

 5. maj 2021

 **PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Caspofungin "Orion", pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 30085

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Caspofungin "Orion"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hvert hætteglas indeholder caspofunginacetat svarende til 50 mg eller 70 mg caspofungin.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

 Før rekonstitution er pulveret et hvidt til råhvidt frysetørret pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Behandling af invasiv candidiasis hos voksne patienter eller børn.
* Behandling af invasiv aspergillose hos voksne patienter eller børn, der er refraktære eller intolerante over for amphotericin B, lipidformuleringer af amphotericin B og/eller itraconazol. Refraktion defineres som progression af infektion eller manglende bedring efter mindst 7 dages forudgående behandling med terapeutiske doser af effektivt antimykotisk lægemiddel.
* Empirisk behandling af formodede svampeinfektioner (som f.eks. Candida eller Aspergillus) hos febrile, neutropeniske voksne patienter eller børn.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

 Caspofungin skal initieres af en læge, som har erfaring i at behandle invasive svampeinfektioner.

Dosering

*Voksne patienter*

Der bør gives en enkelt bolusdosis på 70 mg på Dag 1, herefter 50 mg daglig. Efter den initiale 70 mg bolusdosis anbefales caspofungin 70 mg daglig til patienter, som vejer mere end 80 kg (se pkt. 5.2). Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af køn og race (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population (12 måneder til 17 år)*

Hos børn (i alderen 12 måneder til 17 år) bør doseringen baseres på patientens legemsoverfladeareal (se Instructions for Use in Paediatric Patients, Mosteller[[1]](#footnote-1) Formula). For alle indikationer bør en enkelt bolusdosis på 70 mg/m2 (som ikke må overstige en egentlig dosis på 70 mg) administreres på Dag 1 efterfulgt af 50 mg/m2 daglig (som ikke må overstige en egentlig dosis på 70 mg daglig). Hvis den daglige dosis på 50 mg/m2 tåles godt, men ikke giver tilstrækkeligt klinisk respons, kan den daglige dosis øges til 70 mg/m2 daglig (som ikke må overstige den egentlige daglige dosis på 70 mg).

Caspofungins sikkerhed og virkning hos nyfødte og spædbørn under 12 måneder er ikke tilstrækkeligt undersøgt i kliniske studier. Forsigtighed tilrådes ved behandling af denne aldersgruppe. Begrænsede data tyder på, at caspofungin 25 mg/m2 daglig til nyfødte og spædbørn (under 3 måneder) og 50 mg/m2 daglig til små børn (3-11 måneder) kan overvejes (se pkt. 5.2).

Varighed af behandling

Varigheden af empirisk behandling skal baseres på patientens kliniske respons. Behandlingen bør fortsættes op til 72 timer efter resolution af neutropeni (ANC≥500). Patienter med svampeinfektioner bør modtage behandling i mindst 14 dage, og behandlingen bør fortsættes i mindst 7 dage efter resolution af såvel neutropeni som kliniske symptomer.

Behandlingens varighed fastsættes individuelt og bør baseres på patientens kliniske og mikrobiologiske respons. Når tegn og symptomer på invasiv candidiasis er forbedrede, og dyrkninger er blevet negative, kan skift til oral antimykotisk behandling overvejes. Generelt bør antimykotisk behandling fortsætte i mindst 14 dage efter sidste positive dyrkning.

Behandlingens varighed for invasiv aspergillose fastsættes individuelt og bør baseres på sværhedsgraden af patientens primærsygdom, restitution efter immunosuppression og klinisk respons. Generelt bør behandlingen fortsætte i mindst 7 dage efter symptomresolution.

Information vedrørende sikkerhed ved behandlingsvarighed over 4 uger er begrænset. Tilgængelige data indikerer dog, at caspofungin fortsat er veltolereret ved længere behandlingsforløb (op til 162 dage hos voksne patienter og 87 dage hos pædiatriske patienter).

***Særlige populationer***

*Ældre patienter*

Arealet under kurven (AUC) øges med ca. 30 % hos ældre patienter (≥65 år). Systematisk dosisjustering er dog ikke nødvendig. Erfaring med behandling af patienter ≥65 år er begrænset (se pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis på baggrund af nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til voksne patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 5-6). Til voksne patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) anbefales caspofungin 35 mg daglig på baggrund af farmakokinetiske data. Initial bolusdosis på 70 mg bør administreres på Dag 1. Der er ingen klinisk erfaring hos voksne patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh score større end 9) og hos børn med alle grader af nedsat leverfunktion (se pkt.  4.4).

