

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, Mostellers¹ formel). För alla indikationer bör en 70 mg/m² engångsbolusdos (ej överstigande en faktisk dos om 70 mg) administreras dag 1, därefter följt av 50 mg/m² dagligen (ej överstigande en faktisk dos om 70 mg dagligen). Om dosen om 50 mg/m² dagligen tolereras väl men inte ger ett tillfredsställande kliniskt svar kan den dagliga dosen ökas till 70 mg/m² dagligen (ej överstigande en faktisk dos om 70 mg dagligen).

¹ 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/m² dagligen hos nyfödda barn och spädbarn (under 3 månaders ålder) och 50 mg/m² dagligen hos unga barn (i åldern 3-11 månader) kan övervägas (se avsnitt 5.2).

Behandlingstid

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

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

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

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

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Samtidig behandling med inducerare av metabola enzymer

Begränsade data indikerar efter 70 mg bolusdosen att en höjning av den dagliga dosen av kaspofungin till 70 mg bör övervägas när kaspofungin administreras tillsammans med vissa inducerare av metabola enzymer hos vuxna (se avsnitt 4.5). När kaspofungin administreras tillsammans med samma inducerare av metabola enzymer hos barn (i åldern 12 månader till 17 år) (se avsnitt 4.5) bör en dos om 70 mg/m² dagligen (ej överstigande en faktisk dos om 70 mg dagligen) övervägas.

Administreringssätt

Efter upplösning och spädning, bör lösningen administreras med långsam intravenös infusion under cirka 1 timme. 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 bronkialspasm 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).

Användning under njurersättningsterapi (RRT-renal replacement therapy)

Hos patienter som får kaspofungin under kontinuerlig RRT kan användning av membran av polyakrylnitril (till exempel under hemofiltration eller hemodiafiltration) resultera i adsorption av läkemedlet, vilket potentiellt kan minska effekten av kaspofungin. Att öka dosen förhindrar inte nödvändigtvis denna effekt. Det rekommenderas att använda ett alternativt extrakorporealt membran eller ett annat svampdödande läkemedel. Risken för behandlingssvikt kan leda till förvärrad infektion och dödsfall.

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-enzym. Kaspofungin har dock visats interagera med andra läkemedel i farmakologiska och kliniska studier (se nedan).

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data tillgängliga för användning av kaspofungin hos gravida kvinnor. Kaspofungin bör inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Djurstudier har

visat toxikologiska effekter på utvecklingen (se avsnitt 5.3). Kaspofungin har i djurstudier visats passera placentabarriären.

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 ickejämförande *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:

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)
Blodet och lymfsystemet	Minskat hemoglobin, minskad hematokrit, minskat antal vita blodkropp	Anemi, trombocytopeni, koagulopati, leukopeni, ökat antal eosinofiler, minskat antal blodplättar, ökat antal blodplättar, minskat	

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)
		antal lymfocyter, ökat antal vita blodkroppar, minskat antal neutrofiler	
Metabolism och nutrition	Hypokalemi	Vätskeöverskott, hypomagnesemi, anorexi, rubbningar i elektrolytbalans, hyperglykemi, hypokalcemi, metabolisk acidosis	
Psykiska störningar		Ångest, desorientering, insomnia	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, dysgeusi, parestesi, somnolens, tremor, <u>hypestesi</u>	
Ögon		Okulär ikterus, dimsyn, ögonlocksödem, ökat tårflöde	
Hjärtat		Palpitationer, takykardi, arytmi, förmaksflimmer, kronisk hjärtsvikt	
Blodkärl	Flebit	Tromboflebit, blodvallning, värmevallning, hypertoni, hypotoni	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	Nästäppa, faryngolaryngoal smärta, takypné, bronkospasm, hosta, paroxysmal nattlig dyspné, hypoxi, rassel, väsende andning	
Magtarmkanalen	Illamående, diarré, kräkningar	Buksmärtor, smärta i övre delen av buken, muntorrhet, dyspepsi, magbesvär, utspänd buk, ascites, förstoppning, dysfagi, flatulens	
Lever och gallvägar	Förhöjda leverenzymvärden (alaninaminotransferas, aspartataminotransferas, alkaliska fosfataser, konjugerat bilirubin, bilirubin i blod)	Gallstas, hepatomegali, hyperbilirubinemi, gulsot, onormal leverfunktion, hepatotoxicitet, leverstörningar, ökad gamma- glutamyltransferas	
Hud och subkutan vävnad	Utslag, klåda, erytem, hyperhidros	Erythema multiforme, makulösa hudutslag, makulopapulösa hudutslag, kliande utslag, urtikaria,	Toxisk epidermal nekrolys och Stevens- Johnson syndrom (se avsnitt 4.4)

