

1. LEGEMIDLETS NAVN

Caspofungin Viatris 50 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Caspofungin Viatris 70 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 50 mg caspofungin (som acetat).
Etter rekonstituering med 10,5 ml vann til injeksjonsvæsker inneholder 1 ml med konsentrat 5,2 mg caspofungin.

Hvert hetteglass inneholder 70 mg caspofungin (som acetat).
Etter rekonstituering med 10,5 ml vann til injeksjonsvæsker inneholder 1 ml med konsentrat 7,2 mg caspofungin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Før rekonstituering er pulveret et hvitt til off-white kompakt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Behandling av invasiv candidainfeksjon hos voksne eller barn.
- Behandling av invasiv aspergillose hos voksne eller barn som ikke responderer på eller ikke tåler amfotericin B, lipidformuleringer av amfotericin B og/eller itraconazol. Ingen respons er definert som progresjon av infeksjonen eller ingen bedring etter minst 7 dager med tidligere behandling med terapeutiske doser av effektive antimykotika.
- Empirisk terapi av antatte soppinfeksjoner (som *Candida* eller *Aspergillus*) hos febrile, nøytropene voksne eller barn.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med caspofungin bør initieres av en lege med erfaring i å behandle invasive soppinfeksjoner.

Dosering

Voksne pasienter

En enkel startdose på 70 mg bør gis på dag 1, etterfulgt av daglige doser på 50 mg. For pasienter som veier mer enn 80 kg anbefales daglige doser av caspofungin på 70 mg etter den første startdosen på 70 mg (se pkt. 5.2). Ingen dosejustering er nødvendig basert på kjønn eller etnisitet (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon (12 måneder til 17 år)

Hos barn (12 måneder til 17 år) bør dosen baseres på pasientens kroppsoverflate (se Bruksanvisning for barn, Mostellers formel). For alle indikasjonene bør en enkel 70 mg/m² startdose (som ikke må overskride en faktisk dose på 70 mg) administreres på dag 1, etterfulgt av 50 mg/m² daglig (som ikke må overskride en faktisk dose på 70 mg daglig). Hvis daglig dose på 50 mg/m² er godt tolerert, men ikke gir en adekvat klinisk respons, kan daglig dose økes til 70 mg/m² daglig (som ikke må overskride en faktisk dose på 70 mg daglig).

Sikkerhet og effekt av kaspofungin har ikke blitt tilstrekkelig undersøkt i kliniske studier hos nyfødte og spedbarn under 12 måneder. Forsiktighet bør utvises ved behandling av denne aldersgruppen. Begrensede data antyder at kaspofungin 25 mg/m² daglig hos nyfødte og spedbarn (under 3 måneder) og 50 mg/m² daglig hos småbarn (3 til 11 måneder) kan overveies (se pkt. 5.2).

Behandlingens varighet

Behandlingens varighet ved empirisk terapi baseres på pasientens kliniske respons. Behandlingen må pågå inntil 72 timer etter opphør av nøytropeni (ANC $\geq$ 500). Pasienter med påvist soppinfeksjon skal behandles i minimum 14 dager, og behandlingen må pågå i minst 7 dager etter at både nøytrophenien og de kliniske symptomene har opphørt.

Behandlingens varighet ved invasiv candidainfeksjon bør være basert på pasientens kliniske og mikrobiologiske respons. Ved bedring av tegn og symptomer på invasiv candidainfeksjon og negative soppkulturer bør oral antimykotika overveies. Vanligvis bør behandling av soppinfeksjon fortsette i minst 14 dager etter siste positive soppkultur.

Behandlingens varighet ved invasiv aspergillose tilpasses i hvert enkelt tilfelle og bør være basert på alvorlighetsgraden av pasientens underliggende sykdom, bedring av immunsuppresjon og klinisk respons. Vanligvis bør behandlingen fortsette i minst 7 dager etter at symptomene har opphørt.

Sikkerhetsinformasjon for mer enn 4 ukers behandling er begrenset. Likevel indikerer tilgjengelige data at kaspofungin tolereres bra ved lengre behandlingskurer (opptil 162 dager hos voksne pasienter og opptil 87 dager hos barn).

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Hos eldre pasienter (65 år eller eldre) øker arealet under kurven (AUC) med ca. 30 %. Det er imidlertid ikke nødvendig med systematisk justering av dosen. Det er begrenset erfaring med behandling av pasienter som er 65 år eller eldre (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen justering av dosen er nødvendig ved nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Hos voksne pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår 5 til 6) kreves det ingen justering av dosen. Hos voksne pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår 7 til 9) anbefales det en daglig dose av kaspofungin på 35 mg basert på farmakokinetiske data. Det bør gis en startdose på 70 mg på dag 1. Det finnes ingen klinisk erfaring hos voksne pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår større enn 9) og hos barn uavhengig av graden av nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av indusere av metabolske enzymer

Begrensede data indikerer at en bør vurdere en økning i den daglige dosen av kaspofungin til 70 mg etter startdosen på 70 mg, når kaspofungin gis til voksne sammen med visse legemidler som induserer metabolske enzymer (se pkt. 4.5). Når kaspofungin gis til barn (12 måneder til 17 år) sammen med disse induserne av metabolske enzymer (se pkt. 4.5), bør en kaspofungindose på 70 mg/m² daglig (som ikke må overskride en faktisk dose på 70 mg daglig) overveies.

Administrasjonsmåte

Etter rekonstituering og fortykning bør oppløsningen tilføres ved langsom intravenøs infusjon i løpet av ca. 1 time. Rekonstituert oppløsning er klar, og det skal sjekkes visuelt for partikler og misfarging.

For veiledning om rekonstituering, se pkt. 6.6.

Både 70 mg og 50 mg hetteglass er tilgjengelig.
Kaspofungin bør gis som én enkel daglig infusjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Anafylaksi er rapportert ved bruk av kaspofungin. Hvis dette oppstår, skal behandlingen med kaspofungin avbrytes og hensiktsmessig behandling gis. Mulige histaminmedierte bivirkninger som omfatter utslett, hevelser i ansiktet, angioødem, pruritus, varmfølelse eller bronkospasme er rapportert og kan kreve seponering og/eller at hensiktsmessig behandling gis.

Begrensede data indikerer at mindre vanlige ikke-*Candida* gjærsopper og ikke-*Aspergillus* muggsopper ikke dekkes av kaspofungin. Effekten av kaspofungin overfor disse sopp-patogenene er ikke fastslått.

Bruk av kaspofungin sammen med ciklosporin er evaluert hos voksne friske frivillige og hos voksne pasienter. Noen voksne friske frivillige som fikk to doser ciklosporin på 3 mg/kg sammen med kaspofungin, viste forbigående økninger i alaninaminotransaminase (ALAT) og aspartataminotransaminase (ASAT) på mindre enn eller lik det 3-dobbelte av øvre normalgrense (ULN). Økningen gikk tilbake ved seponering av legemidlet. Etter markedsføring ble 40 pasienter i en retrospektiv studie behandlet med kaspofungin og ciklosporin fra 1 til 290 dager (median 17,5 dager). Ingen alvorlige hepatiske bivirkninger ble funnet. Disse dataene antyder at kaspofungin kan brukes av pasienter som tar ciklosporin når den potensielle nytten oppveier den potensielle risikoen. Tett oppfølging av leverenzymverdier bør vurderes hvis kaspofungin og ciklosporin brukes samtidig.

Hos voksne pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon økte AUC med henholdsvis ca. 20 % og 75 %. Det anbefales å redusere daglig dose til 35 mg hos voksne med moderat nedsatt leverfunksjon. Man har ingen klinisk erfaring hos voksne med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller hos barn uavhengig av graden av nedsatt leverfunksjon. En høyere eksponering enn ved moderat nedsatt leverfunksjon er forventet, og kaspofungin bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

Unormale leverfunksjonsprøver er sett hos friske frivillige og hos voksne og barn som ble behandlet med kaspofungin. Hos noen voksne og barn med alvorlige underliggende sykdommer som fikk flere legemidler samtidig med kaspofungin, er det rapportert tilfeller av klinisk signifikant leverdysfunksjon, hepatitt og leversvikt. En årsakssammenheng med kaspofungin er ikke påvist. Pasienter som får unormale leverfunksjonsprøver i løpet av behandlingen med kaspofungin, bør følges opp tett for å påvise forverring av leverfunksjonen, og risiko/nytte ved å fortsette behandlingen med kaspofungin bør revurderes.

Tilfeller av Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) er rapportert ved bruk av kaspofungin etter markedsføring. Forsiktighet må utvises hos pasienter som tidligere har hatt allergiske hudreaksjoner (se pkt. 4.8).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Studier *in vitro* viser at kaspofungin ikke hemmer noen av enzymene i cytokrom P450 (CYP)-systemet. I kliniske studier induserte kaspofungin ikke CYP3A4-metabolismen av andre substanser. Kaspofungin er ikke et substrat for P-glykoprotein og er et dårlig substrat for cytokrom P450-enzym. Det er imidlertid vist interaksjon mellom kaspofungin og andre legemidler i farmakologiske og kliniske studier (se nedenfor).

I to kliniske studier utført med voksne friske frivillige økte ciklosporin A (en dose på 4 mg/kg eller to doser på 3 mg/kg gitt med 12 timers mellomrom) AUC for kaspofungin med ca. 35 %. Disse økningene i AUC skyldes sannsynligvis redusert opptak av kaspofungin i leveren. Kaspofungin økte ikke plasmanivåene av ciklosporin. Det var forbigående økninger i lever-ALAT og -ASAT på mindre eller lik 3 ganger øvre normalgrense (ULN) når kaspofungin og ciklosporin ble gitt sammen. Dette gikk tilbake ved seponering av legemidlene. Etter markedsføring ble 40 pasienter i en retrospektiv studie behandlet med kaspofungin og ciklosporin fra 1 til 290 dager (median 17,5 dager). Ingen alvorlige hepatiske reaksjoner ble funnet (se pkt. 4.4). Tett oppfølging av leverenzymverdier bør vurderes hvis disse to legemidlene blir brukt samtidig.

Kaspofungin reduserte bunnkonsentrasjonen ("trough"-konsentrasjonen) av takrolimus med 26 % hos voksne friske frivillige. Hos pasienter som får begge preparatene, er standard monitorering av blodkonsentrasjonene av takrolimus og passende justering av takrolimusdosen nødvendig.

Kliniske studier hos voksne friske frivillige viser at farmakokinetikken til kaspofungin ikke endres i klinisk relevant omfang av itraconazol, amfotericin B, mykofenolat, nelfinavir eller takrolimus. Kaspofungin påvirket ikke farmakokinetikken til amfotericin B, itraconazol, rifampicin eller mykofenolatmofetil. Selv om data angående sikkerheten er begrenset, synes det ikke å være nødvendig med spesielle forholdsregler når amfotericin B, itraconazol, nelfinavir eller mykofenolatmofetil gis samtidig kaspofungin.

Rifampicin ga en økning i AUC på 60 % og en økning på 170 % i bunnkonsentrasjonen ("trough"-konsentrasjonen) av kaspofungin den første dagen legemidlene ble gitt samtidig, når behandlingen startet samtidig hos voksne friske frivillige. Bunnivåene ("trough"-nivåene) av kaspofungin minsket gradvis ved gjentatt administrering. Etter 2 ukers bruk hadde rifampicin begrenset effekt på AUC, men bunnivåene ("trough"-nivåene) var 30 % lavere enn hos voksne pasienter som kun fikk kaspofungin. Interaksjonsmekanismen kan muligens være en initial hemming og påfølgende induksjon av transportproteiner. En lignende effekt kan forventes for andre legemidler som induserer metabolske enzymer. Begrensede data fra farmakokinetiske studier indikerer at samtidig bruk av kaspofungin og de induserende preparatene efavirenz, nevirapin, rifampicin, deksametason, fenytoin eller karbamazepin kan føre til en reduksjon av kaspofungin AUC. Ved samtidig administrering med legemidler som induserer metabolske enzymer, bør en økning av daglig dose kaspofungin til 70 mg etter startdosen på 70 mg overveies hos voksne (se pkt. 4.2).

Alle legemiddelintraksjonsstudiene hos voksne, som er beskrevet over, ble utført med daglige doser på 50 mg eller 70 mg kaspofungin. Interaksjon med høyere doser av kaspofungin sammen med andre legemidler er ikke formelt studert.

Hos barn indikerer resultater fra regresjonsanalyser av farmakokinetiske data at samtidig bruk av deksametason og kaspofungin kan resultere i klinisk relevant reduksjon av bunnkonsentrasjonen ("trough"-konsentrasjonen) av kaspofungin. Disse funnene indikerer at barn vil ha samme reduksjon med indusere som man har sett hos voksne. Når kaspofungin brukes hos barn (12 måneder til 17 år) samtidig med indusere av legemiddelclearance som rifampicin, efavirenz, nevirapin, fenytoin, deksametason eller karbamazepin, bør en kaspofungindose på 70 mg/m² daglig (som ikke må overskride en faktisk dose på 70 mg daglig) overveies.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av kaspofungin hos gravide kvinner. Kaspofungin bør ikke brukes under graviditet med mindre det helt klart er nødvendig. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3) og at kaspofungin krysser placentabarrieren.

Amming

Det er ikke kjent om kaspofungin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av kaspofungin i melk. Kvinner som får kaspofungin bør ikke amme.

Fertilitet

I studier utført på hann- og hunnrotte viste kaspofungin ingen effekt på fertilitet (se pkt. 5.3). Det finnes ingen kliniske data for å vurdere kaspofungins påvirkning av fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Der er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Overfølsomhetsreaksjoner (anafylaksi og mulige histamin-medierte bivirkninger) er rapportert (se pkt. 4.4).

Lungeødem, akutt lungenviktsyndrom (ARDS) og radiografiske infiltrater er også rapportert hos pasienter med invasiv aspergillose.

Voksne

I kliniske studier fikk 1865 voksne personer en eller flere doser med kaspofungin: 564 febrile nøytropene pasienter (studie med empirisk terapi), 382 pasienter med invasiv candidainfeksjon, 228 pasienter med invasiv aspergillose, 297 pasienter med lokal candidainfeksjon og 394 personer inkludert i fase I-studier. I studien med empirisk terapi hadde pasientene fått kjemoterapibehandling for malignitet eller de hadde hatt hematopoietisk stamcelletransplantasjon (inkludert 39 allogene transplantasjoner). I de studiene som involverte pasienter med dokumentert candidainfeksjon hadde de fleste pasientene med invasive candidainfeksjoner alvorlige underliggende sykdommer (f.eks. hematologisk malignitet eller annen malign sykdom, nylig gjennomgått stort operativt inngrep, HIV) som krevde samtidig behandling med flere legemidler. Pasientene i den ikke-komparative Aspergillus-studien hadde ofte alvorlige predisponerende sykdommer (f.eks. benmargs- eller perifere stammecelle-transplantasjoner, hematologisk malignitet, solide tumorer eller organtransplantasjoner) som krevde samtidig behandling med flere legemidler.

Flebitt var en vanlig rapportert bivirkning lokalt på injeksjonsstedet for alle pasientpopulasjoner. Andre lokale reaksjoner var erytem, smerte/ømhet, pruritus, avstøtning og brennende følelse.

Rapporterte kliniske abnormiteter og unormale laboratoriefunn hos alle voksne behandlet med kaspofungin (totalt 1780) var vanligvis milde og førte sjelden til seponering.

Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier og/eller ved bruk etter markedsføring:

Bivirkningstabell

Organklasser	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	reduksjon av hemoglobin, reduksjon av hematokrit, reduksjon av antall hvite blodlegemer	anemi, trombocytopeni, koaguleringsforstyrrelse, leukopeni, økning av antall eosinofile, reduksjon av antall blodplater, økning av antall blodplater, reduksjon av antall lymfocytter, økning av antall hvite blodlegemer, reduksjon av antall nøytrofile	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	hypokalemi	for mye væske, hypomagnesemi, anoreksi, elektrolyttubalanse, hyperglykemi, hypokalsemi, metabolsk	

		acidose	
Psykiatriske lidelser		angst, desorientering, søvnløshet	
Nevrologiske sykdommer	hodepine	svimmelhet, smaksforstyrrelse, parestesi, somnolens, tremor, hypoestesi	
Øyesykdommer		okulær ikterus, uklart syn, øyelokkødem, økt tåremengde	
Hjertesykdommer		palpitasjoner takykardi, arytmi, atrieflimmer, kongestiv hjertesvikt	
Karsykdommer	Flebitt	tromboflebitt, rødme, hetetokter, hypertensjon, hypotensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	dyspné	tett nese, smerter i svelget, takypné, bronkospasme, hoste, nattlige anfall av dyspné, hypoksi, pipende lyd i brystet, hvesing	
Gastrointestinale sykdommer	kvalme, diaré, oppkast	abdominalsmerte, øvre abdominalsmerte, tørr munn, dyspepsi, ubehag i magen, abdominal distensjon, ascites, konstipasjon, dysfagi, flatulens	
Sykdommer i lever og galleveier	forhøyede leververdier (ALAT, ASAT), alkalisk fosfatase i blod, konjugert bilirubin, bilirubin i blodet).	kolestase, hepatomegali, hyperbilirubinemi, gulsott, unormal leverfunksjon, levertoksisitet, leversykdom, økning av gammaglutamyltransferase	
Hud- og underhuds-sykdommer	utslett, pruritus, erytem, hyperhidrosis	erythema multiforme, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, utslett med pruritus, urtikaria, allergisk dermatitt, generell kløe, erytematøst utslett, generelt utslett, utslett som ligner meslinger, hudlesjoner	Toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnson syndrom (se pkt. 4.4)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	artralgi	ryggsmerter, smerter i armer og ben, smerter i knokler, muskelsvakhet, myalgi	
Sykdommer i nyre og urinveier		nyresvikt, akutt nyresvikt	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	pyreksi, frysninger, kløe på infusjonsstedet	smerter, smerter der kateteret settes, fatigue, kuldefølelse, varmfølelse, erytem på infusjonsstedet, indurasjon på infusjonsstedet, smerter på infusjonsstedet, hevelse på infusjonsstedet, flebitt på injeksjonsstedet, perifert ødem, ømhet, ubehag i brystet, brystsmerter, ødem i ansiktet, følelse av at kroppstemperaturen endres, indurasjon, bloduttredelse på infusjonsstedet, irritasjon på infusjonsstedet, flebitt på infusjonsstedet, utslett på infusjonsstedet, urtikaria på infusjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, ødem på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, hevelse på	

		injeksjonsstedet, malaise, ødem	
Undersøkelser	reduksjon av kalium i blodet, reduksjon av albumin i blodet	økning av kreatinin i blodet, innhold av røde blodlegemer i urinen, reduksjon av total protein, protein i urinen, forlengelse av protrombintiden, reduksjon av protrombintiden, reduksjon av natrium i blodet, økning av natrium i blodet, reduksjon av kalsium i blodet, økning av kalsium i blodet, reduksjon av klorid i blodet, økning av glukose i blodet, reduksjon av magnesium i blodet, reduksjon av fosfor i blodet, økning av fosfor i blodet, økning av urea i blodet, forlengelse av aktivert partiell tromboplastintid, reduksjon av bikarbonat i blodet, økning av klorid i blodet, økning av kalium i blodet, økning av blodtrykket, reduksjon av urinsyre i blodet, blod i urinen, unormal pustelyd, reduksjon av karbondioksid, økning av nivået av immunsuppressivt middel, økning av "international normalised ratio" (INR), avleiringer i urinen, hvite blodlegemer i urinen og økt pH i urinen.	

150 mg kaspofungin daglig (i opptil 51 dager) hos 100 voksne pasienter (se pkt. 5.1) har også blitt evaluert. Studien sammenlignet 50 mg kaspofungin daglig (etter en startdose på 70 mg på dag 1) versus 150 mg daglig i behandling av invasiv candidainfeksjon. I denne gruppen av pasienter viste sikkerheten av kaspofungin seg ved denne høye dosen å være generelt lik som hos pasienter som fikk 50 mg daglig dose av kaspofungin. Andelen pasienter med alvorlige bivirkninger eller bivirkninger som ledet til seponering av kaspofungin var sammenlignbar i de to behandlingsgruppene.

Pediatrisk populasjon

Data fra 5 kliniske studier hos 171 barn antyder at samlet forekomst av kliniske bivirkninger (26,3 %; 95 % KI -19,9, 33,6) ikke er verre enn dem rapportert for voksne som er behandlet med kaspofungin (43,1 %; 95 % KI -40,0, 46,2). Likevel har barn sannsynligvis forskjellig bivirkningsprofil sammenlignet med voksne pasienter. De mest vanlige bivirkningene rapportert hos barn som er behandlet med kaspofungin er feber (11,7 %), utslett (4,7 %) og hodepine (2,9 %).

Følgende bivirkninger er rapportert:

Bivirkningstabell

Organklasser	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)
Sykdommer i blod og lymfatiske		økning av antall eosinofile

organer		
Nevrologiske sykdommer		hodepine
Hjertesykdommer		takykardi
Karsykdommer		rødme, hypotensjon
Sykdommer i lever og galleveier		forhøyede leverenzymnivåer (ASAT, ALAT)
Hud- og underhudssykdommer		utslett, pruritus
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	frysninger, smerter på administrasjonsstedet for kateteret
Undersøkelser		reduksjon av kalium, hypomagnesemi, økning av glukose, reduksjon av fosfor og økning av fosfor

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er rapportert feiladministrering av opptil 400 mg kaspofungin i løpet av en dag. Disse hendelsene har ikke forårsaket bivirkninger av klinisk betydning. Kaspofungin kan ikke fjernes ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, ATC-kode: J02A X04

Virkningsmekanisme

Kaspofunginacetat er en halvsyntetisk lipopeptid- (echinokandin-) forbindelse fremstilt av et fermenteringsprodukt av *Glarea lozoyensis*. Kaspofunginacetat hemmer syntesen av beta-(1,3)-D-glukan, en essensiell komponent i celleveggen hos mange filamentøse sopper og gjærsopper. Beta-(1,3)-D-glukan finnes ikke i celler hos pattedyr.

Fungicid aktivitet med kaspofungin er vist overfor *Candida*-gjærsopper. *In vitro*- og *in vivo*-studier viser at eksponering av *Aspergillus* for kaspofungin fører til lysering og død av apikale tupper og grenpunkter på hyfene hvor cellevekst og deling forekommer.

Farmakodynamiske effekter

Kaspofungin har *in vitro*-aktivitet overfor *Aspergillus*-arter (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52]) og *Aspergillus candidus* [N = 3]. Kaspofungin har også *in vitro*-aktivitet overfor *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] og *Candida tropicalis* [N = 258]), inkludert isolater med multiple resistente transportmutasjoner og de med ervervet eller egen resistens overfor flukonazol, amfotericin B og 5-flucytosin. Følsomhetstesting ble utført i henhold til en modifisering av både Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, tidligere kjent som National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS]) metode M38-A2 (for *Aspergillus*-arter) og metode M27-A3 (for *Candida*-arter).

EUCAST har etablert teknikker for standardisert følsomhetstesting for gjærsopper.

EUCAST brytningspunkter har ennå ikke blitt fastslått for kaspofungin, på grunn av signifikante variasjoner mellom laboratorier i MIC-verdier for kaspofungin. I stedet for brytningspunkter bør *Candida*-isolater som er følsomme for anidulafungin og mikafungin ansees som følsomme for

kaspofungin. På lignende måte kan *C. parapsilosis*-isolater som er middels følsomme for anidulafungin og mikafungin ansees som middels følsomme for kaspofungin.

Resistensmekanisme

Isolater av *Candida* med redusert følsomhet for kaspofungin er identifisert hos et lite antall pasienter i løpet av behandlingen (MICs for kaspofungin > 2 mg/liter (4 til 30 ganger økning av MIC) er rapportert ved bruk av standardisert MIC-testing godkjent av CLSI). Mekanismen for resistens er identifisert som FKS1- og/eller FKS2 (for *C. glabrata*) genmutasjoner. Disse tilfellene har vært assosiert med dårlige kliniske resultater.

Utvikling av resistens mot kaspofungin hos *Aspergillus*-arter er identifisert *in vitro*. Resistens mot kaspofungin hos pasienter med invasiv aspergillose er observert, med begrenset klinisk erfaring. Mekanismen for resistens er ikke fastslått. Forekomsten av resistens mot kaspofungin hos forskjellige kliniske isolater av *Aspergillus* er sjelden. Resistens mot kaspofungin hos *Candida* er observert, men forekomsten kan variere mellom arter og regioner.

Klinisk effekt og sikkerhet

Invasiv candidainfeksjon hos voksne pasienter: Tohundre og trettini (239) pasienter var inkludert i en innledende studie for å sammenligne kaspofungin og amfotericin B ved behandling av invasiv candidainfeksjon. Tjuefire pasienter hadde nøytropeni. De mest vanlige diagnosene var infeksjoner i blodbanen (candidasepsis) (77 %, n=186) og *Candida*-peritonitt (8 %, n=19). Pasienter med *Candida*-endokarditt, -osteomyelitt eller -meningitt ble unntatt fra denne studien. Kaspofungin 50 mg én gang daglig ble gitt etter en 70 mg startdose, mens amfotericin B ble gitt i doser på 0,6 til 0,7 mg/kg/dag til pasienter uten nøytropeni eller 0,7 til 1,0 mg/kg/dag til pasienter med nøytropeni. Gjennomsnittlig varighet av den intravenøse behandlingen var 11,9 dager med en spredning fra 1 til 28 dager. God respons krevde både opphør av symptomer og at candidainfeksjonen mikrobiologisk sett var borte. To hundre og tjuefire (224) pasienter ble inkludert i den primære effektanalysen (MITT-analyse, modifisert Intention-To-Treat analyse) av responsen etter endt i.v. behandling. Andel pasienter med god respons på behandlingen av invasiv candidainfeksjon var sammenlignbar for kaspofungin (73 % [80/109]) og amfotericin B (62 % [72/115]) [% forskjell 12,7 (95,6 % KI -0,7, 26,0)]. I den primære effektanalysen (MITT-analyse) av pasientene med candidasepsis var den gode responsen etter endt i.v. behandling sammenlignbar for kaspofungin (72 % [66/92]) og amfotericin B-gruppen (63 % [59/94] [% forskjell 10,0 (95,0 % KI -4,5, 24,5)]). Data på pasienter uten sepsis var mer begrenset. Pasienter med nøytropeni med god respons var 7/14 (50 %) i kaspofungin-gruppen og 4/10 (40 %) i amfotericin B-gruppen. Disse begrensede data støttes av resultatet av studien med empirisk terapi.

I en annen studie fikk pasienter med invasiv candidainfeksjon daglige doser av kaspofungin på 50 mg/dag (etter en startdose på 70 mg på dag 1) eller 150 mg/dag (se pkt. 4.8). I denne studien ble dosen av kaspofungin administrert i løpet av 2 timer (istedenfor administrering i løpet av 1 time som er rutine). Studien ekskluderte pasienter med mistenkt *Candida*-endokarditt, -meningitt eller -osteomyelitt. Da dette var primært en behandlingsstudie, ble pasienter som var motstandsdyktige mot tidligere administrerte soppmidler også ekskludert. Antallet pasienter med nøytropeni som ble inkludert i denne studien var også begrenset (8 %). I denne studien var effekt sekundært endepunkt. Pasienter som oppfylte inklusjonskriteriene og fikk én eller flere doser av kaspofungin som studiebehandling, ble inkludert i effektanalysen. Responsen var god etter endt kaspofunginbehandling og tilsvarende i de 2 behandlingsgruppene: henholdsvis 72 % (73/102) og 78 % (74/95) for kaspofungin 50 mg og 150 mg behandlingsgruppene (forskjell 6,3 % [95 % KI -5,9, 18,4]).

Invasiv aspergillose hos voksne pasienter: Sekstini (69) voksne pasienter (18-80 år) med invasiv aspergillose ble inkludert i en åpen, ikke-komparativ studie for å vurdere sikkerhet, toleranse og effekt av kaspofungin. Pasientene måtte enten være motstandsdyktige mot (sykdomsprogresjon eller ingen forbedring med annen antimykotisk behandling gitt i minst 7 dager) (84 % av de inkluderte pasientene) eller intolerante overfor annen standard antimykotisk behandling (16 % av de inkluderte pasientene). De fleste pasientene hadde andre bakenforliggende sykdommer (hematologisk malignitet [N = 24], allogeneisk benmargstransplantasjon eller stamcelletransplantasjon [N = 18], organtransplantasjon [N = 8], solid tumor [N = 3] eller andre sykdommer [N = 10]). Det ble brukt entydige definisjoner etter modell av Mycoses Study Group Criteria ved diagnostisering av invasiv

aspergillose og respons på behandlingen (god respons forutsatte klinisk signifikant bedring både radiografisk og symptomatisk). Gjennomsnittlig varighet av behandlingen var 33,7 dager, med en spredning fra 1 til 162 dager. Et uavhengig ekspertpanel avgjorde at 41 % (26/63) av pasientene som hadde fått minst en dose kaspofungin, hadde god respons. Av de pasientene som hadde fått behandling med kaspofungin i mer enn 7 dager, hadde 50 % (26/52) god respons. Hyppigheten av god respons for pasienter som enten var motstandsdyktige eller intolerante overfor tidligere behandlinger, var henholdsvis 36 % (19/53) og 70 % (7/10). Selv om dosene med tidligere antifungal behandling hos 5 av pasientene inkludert som motstandsdyktige var lavere enn dosene som ofte brukes ved invasiv aspergillose, var den gode responsraten under behandling med kaspofungin tilsvarende den som ble sett hos de andre motstandsdyktige pasientene (henholdsvis 2/5 versus 17/48). Responsraten blant pasienter med pulmonær sykdom og ekstrapulmonær sykdom var henholdsvis 47 % (21/45) og 28 % (5/18). Blant pasienter med ekstrapulmonær sykdom hadde 2 av 8 pasienter, som også hadde sikker, sannsynlig eller mulig sykdom i sentralnervesystemet, en god respons.

Empirisk behandling av febrile, nøytropene, voksne pasienter: Totalt 1111 pasienter med vedvarende feber og nøytropeni ble inkludert i en klinisk studie og behandlet med enten kaspofungin 50 mg én gang daglig etter en startdose på 70 mg eller liposomalt amfotericin B 3,0 mg/kg/dag. Inkluderbare pasienter hadde fått kjemoterapibehandling for malignitet eller hadde hatt hematopoietisk stamcelletransplantasjon, samt hadde nøytropeni (< 500 celler/mm³ i 96 timer) og feber ($> 38,0$ °C) og responderte ikke på ≥ 96 timer med parenteral antibakteriell terapi. Pasientene skulle behandles inntil 72 timer etter opphør av nøytropeni, med en maksimum varighet på 28 dager. Pasienter som ble påvist å ha en dokumentert soppinfeksjon kunne imidlertid behandles lenger. Hvis legemidlet ble godt tolerert, men pasientens feber vedvarte og den kliniske tilstanden forverret seg etter 5 dagers behandling, kunne dosen for kaspofungin økes til 70 mg/dag (13,3 % av pasientene som ble behandlet) eller til 5,0 mg/kg/dag av liposomalt amfotericin B (14,3 % av pasientene som ble behandlet). 1095 pasienter ble inkludert i den primære effektanalysen (MITT analyse) av positiv totalrespons; kaspofungin (33,9 %) var like effektivt som liposomalt amfotericin B (33,7 %) [0,2 % forskjell (95,2 % KI, - 5,6, 6,0)]. Hver av de fem følgende kriteriene måtte oppfylles for at totalresponsen skulle bli bedømt som positiv: (1) vellykket behandling av enhver soppinfeksjon ved baseline (kaspofungin 51,9 % [14/27], liposomalt amfotericin B 25,9 % [7/27]), (2) ingen residiver av soppinfeksjoner i løpet av perioden studiemedisinen ble gitt eller innen 7 dager etter fullført behandling (kaspofungin 94,8 % [527/556], liposomalt amfotericin B 95,5 % [515/539]), (3) overlevelse i 7 dager etter avsluttet behandling i studien (kaspofungin 92,6 % [515/556], liposomalt amfotericin B 89,2 % [481/539]), (4) intet avbrudd i behandlingen med studiemedisinen på grunn av legemiddelrelatert toksisitet eller mangel på effekt (kaspofungin 89,7 % [499/556], liposomalt amfotericin B 85,5 % [461/539]), og (5) opphør av feber i løpet av perioden med nøytropeni (kaspofungin 41,2 % [229/556], liposomalt amfotericin B 41,4 % [223/539]). Responsratene for kaspofungin og liposomalt amfotericin B for baselineinfeksjoner forårsaket av *Aspergillus*-arter var henholdsvis 41,7 % (5/12) og 8,3 % (1/12), og for *Candida*-arter 66,7 % (8/12) og 41,7 % (5/12). Pasienter i kaspofungingruppen opplevde residiver forårsaket av følgende uvanlige gjær- og muggsopper: *Trichosporon*-arter (1), *Fusarium*-arter (1), *Mucor*-arter (1) og *Rhizopus*-arter (1).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av kaspofungin ble evaluert hos barn fra 3 måneder til 17 år i to prospektive, kliniske multisenterstudier. Studiedesign, diagnostiske kriterier og kriterier for effektvurdering var lik tilsvarende studier for voksne (se pkt. 5.1).

Den første studien, som inkluderte 82 pasienter mellom 2 og 17 år, var en randomisert dobbeltblindet studie som sammenlignet kaspofungin (50 mg/m² i.v. en gang daglig etter en startdose på 70 mg/m² på dag 1 [som ikke måtte overskride en faktisk dose på 70 mg daglig]) med liposomalt amfotericin B (3 mg/kg i.v. daglig) i et 2:1 behandlingsforhold (56 på kaspofungin, 26 på liposomalt amfotericin B) som empirisk terapi hos barn med vedvarende feber og nøytropeni. Samlet suksessrate i MITT-analyseresultatene, justert for risiko, var: 46 % (26/56) for kaspofungin og 32,2 % (8/25) for liposomalt amfotericin B.

Den andre studien var en prospektiv, åpen, ikke-komparativ studie som vurderte sikkerhet og effekt av kaspofungin hos barn (6 måneder til 17 år) med invasiv candidainfeksjon, candidainfeksjon i øsofagus

og invasiv aspergillose (som redningsterapi). 49 pasienter ble inkludert og fikk kaspofungin 50 mg/m² i.v. én gang daglig etter en startdose på 70 mg/m² på dag 1 (som ikke måtte overskride en faktisk dose på 70 mg daglig), hvorav 48 ble inkludert i MITT-analysen. Av disse hadde 37 invasiv candidainfeksjon, 10 hadde invasiv aspergillose og 1 pasient hadde candidainfeksjon i øsofagus. MITT-analysen viste at andelen pasienter som hadde god respons etter avsluttet behandling med kaspofungin, fordelt på indikasjon, var: 81 % (30/37) med invasiv candidainfeksjon, 50 % (5/10) med invasiv aspergillose og 100 % (1/1) med candidainfeksjon i øsofagus.

I en dobbeltblindet, randomisert (2:1), kontrollert sammenlikningsstudie ble sikkerhet, toleranse og effekt av kaspofungin (2 mg/kg/dag intravenøst, infundert over 2 timer) *versus* amfotericin B deoksykolat (1 mg/kg/dag) evaluert hos nyfødte og spedbarn yngre enn 3 måneder med invasiv candidiasis (bekreftet ved dyrking). På grunn av utilfredsstillende innrulling av pasienter ble studien avsluttet tidlig, og kun 51 pasienter ble randomisert. Andelen pasienter med soppfri overlevelse ved 2 uker etter behandling i kaspofungingruppen (71,0 %) var lignende den som ble observert i behandlingsgruppen for amfotericin B deoksykolat (68,8 %). Basert på denne studien kan ingen doseringsanbefalinger gis for nyfødte og spedbarn.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Kaspofungin bindes i stor grad til albumin. Ubundet fraksjon av kaspofungin i plasma varierer fra 3,5 % hos friske frivillige til 7,6 % hos pasienter med invasiv candidainfeksjon. Fordelingen spiller en fremtredende rolle i farmakokinetikken til kaspofungin i plasma og er det hastighetsbestemmende trinnet i både alfa- og beta-disposisjonsfasene. Fordelingen i vev var høyest 1,5 til 2 dager etter dosering når 92 % av dosen var fordelt i vev. Det er sannsynlig at kun en liten fraksjon av kaspofungin som tas opp i vev, senere returnerer til plasma uforandret. Derfor foregår eliminasjonen i fravær av distribusjonslikevekt, og et riktig estimat av distribusjonsvolumet for kaspofungin er på det nåværende tidspunkt umulig å finne.

Biotransformasjon

Kaspofungin nedbrytes spontant til en substans med åpent ringsystem. Videre metabolisme involverer hydrolyse av peptider og N-acetylering. To mellomprodukter som dannes ved nedbrytningen av kaspofungin til substansen med åpent ringsystem, danner kovalente broer til plasmaproteinene, og dette fører til en irreversibel binding til plasmaproteinene på lavt nivå.

In vitro-studier viser at kaspofungin ikke hemmer cytokrom P450-enzymene 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4. I kliniske studier induserte eller hemmet kaspofungin ikke CYP3A4-metabolismen av andre legemidler. Kaspofungin er ikke et substrat for P-glykoprotein og er et dårlig substrat for cytokrom P450-enzymene.

Eliminasjon

Kaspofungin elimineres langsomt fra plasma, med en clearance på 10-12 ml/min.

Plasmakonsentrasjoner av kaspofungin reduseres i flere faser etter enkle 1-times intravenøse infusjoner. En kort alfafase opptrer like etter infusjonen, fulgt av en betafase med en halveringstid på 9 til 11 timer. Det opptrer også en ekstra gammafase med en halveringstid på 45 timer. Distribusjon snarere enn utskillelse eller biotransformasjon er den fremherskende mekanismen som påvirker plasmaclearance.

Omtrent 75 % av en radioaktiv dose ble gjenfunnet i løpet av 27 dager: 41 % i urin og 34 % i feces. Det er lite utskillelse eller biotransformasjon av kaspofungin de første 30 timene etter administrering. Utskillelsen er langsom, og terminal halveringstid for radioaktiviteten var 12 til 15 dager. En liten mengde kaspofungin skilles uendret ut i urin (omkring 1,4 % av dosen).

Kaspofungin viser moderat ikke-lineær farmakokinetikk med økt akkumulering ved økende dose. Tid til steady-state ved multippeldosering er doseavhengig.

Spesielle populasjoner

Økt eksponering for kaspofungin ble sett hos voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon og lett nedsatt leverfunksjon, hos kvinner og hos eldre. Vanligvis var økningen beskjedent og ikke stor nok til at dosejustering var nødvendig. Hos voksne pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon eller med høyere vekt, kan en dosejustering være nødvendig (se nedenfor).

Vekt: Det ble sett at vekt påvirker farmakokinetikken til kaspofungin i de populasjonsfarmakokinetiske analysene hos voksne pasienter med candidainfeksjon. Plasmakonsentrasjonene avtok med økt vekt. Gjennomsnittlig eksponering for en voksen pasient som veier 80 kg var anslått til å være om lag 23 % lavere enn hos pasienter som veier 60 kg (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon: Hos voksne pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon økte AUC med henholdsvis 20 og 75 %. Det finnes ingen klinisk erfaring hos voksne pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller hos barn uavhengig av graden av nedsatt leverfunksjon. I en studie med multippeldose har en reduksjon av daglig dose til 35 mg hos voksne pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon vist å gi AUC tilsvarende den personer med normal leverfunksjon får med standard behandlingsregime (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon: I en klinisk studie med enkeltdoser på 70 mg var farmakokinetikken til kaspofungin lik hos voksne frivillige med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50 til 80 ml/min) og kontrollpersoner. Moderat (kreatininclearance 31 til 49 ml/min) og alvorlig (kreatininclearance 5 til 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon og nedsatt nyrefunksjon i sluttstadiet (kreatininclearance <10 ml/min og avhengig av dialyse) økte plasmakonsentrasjonen av kaspofungin moderat etter dosering av én enkelt dose (spredning: 30 til 49 % for AUC). Hos voksne pasienter med invasiv candidainfeksjon, øsofageal candidainfeksjon eller invasiv aspergillose, som fikk kaspofungin 50 mg flere ganger daglig, var det ingen signifikant effekt på konsentrasjonene av kaspofungin ved lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Kaspofungin kan ikke fjernes ved dialyse, og tilleggsdosering er derfor ikke nødvendig ved hemodialyse.

Kjønn: Plasmakonsentrasjonene av kaspofungin var gjennomsnittlig 17-38 % høyere hos kvinner enn hos menn.

Eldre: En beskjedent økning i AUC (28 %) og $C_{24\text{ timer}}$ (32 %) ble sett hos eldre menn sammenlignet med yngre menn. Hos pasienter som ble behandlet empirisk eller med invasiv candidainfeksjon ble det sett en tilsvarende moderat alderseffekt hos eldre pasienter i forhold til yngre pasienter.

Rase: Pasienters farmakokinetiske data antyder at det ikke er noen klinisk signifikant forskjell på farmakokinetikken til kaspofungin hos hvite, sorte, latinamerikanere og mestiser.

Pediatrisk populasjon:

Hos ungdom (12 til 17 år) som fikk kaspofungin 50 mg/m² daglig (maksimum 70 mg daglig) var plasma $AUC_{0-24\text{ timer}}$ for kaspofungin generelt sammenlignbart med det som er sett hos voksne som fikk kaspofungin 50 mg daglig. Alle ungdommer fikk doser > 50 mg daglig, og 6 av 8 fikk maksimum dose på 70 mg/dag. Kaspofunginkonsentrasjonen i plasma hos disse ungdommene var redusert i forhold til hos voksne som fikk 70 mg daglig, som var den dosen som oftest ble administrert til ungdom.

Hos barn (2 til 11 år) som fikk kaspofungin 50 mg/m² daglig (maksimum 70 mg daglig) var plasma $AUC_{0-24\text{ timer}}$ for kaspofungin etter multiple doser sammenlignbart med det som ble sett hos voksne som fikk kaspofungin 50 mg daglig.

Hos småbarn (12 til 23 måneder) som fikk kaspofungin 50 mg/m² daglig (maksimum 70 mg daglig) var plasma $AUC_{0-24\text{ timer}}$ for kaspofungin etter multiple doser sammenlignbart med det som ble sett hos voksne som fikk kaspofungin 50 mg daglig, og eldre barn (2 til 11 år) som fikk 50 mg/m² daglig.

Generelt er det begrensede tilgjengelige data vedrørende farmakokinetikk-, effekt- og sikkerhet hos pasienter fra 3 til 10 måneder. Farmakokinetiske data fra et 10 måneder gammelt barn som fikk 50 mg/m² daglig, indikerte en AUC_{0-24 timer} innenfor samme område som er sett hos eldre barn og voksne som fikk henholdsvis 50 mg/m² og 50 mg daglig, mens AUC_{0-24 timer} hos et 6 måneder gammelt barn som fikk 50 mg/m² daglig, var noe høyere.

Hos nyfødte og spedbarn (< 3 måneder) som fikk kaspofungin 25 mg/m² daglig (tilsvarende gjennomsnittlig daglig dose på 2,1 mg/kg), var kaspofungins toppkonsentrasjon (C_{1 time}) og kaspofungin bunnkonsentrasjon («trough» -konsentrasjon) (C_{24 timer}) etter multiple doser sammenlignbar med det som er sett hos voksne som fikk kaspofungin 50 mg daglig. På dag 1 var C_{1 time} sammenlignbar med og C_{24 timer} moderat forhøyet (36 %) hos disse nyfødte og spedbarna i forhold til hos voksne. Variabilitet ble imidlertid sett i både C_{1 time} (dag 4 geometrisk gjennomsnitt 11,73 mikrog/ml (2,63 til 22,05 mikrog/ml)) og C_{24 timer} (dag 4 geometrisk gjennomsnitt 3,55 mikrog/ml (0,13 til 7,17 mikrog/ml)). AUC_{0-24 timer} ble ikke målt i denne studien på grunn av få plasmaprøver. Effekt og sikkerhet av kaspofungin er ikke tilstrekkelig undersøkt i prospektive kliniske studier hos nyfødte og spedbarn under 3 måneder.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos rotte og ape ved doser inntil 7-8 mg/kg gitt intravenøst, viste reaksjoner på injeksjonsstedet hos rotter og aper, tegn på histaminfrigjøring hos rotter og bivirkninger på lever hos aper. Studier på fostere hos rotter viste at kaspofungin fører til redusert kroppsvekt hos fostere og en økning av ufullstendig ossifisering av vertebra, sternebra og skalleben ved doser på 5 mg/kg, noe som var koblet til maternale bivirkninger som tegn på histaminfrigjøring hos drektige rotter. En økning i antall cervikale ribben ble også observert. Kaspofungin ga negativt resultat både i *in vitro*-analyser for potensiell gentoksisitet og i *in vivo*-kromosomtester på benmarg hos mus. Det er ikke gjennomført langtidsstudier på dyr for å evaluere karsinogent potensiale. I studier utført på hann- og hunnrotter med doser opptil 5 mg/kg/dag viser kaspofungin ingen effekt på fertilitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Sukrose
Mannitol
Saltsyre, konsentrert (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Karbondioksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Må ikke blandes med oppløsningsmidler som inneholder glukose, siden Casppofungin Viatrix ikke er stabil i oppløsningsmidler som inneholder glukose. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Rekonstituert konsentrat: Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i 24 timer ved 25 °C eller mindre ved rekonstituering med vann til injeksjonsvæsker. Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes umiddelbart, med mindre metoden for åpning/rekonstituering/fortynning utelukker risiko for mikrobiologisk kontaminering.

Fortynnet infusjonsvæske til pasienten: Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk av den fortynnede infusjonsvæsken er vist i 48 timer ved 2 °C - 8 °C og i 24 timer ved høyst 25 °C ved fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 2,25 mg/ml (0,225 %) infusjonsvæske eller Ringer-laktat infusjonsvæske.

Caspofungin Viatris inneholder ingen konserveringsmidler. Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og –betingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C - 8 °C, med mindre rekonstituering og fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnede hetteglass: Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Caspofungin Actavis 50 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning:

10 ml Type I hetteglass med en brombutylpropp og aluminiumsforsegling med et rødt plastlokk.

Caspofungin Actavis 70 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning:

10 ml Type I hetteglass med en brombutylpropp og aluminiumsforsegling med et oransje plastlokk.

Pakninger med 1, 8 eller 10 hetteglass.

Ikke alle pakningstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forhåndsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstituering av Caspofungin Viatris

Kaspofungin er en klar, fargeløs oppløsning uten partikler.

Sjekk visuelt at infusjonsvæsken ikke inneholder partikler eller er misfarget.

Se pkt. 6.3 for informasjon om kjemisk-fysisk holdbarhet ved bruk etter rekonstituering og fortynning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

BRUKSANVISNING FOR BRUK TIL VOKSNE PASIENTER

Trinn 1 Rekonstituering av hetteglass

For å rekonstituere pulveret, bring hetteglasset opp til romtemperatur og tilsett 10,5 ml vann til injeksjonsvæsker under aseptiske betingelser. Konsentrasjonen til den rekonstituerte oppløsningen i hetteglassene vil være 5,2 mg/ml for Caspofungin Viatris 50 mg og 7,2 ml for Caspofungin Viatris 70 mg.

Det hvite til off-white frysetørrede pulveret oppløses fullstendig. Bland forsiktig til oppløsningen er klar. Sjekk visuelt at den rekonstituerte oppløsningen ikke inneholder partikler eller er misfarget. Denne rekonstituerte oppløsningen kan oppbevares i opptil 24 timer ved høyst 25 °C.

Trinn 2 Tilsetning av rekonstituert Caspofungin Viatris til pasientens infusjonsvæske

Oppløsningsmidler til ferdig infusjonsvæske er: natriumklorid infusjonsvæske eller Ringer-laktat infusjonsvæske. Infusjonsvæsken lages aseptisk ved å tilsette riktig mengde rekonstituert konsentrat (som vist i tabellen nedenfor) til en 250 ml infusjonspose eller flaske. Hvis det er medisinsk nødvendig, kan infusjonsvolumet reduseres og 100 ml benyttes for daglige doser på 50 mg eller 35 mg. Ikke bruk oppløsningen hvis den er uklar eller det er utfelling av partikler i oppløsningen.

TILBEREDNING AV INFUSJONSVÆSKE TIL VOKSNE

DOSE*	Mengde rekonstituert Caspofungin Viatris for overføring til intravenøs pose eller flaske	Standardblanding (rekonstituert Caspofungin Viatris utblandet i 250 ml) endelig konsentrasjon	Redusert infusjonsvolum (rekonstituert Caspofungin Viatris tilsatt i 100 ml) endelig konsentrasjon
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg ved redusert volum	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg ved moderat nedsatt leverfunksjon (fra ett 50 mg hetteglass)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg ved moderat nedsatt leverfunksjon (fra ett 50 mg hetteglass) ved redusert volum	7 ml	-	0,34 mg/ml

* 10,5 ml bør brukes ved rekonstituering av alle hetteglassene.

DOSE*	Mengde rekonstituert Caspofungin Viatris for overføring til intravenøs pose eller flaske	Standard blanding (rekonstituert Caspofungin Viatris utblandet i 250 ml) endelig konsentrasjon	Redusert infusjonsvolum (rekonstituert Caspofungin Viatris utblandet i 100 ml) endelig konsentrasjon
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Ikke anbefalt
70 mg (fra to 50 mg hetteglass)**	14 ml	0,28 mg/ml	Ikke anbefalt
35 mg ved moderat nedsatt leverfunksjon (fra ett 70 mg hetteglass)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

* 10,5 ml bør brukes ved rekonstituering av alle hetteglassene.

** Hvis hetteglass med 70 mg ikke er tilgjengelig, kan dosen på 70 mg tilberedes fra to 50 mg hetteglass.

BRUKSANVISNING FOR BRUK TIL BARN

Beregning av kroppsoverflaten (BSA) for dosering til barn

Før tilberedning av infusjonen beregnes kroppsoverflaten til pasienten ved å bruke følgende formel: (Mostellers formel)

$$BSA \text{ (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Høyde (cm)} \times \text{Vekt (kg)}}{3600}}$$

Tilberedning av 70 mg/m² infusjon til barn > 3 måneder (ved bruk av 50 mg hetteglass eller 70 mg hetteglass)

- Bestem den aktuelle startdosen som skal brukes til barnet ved å bruke pasientens BSA (som beregnet over) og følgende ligning:
BSA (m²) x 70 mg/m² = Startdose
Maksimum startdose på dag 1 skal ikke overskride 70 mg, uansett pasientens beregnede dose.
- Det avkjølte hetteglasset med Caspofungin Viatris bringes opp til romtemperatur.

3. Tilsett aseptisk 10,5 ml vann til injeksjonsvæsker. ^a Denne rekonstituerte oppløsningen kan oppbevares i opptil 24 timer ved høyst 25 °C. ^b Dette vil gi en ferdig kaspofunginkonsentrasjon i hetteglasset på 5,2 mg/ml (ved bruk av 50 mg hetteglass) eller 7,2 mg/ml (ved bruk av 70 mg hetteglass).
4. Ta ut en mengde legemiddel lik beregnet startdose (trinn 1) fra hetteglasset. Overfør aseptisk denne mengden (ml)^c av rekonstituert Caspofungin Viatrix til en i.v. pose (eller flaske) som inneholder 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 2,25 mg/ml (0,225 %) infusjonsvæske eller Ringer-laktat infusjonsvæske. Alternativt kan mengden (ml)^c av rekonstituert Caspofungin Viatrix tilsettes en redusert mengde natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 2,25 mg/ml (0,225 %) infusjonsvæske eller Ringer-laktat infusjonsvæske. Ikke overskrid en endelig konsentrasjon på 0,5 mg/ml. Denne infusjonsvæsken må brukes innen 24 timer når den oppbevares ved høyst 25 °C eller innen 48 timer når den oppbevares kjølig ved 2 °C - 8 °C (se pkt. 6.3).

Tilberedning av 50 mg/m² infusjon til barn > 3 måneder (ved bruk av 50 mg hetteglass eller 70 mg hetteglass)

1. Bestem den aktuelle daglige vedlikeholdsdosen som skal brukes til barnet ved å bruke pasientens BSA (som beregnet over) og følgende ligning:

$$BSA \text{ (m}^2\text{)} \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Daglig vedlikeholdsdose}$$
 Daglig vedlikeholdsdose skal ikke overskride 70 mg, uansett pasientens beregnede dose.
2. Det avkjølte hetteglasset med Caspofungin Viatrix bringes opp til romtemperatur.
3. Tilsett aseptisk 10,5 ml vann til injeksjonsvæsker. ^a Denne rekonstituerte oppløsningen kan oppbevares i opptil 24 timer ved høyst 25 °C. ^b Dette vil gi en ferdig kaspofunginkonsentrasjon i hetteglasset på 5,2 mg/ml (ved bruk av 50 mg hetteglass) og 7,2 mg/ml (ved bruk av 70 mg hetteglass).
4. Ta ut en mengde legemiddel lik beregnet daglig vedlikeholdsdose (trinn 1) fra hetteglasset. Overfør aseptisk denne mengden (ml)^c av rekonstituert Caspofungin Viatrix til en i.v. pose (eller flaske) som inneholder 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 2,25 mg/ml (0,225 %) infusjonsvæske eller Ringer-laktat infusjonsvæske. Alternativt kan mengden (ml)^c av rekonstituert Caspofungin Viatrix tilsettes en redusert mengde natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 2,25 mg/ml infusjonsvæske (0,225 %) eller Ringer-laktat infusjonsvæske. Ikke overskrid en endelig konsentrasjon på 0,5 mg/ml. Denne infusjonsvæsken må brukes innen 24 timer når den oppbevares ved høyst 25 °C eller innen 48 timer når den oppbevares kjølig ved 2 °C - 8 °C (se pkt. 6.3).

Tilberedningskommentarer:

- a. Den hvite til off-white pulverkaken oppløses fullstendig. Bland forsiktig til oppløsningen er klar.
- b. Sjekk visuelt at oppløsningen ikke inneholder partikler eller er blitt misfarget i løpet av rekonstitueringen og før infusjonen. Ikke bruk oppløsningen hvis den er uklar eller inneholder partikler.
- c. Caspofungin Viatrix er formulert for å gi en fullstendig dose (50 mg eller 70 mg) når 10 ml tas ut fra hetteglasset.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11269
16-11270

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. august 2017
Dato for siste fornyelse: 6. juni 2022

10. OPPDATERINGSDATO

16.08.2023