Samtidig administration af induktorer af metaboliske enzymer

Begrænsede data tyder på, at det bør overvejes at øge den daglige dosis af caspofungin til 70 mg efter bolusdosis på 70 mg, når caspofungin hos voksne patienter administreres samtidigt med visse induktorer af metaboliske enzymer (se pkt. 4.5). Når caspofungin hos børn (i alderen 12 måneder til 17 år) administreres samtidigt med de samme induktorer af metaboliske enzymer (se pkt. 4.5), bør en dosis caspofungin på 70 mg/m2 daglig overvejes (som ikke må overstige en egentlig dosis på 70 mg).

Administration

Efter rekonstitution og fortynding skal opløsningen administreres ved langsom intravenøs infusion over ca. 1 time. For vejledning om rekonstitution se pkt.  6.6.

Der findes både 70 mg og 50 mg hætteglas. Caspofungin bør gives som infusion en gang daglig.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der er rapporteret om anafylaksi under administration af caspofungin. Hvis dette forekommer, skal caspofungin seponeres, og passende behandling administreres. Der er rapporteret om mulige histaminmedierede reaktioner, herunder udslæt, ansigtshævelse, angioødem, pruritus, varmefornemmelse eller bronkospasmer, som kan kræve seponering og/eller administration af passende behandling.

Begrænsede data tyder på, at mindre almindelige ikke-*Candida* gærsvampe og ikke-*Aspergillus* skimmelsvampe ikke dækkes af caspofungin. Virkningen af caspofungin over for disse svampepatogener er ikke fastlagt.

Samtidig administration af caspofungin og ciclosporin er blevet evalueret hos raske voksne frivillige og hos voksne patienter. Nogle raske voksne frivillige, der fik 2 doser med 3 mg/kg ciclosporin sammen med caspofungin, viste forbigående stigninger i alanin transaminase (ALAT) og aspartat transaminase (ASAT) på op til 3 gange den øvre grænse i normalområdet, som svandt ved seponering. I et retrospektivt studie af 40 patienter, som blev behandlet med caspofungin efter markedsføringen og ciclosporin i 1-290 dage (median 17,5 dage), blev der ikke observeret nogen alvorlige hepatiske bivirkninger. Disse data tyder på, at caspofungin kan anvendes hos patienter, der behandles med ciclosporin, hvis de potentielle fordele overstiger de potentielle risici. Tæt monitorering af leverenzymerne skal overvejes, hvis caspofungin og ciclosporin administreres samtidigt.

Hos voksne patienter med let til moderat nedsat leverfunktion øgedes AUC med hhv. ca. 20 % og 75 %. Reduktion af daglig dosis til 35 mg anbefales til voksne med moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen klinisk erfaring med voksne med svært nedsat leverfunktion eller med børn med alle grader af nedsat leverfunktion. En højere eksponering end for moderat nedsat leverfunktion forventes, og caspofungin skal anvendes med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Der er set laboratoriemæssige abnormaliteter i leverfunktionsprøver hos raske frivillige samt voksne og pædiatriske patienter, der er blevet behandlet med caspofungin. Hos nogle voksne og pædiatriske patienter med alvorlige primærsygdomme, som havde fået adskillige samtidige behandlingsregimer med caspofungin, er der rapporteret tilfælde af klinisk signifikant leverdysfunktion, hepatitis og leversvigt; årsagssammenhæng med caspofungin er ikke påvist. Patienter, som får unormale leverfunktionsprøver under behandling med caspofungin, skal monitoreres for tegn på forværring af leverfunktionen, og risiko/fordel ved fortsat caspofungin-behandling skal revurderes.

Efter markedsføring er der set tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ved brug af caspofungin. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med allergiske hudreaktioner i anamnesen (se pkt. 4.8).

Hjæpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*In-vitro-*studier viser, at caspofungin ikke hæmmer noget enzym i cytokrom P450 (CYP) systemet. I kliniske studier inducerede caspofungin ikke CYP3A4-metabolisme af andre stoffer. Caspofungin er ikke et substrat for P-glycoprotein og er et dårligt substrat for cytokrom P450-enzymer. Der er dog i farmakologiske og i kliniske studier vist interaktion mellem caspofungin og andre lægemidler (se nedenfor).

I to kliniske studier med raske voksne frivillige øgede ciclosporin A (en dosis med 4 mg/kg eller to doser med 3 mg/kg administreret med 12 timers mellemrum) caspofungins AUC med ca. 35 %. Disse øgninger i AUC hænger sandsynligvis sammen med reduceret hepatisk optagelse af caspofungin. Caspofungin øgede ikke ciclosporins plasmaniveauer. Der sås, ved samtidig administration af caspofungin og ciclosporin, forbigående stigninger i lever-ALAT og ASAT, på op til 3 gange i normalområdet, som svandt ved seponering. I en retrospektiv undersøgelse af 40 patienter, som blev behandlet med caspofungin efter markedsføringen og ciclosporin i 1-290 dage (median 17,5 dage), blev der ikke observeret alvorlige hepatiske bivirkninger (se pkt. 4.4). Tæt monitorering af leverenzymerne skal overvejes, hvis de to lægemidler administreres samtidigt.

Caspofungin reducerede mindste målte koncentration af tacrolimus med 26 % hos frivillige raske voksne. Standardmonitorering af serumkoncentrationer af tacrolimus, samt hensigtsmæssig justering af tacrolimusdosis, skal anvendes til patienter i behandling med begge præparater.

Kliniske studier med raske voksne frivillige viser, at itraconazol, amphotericin B, mycophenolat, nelfinavir eller tacrolimus ikke ændrer caspofungins farmakokinetik i klinisk relevant grad. Caspofungin havde ingen indvirkning på farmakokinetikken for amphotericin B, itraconazol, rifampicin eller mycophenolat mofetil. Selvom sikkerhedsdata er begrænsede, kræves ingen særlige forholdsregler, når amphotericin B, itraconazol, nelfinavir eller mycophenolat mofetil administreres sammen med caspofungin.

Rifampicin forårsagede en 60 % øgning i AUC og 170 % øgning i mindste målte koncentration af caspofungin på den første dag med co-administration når lægemidlerne blev initieret samtidigt hos raske voksne frivillige. Det mindste målte niveau for caspofungin faldt gradvist efter gentagen administration. Efter to ugers administration havde rifampicin begrænset effekt på AUC, mens det mindste målte niveau var 30 % lavere end hos voksne patienter, som fik caspofungin alene.

Interaktionsmekanismen kan muligvis skyldes en initial hæmning og efterfølgende induktion af transportproteiner. En lignende virkning kan forventes for andre lægemidler, der inducerer metaboliske enzymer. Begrænsede data fra populations-farmakokinetiske studier indikerer, at samtidig administration af caspofungin og induktorerne efavirenz, nevirapin, rifampicin, dexamethason, fenytoin eller carbamazepin kan resultere i et fald i caspofungins AUC. Det bør overvejes at øge den daglige dosis af caspofungin til 70 mg hos voksne patienter, efter bolusdosis på 70 mg, når induktorer af metaboliske enzymer administreres samtidigt (se pkt. 4.2).

Alle lægemiddelinteraktionsstudier hos voksne, som er beskrevet ovenfor, blev udført med en daglig caspofungindosis på 50 eller 70 mg. Interaktion mellem højere doser af caspofungin og andre lægemidler er ikke formelt undersøgt.

Resultaterne fra regressionsanalyser af farmakokinetiske data tyder på, at samtidig administration af dexamethason og caspofungin kan medføre klinisk betydningsfulde fald i mindste målte koncentration af caspofungin hos børn. Dette resultat kan indikere, at børn vil få de samme fald med induktorer som voksne. Når caspofungin administreres til børn (12 måneder til 17 år) sammen med induktorer af lægemiddelelimination, som rifampicin, efavirenz, neviparin, phenytoin, dexamethason eller carbamazepin, bør en caspofungin­dosis på 70 mg/m2 daglig overvejes (må ikke overstige en egentlig daglig dosis på 70 mg).

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

I studier udført med han- og hunrotter var der ingen virkning på fertiliteten med caspofungin (se pkt. 5.3). Der er ingen kliniske data for caspofungin til vurdering af dets indvirkning på fertiliteten.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af caspofungin hos gravide kvinder. Caspofungin må ikke anvendes under graviditet, medmindre dette er klart nødvendigt. Dyrestudier har påvist udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3). Caspofungin er vist at passere placentabarrieren i dyrestudier.

Amning

Det er ukendt, om caspofungin udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyrestudier viser, at caspofungin udskilles i mælk. Kvinder, der får caspofungin, må ikke amme.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke lavet undersøgelser af, hvorvidt Caspofungin "Orion" påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Der er rapporteret om overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi og mulige histaminmedierede reaktioner) (se pkt. 4.4).

Hos patienter med invasiv aspergillose er der også rapporteret om lungeødemer, ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) samt radiografiske infiltrationer.

*Voksne patienter*

I alt 1.865 voksne personer modtog i kliniske studier enkeltdoser eller gentagne doser caspofungin: 564 patienter med febril neutropeni (undersøgelse med empirisk behandling), 382 patienter med invasiv candidiasis, 228 patienter med invasiv aspergillose, 297 patienter med lokaliserede *Candida-*infektioner og 394 personer blev inkluderet i fase I studier. Patienterne i studiet med empirisk behandling havde modtaget kemoterapi for malignitet eller havde fået hæmatopoietisk stamcelletransplantation (inklusive 39 allogene transplantationer). I studierne med patienter med dokumenterede *Candida-*infektioner havde de fleste patienter med invasive *Candida-*infektioner alvorlige primærsygdomme (for eksempel hæmatologisk eller anden malignitet, nyligt større kirurgisk indgreb, hiv), med behov for adskillige samtidige behandlingsregimer. Patienterne i det non-komparative *Aspergillus*-studie havde ofte alvorlige prædisponerende tilstande (for eksempel knoglemarvs- eller stamcelletransplantation, malign hæmatologisk sygdom, solide tumorer eller organtransplantation), med behov for adskillige samtidige behandlingsregimer.

Phlebitis var, hos alle patientpopulationer, en hyppigt rapporteret bivirkning fra infusionsstedet. Andre lokale reaktioner inkluderede erythem, smerter/ømhed, kløe, væsken samt brændende fornemmelse.

Indberettede kliniske og laboratoriemæssige abnormaliteter blandt alle voksne, der er behandlet med caspofungin (i alt 1.780), var sædvanligvis lette og krævede sjældent seponering.

Følgende bivirkninger er rapporteret:

| **MedDRA systemorganklasser** | **Almindelig** **≥1/100 til <1/10** | **Ikke almindelig** **≥1/1.000 til <1/100** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden­værende data)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** | Nedsat hæmoglobin, nedsat hæmatokrit, fald i antal hvide blodlegemer | Anæmi, trombocytopeni, koagulopati, leukopeni, stigning i eosinofiltal, fald i trombocyttal, stigning i trombocyttal, fald i lymfocyttal, stigning i antal hvide blodlegemer, fald i neutrofiltal |  |
| **Metabolisme og ernæring** | Hypokaliæmi | Overhydrering, hypomagnesiæmi, anoreksi, elektrolytforstyrrelser, hyperglykæmi, hypokalcæmi, metabolisk acidose |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Angst, desorientering, søvnløshed |  |
| **Nervesystemet** | Hovedpine  | Svimmelhed, dysgeusi, paræstesi, døsighed, tremor, hypæstesi |  |
| **Øjne** |  | Okulær icterus, sløret syn, øjenlågsødem, øget tåresekretion |  |
| **Hjerte** |  | Palpitationer, takykardi, arytmi, atrieflimren, kongestiv hjertesvigt |  |
| **Vaskulære sygdomme** | Flebit  | Tromboflebit, rødmen, hedeture, hypertension, hypotension |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Dyspnø | Næsetilstopning, faryngolaryngeal smerte, takypnø, bronkospasmer, hoste, paroksysmal natlig dyspnø, hypoksi, rhonchi, hvæsende vejrtrækning |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme, diarré, opkastning | Abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, tør mund, dyspepsi, mavegener, abdominal udspiling, ascites, obstipation, dysfagi, flatulens |  |
| **Lever og galdeveje** | Forhøjede levertal (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase, konjugeret bilirubin, blodbilirubin) | Kolestase, hepatomegali, hyperbilirubinæmi, gulsot, unormal leverfunktion, levertoksicitet, leversygdom, forhøjet gamma-glutamyltransferase |  |
| **Hud og subkutane væv** | Udslæt, pruritus, erytem, hyperhidrose | Erythema multiforme, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, kløende udslæt, urticaria, allergisk dermatitis, universel pruritus, erytematøst udslæt, universelt udslæt, mæslingelignende udslæt, hudlæsioner | Toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrom (se pkt. 4.4) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Artralgi | Rygsmerter, ekstremitetssmerter, knoglesmerter, muskelsvaghed, myalgi |  |
| **Nyrer og urinveje** |  | Nyresvigt, akut nyresvigt |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Pyreksi, kuldegysninger, kløe på infusionsstedet | Smerter, smerter på kateterindstiksstedet, træthed, kuldefølelse, varmefølelse, erytem på infusionsstedet, induration på infusionsstedet, smerter på infusionsstedet, hævelse på infusionsstedet, flebit på injektionsstedet, perifert ødem, ømhed, gener i brystet, brystsmerter, ansigtsødem, følelse af temperaturændring, induration, ekstravasation på infusionsstedet, irritation på infusionsstedet, flebit på infusionsstedet, udslæt på infusionsstedet, urticaria på infusionsstedet, erytem på injektionsstedet, ødem på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, utilpashed, ødemer |  |
| **Undersøgelser** | Nedsat kalium i blodet, nedsat albumin i blodet | Øget kreatinin i blodet, positiv test for røde blodlegemer i urinen, fald i totalprotein, protein i urinen, forlænget protrombintid, forkortet protrombintid, nedsat natrium i blodet, øget natrium i blodet, nedsat calcium i blodet, øget calcium i blodet, nedsat chlorid i blodet, øget blodglucose, nedsat magnesium i blodet, nedsat fosfor i blodet, øget fosfor i blodet, øget indhold af urinstof i blodet, forlængelse af aktiveret partiel tromboplastintid, nedsat hydrogencarbonat i blodet, øget indhold af chlorid i blodet, øget indhold af kalium i blodet, forhøjet blodtryk, nedsat indhold af urinsyre i blodet, blod i urinen, unormale vejrtrækningslyde, fald i carbondioxid, stigning i koncentrationen af immunsuppresiva, stigning af INR, cylindre i urinen, positiv test for hvide blodlegemer i urinen samt øget pH i urinen |  |

Caspofungin er også blevet vurderet ved 150 mg daglig (i op til 51 dage) hos 100 voksne patienter (se pkt. 5.1). Studiet sammenlignede caspofungin 50 mg daglig (efter en bolusdosis på 70 mg på dag 1) versus 150 mg daglig i behandlingen af invasiv candidiasis. I denne patientgruppe var sikkerheden for caspofungin ved den høje dosis generelt den samme som hos de patienter, der fik caspofungin i en daglig dosis på 50 mg. Den del af patienterne, der fik en alvorlig lægemiddelrelateret bivirkning eller en lægemiddelrelateret bivirkning, som førte til seponering af caspofungin, var sammenlignelig i de to behandlingsgrupper.

*Pædiatriske patienter*

Data fra 5 kliniske studier med 171 børn indikerer, at den overordnede incidens af kliniske bivirkninger (26,3 %; 95 % CI – 19,9-33,6) ikke er værre end for voksne i behandling med caspofungin (43,1 %; 95 % CI – 40,0-46,2). Dog har børn sandsynligvis en anden bivirkningsprofil i forhold til voksne patienter. De mest almindelige lægemiddelrelaterede kliniske bivirkninger, der er rapporteret hos børn behandlet med caspofungin, var pyreksi (11,7 %), udslæt (4,7 %) og hovedpine (2,9 %).

Der er rapporteret følgende bivirkninger:

| **MedDRA systemorganklasse** | **Meget almindelig** **≥1/10** | **Almindelig** **≥1/100 til <1/10** |
| --- | --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** |  | Øgede eosinofiltal |
| **Nervesystemet** |  | Hovedpine |
| **Hjerte** |  | Takykardi |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Rødmen, hypotension |
| **Lever og galdeveje** |  | Forhøjede leverenzymer (ASAT, ALAT) |
| **Hud og subkutane væv** |  | Udslæt, pruritus |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Feber | