50 mg dagligen. Dag 1 var C<sub>1 hr</sub> jämförbar och C<sub>24 hr</sub> måttligt förhöjt (36 %) hos dessa nyfödda barn och spädbarn i förhållande till vuxna. Variabilitet sågs dock för både C<sub>1 hr</sub> (dag 4 geometriskt medelvärde 11,73 µg/ml, inom intervallet 2,63 till 22,05 µg/ml) och C<sub>24 hr</sub> (dag 4 geometriskt medelvärde 3,55 µg/ml, inom intervallet 0,13 till 7,17 µg/ml). AUC<sub>0-24hr</sub> 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  
Ättiksyra, koncentrerad  
Natriumhydroxid (för pH-justering)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

#### Oöppnade injektionsflaskor:

2 år

#### Upplöst koncentrat:

Kemiska och fysikaliska stabilitetsdata har visats i 24 timmar vid rumstemperatur och vid 2 °C–8 °C när upplöst med vatten för injektionsvätskor. Ur mikrobiologisk synpunkt 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–8 °C, såvida inte upplösning och utspädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden

#### Spädd infusionslösning till patient

Kemiska och fysikaliska stabilitetsdata har visats i 48 timmar när produkten är förvarad vid 25 °C eller 2 °C–8 °C och är spädd 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.

Ur mikrobiologisk synpunkt 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–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 transparent Typ I glasinjektionsflaska med en grå brombutyl gummipropp och aluminiumband med ett rött (50 mg) eller orange (70 mg) plastlock. Tillgängliga i förpackningar om 1 injektionsflaska.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV INFUSIONSLÖSNING TILL VUXNA**

### **Steg 1 Beredning i 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 (50 mg injektionsflaska) eller 7,2 mg/ml (70 mg injektionsflaska).

Det vita till benvita 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 (ner till 2 °C–8 °C)

### **Steg 2 Tillsättning av upplöst Caspofungin Orion till infusionslösning för patient**

Spädningsvätskor till den slutgiltiga infusionslösningen är: Natriumklorid injektionsvätska (9 mg/ml, 4,5 mg/ml eller 2,25 mg/ml), 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. Infusionslösningen måste användas inom

48 timmar vid förvaring i 25 °C eller lägre (ner till 2 °C–8 °C). Använd ej om lösningen är grumlig eller har fällningar.

### FÄRDIGSTÄLLANDE AV INFUSIONSLÖSNING TILL VUXNA

DOS*	Volym upplöst Caspofungin Orion för överföring till infusionspåse eller flaska	Standardberedning (upplöst Caspofungin Orion tillsatt till 250 ml) slutlig koncentration	Reducerad infusionsvolym (upplöst Caspofungin Orion tillsatt till 100 ml) slutlig koncentration
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Rekommenderas inte
70 mg (från två 50 mg injektionsflaskor)**	14 ml	0,28 mg/ml	Rekommenderas inte
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
35 mg för måttlig leverfunktionsnedsättning (från en 70 mg injektionsflaska)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

\* 10,5 ml bör alltid användas för beredning i injektionsflaska

\*\* Om 70 mg injektionsflaska inte är tillgänglig, kan dosen 70 mg framställas från två 50 mg injektionsflaskor

### INSTRUKTION FÖR ANVÄNDNING HOS BARN

#### Beräkning av kroppsytan för dosering till barn

Innan beredning av infusionslösning, beräkna patientens kroppsytan (BSA) 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/m<sup>2</sup> infusionslösning till barn > 3 månaders ålder (med en 50 mg injektionsflaska eller en 70 mg injektionsflaska)

1. Fastställ den aktuella engångsbolusdosen för behandling av barnet med hjälp av patientens beräknade BSA (enligt formel ovan) och följande ekvation:  
BSA (m<sup>2</sup>) x 70 mg/m<sup>2</sup> = engångsbolusdos  
Maximal engångsbolusdos dag 1 ska ej överstiga 70 mg oavsett patientens beräknade dos.
2. Låt injektionsflaskan med Caspofungin Orion anta rumstemperatur.
3. Tillsätt aseptiskt 10,5 ml vatten för injektionsvätskor.<sup>a</sup> Detta upplösta koncentrat kan förvaras upp till 24 timmar vid förvaring i 25 °C eller lägre (ner till 2 °C–8 °C).<sup>b</sup> Den slutliga koncentrationen av kaspofungin i injektionsflaskan blir 5,2 mg/ml (50 mg injektionsflaska) eller 7,2 mg/ml (70 mg injektionsflaska).

4. Ta ut mängden läkemedel motsvarande den beräknade engångsbolusdosen (steg 1) från injektionsflaskan. Överför aseptiskt denna mängd (ml)<sup>c</sup> av upplöst koncentrat av Caspofungin Orion till en 250 ml infusionspåse (eller flaska) med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 2,25 mg/ml (0,225 %) eller lakterad Ringerlösning. Alternativt kan mängden (ml)<sup>c</sup> upplöst koncentrat av Caspofungin Orion tillsättas till en reducerad volym med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 2,25 mg/ml (0,225 %) eller lakterad Ringerlösning, ej överstigande en slutlig koncentration om 0,5 mg/ml. Denna infusionslösning ska användas inom 48 timmar förvaring i 25°C eller lägre (ner till 2 °C–8 °C)

**Beredning av 50 mg/m<sup>2</sup> infusionslösning till barn > 3 månaders ålder (med en 50 mg injektionsflaska eller en 70 mg injektionsflaska)**

1. Fastställ den aktuella dagliga underhållsdosen för behandling av barnet med hjälp av patientens BSA (enligt formel ovan) och följande ekvation:  
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{daglig underhållsdos}$   
Den dagliga underhållsdosen ska ej överstiga 70 mg oavsett patientens beräknade dos.
2. Låt injektionsflaskan med Caspofungin Orion anta rumstemperatur.
3. Tillsätt aseptiskt 10,5 ml vatten för injektionsvätskor.<sup>a</sup> Detta upplösta koncentrat kan förvaras upp till 24 timmar vid förvaring i 25 °C eller lägre (ner till 2 °C–8 °C).<sup>b</sup> Den slutliga koncentrationen av kaspo fungin i injektionsflaskan blir 5,2 mg/ml (50 mg injektionsflaska) eller 7,2 mg/ml (70 ml injektionsflaska).
4. Ta ut mängden läkemedel motsvarande den beräknade dagliga underhållsdosen (steg 1) från injektionsflaskan. Överför aseptiskt denna mängd (ml)<sup>c</sup> av upplöst koncentrat av Caspofungin Orion till en 250 ml infusionspåse (eller flaska) med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 2,25 mg/ml (0,225 %) eller lakterad Ringerlösning. Alternativt kan mängden (ml)<sup>c</sup> upplöst koncentrat av Caspofungin Orion tillsättas till en reducerad volym med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 2,25 mg/ml (0,225 %) eller lakterad Ringerlösning, ej överstigande en slutlig koncentration om 0,5 mg/ml. Denna infusionslösning ska användas inom 48 timmar vid förvaring i 25 °C eller lägre (ner till 2 °C–8 °C)

**Noteringar för beredning:**

- a. Det vita till benvita kompakta frystorkade 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 Orion är formulerad för att ge den dos som anges på injektionsflaskans etikett (50 mg eller 70 mg) då 10 ml tas från injektionsflaskan

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

50 mg: 33836  
70 mg: 33837

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 16.2.2017

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

17.11.2020