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)
		allergisk dermatit, generell klåda, erytematösa utslag, generella utslag, morbiliforma utslag, hudlesioner	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ledvärk	Ryggsmärta, smärta i extremitet, benvävnadssmärta, muskelsvaghet, muskelvärk	
Njurar och urinvägar		Njursvikt, akut njursvikt	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia, frossa, klåda vid infusionsstället	Smärta, smärta vid kateteringång, trötthet, känna sig frusen, känna sig varm, erytem vid infusionsstället, induration vid infusionsstället, smärta vid infusionsstället, svullnad vid infusionsstället, flebit vid injektionsstället, perifert ödem, ömhet, 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	
Undersökningar	Sänkt serumkalium, minskat blodalbumin	Förhöjt serumkreatinin, positivt test för röda blodkroppar i urin, minskat totalprotein, förekomst av protein i	

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)
		urin, förlängd protrombintid, minskad protrombintid, sänkt serumnatrium, ökat serumnatrium, sänkt serumkalций, ökat serumkalций, sänkt serumklorid, ökat blodglukos, sänkt serummagnesium, sänkt serumfosfat, ökat serumfosfat, ökat serumurea, ökad partiell tromboplastintid, sänkt bikarbonathalt i serum, ökad serumklorid, ökat serumkalium, ökat blodtryck, minskad urinsyra i blodet, blod i urinen, onormala andningsljud, minskad koldioxid, ökade halter av immunosuppressiva läkemedel, ökat INR, urincylindrar, positivt test för vita blodkroppar i urin och förhöjt pH i urin.	

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

Pediatriska 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
Blodkärlet		Blodvallning, hypotension
Lever och gallvägar		Förhöjda leverenzymvärden (ASAT och ALAT)
Hud och subkutan vävnad		Utslag, klåda
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber	Frossa, smärta vid kateterområdet
Undersökningar		Sänkt kalium, hypomagnesemi, förhöjt glukos, sänkt fosfat och förhöjt fosfat

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

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

genombrottsinfektioner orsakade av följande ovanliga jäst- och mögelarter: *Trichosporon* arter (1), *Fusarium* arter (1), *Mucor* arter (1) och *Rhizopus* arter (1).

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Kaspofungin binds i hög grad till albumin. Den obundna fraktionen av kaspofungin i plasma varierar mellan 3,5 % hos friska frivilliga till 7,6 % hos patienter med invasiv candidiasis. Distribution spelar den huvudsakliga rollen för farmakokinetiken av kaspofungin i plasma och är det hastighetskontrollerande steget i både alfa- och betadispositionsfaserna. Distribution in i vävnad kulminerade 1,5 till 2 dagar efter dosering när 92 % av dosen hade distribuerats in i vävnaderna. Det är troligt att bara en liten del av det kaspofungin som tagits upp i vävnad senare återgår till plasma som modersubstans. 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-timmes intravenös infusion. En kort alfas fas ses direkt efter infusionen, följt av en betafas med en halveringstid på 9 till 11 timmar. En ytterligare gammafas ses också med en halveringstid på 45 timmar. Distribution snarare än exkretion eller biotransformation, är den dominerande mekanism som påverkar plasmaclearance.

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

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

Särskilda populationer

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

Vikt

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

Leverfunktionsnedsättning

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

Njurfunktionsnedsättning

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

Kön

Plasmakoncentrationen av kaspofungin var i genomsnitt 17-38 % högre hos kvinnor än hos män.

Äldre

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

Etnisk härkomst

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

Pediatriska patienter

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

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

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

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

Hos nyfödda barn och spädbarn (<3 månader) som behandlades med kaspofungin 25 mg/m² dagligen (motsvarande en daglig genomsnittsdos om 2,1 mg/kg) var kaspofungin peak-koncentration (C_{1hr}) och kaspofungin dalvärdeskoncentration (C_{24hr}) efter flera doser jämförbara med de som observerades hos vuxna som behandlades med kaspofungin 50 mg dagligen. Dag 1 var C_{1hr} jämförbar och C_{24hr} måttligt förhöjt (36%) hos dessa nyfödda barn och spädbarn i förhållande till vuxna. Variabilitet sågs dock för både C_{1hr} (dag 4 geometriskt medelvärde 11,73 µg/ml, inom intervallet 2,63 till 22,05 µg/ml) och C_{24hr} (dag 4 geometriskt medelvärde 3,55 µg/ml, inom intervallet 0,13 to 7,17 µg/ml). AUC_{0-24hr} 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 karcinogenitet. 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):

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

Beredning av 70 mg/m² infusionslösning till barn >3 månaders ålder (med en 50 mg injektionsflaska 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 (m²) X 70 mg/m² = 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.^a Detta upplösta koncentrat kan förvaras upp till 24 timmar vid förvaring i 25°C eller lägre (ner till 2°C – 8°C). ^bDen slutliga koncentrationen av caspofungin 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)^c 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)^c 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/m² 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 (m²) X 50 mg/m² = 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.^a Detta upplösta koncentrat kan förvaras upp till 24 timmar vid förvaring i 25°C eller lägre (ner till 2°C – 8°C). ^bDen slutliga koncentrationen av caspofungin 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)^c 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)^c 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 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
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mg: 53782
70 mg: 53783

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2017-01-30
Datum för den senaste förnyelsen: 2021-12-08

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-12-26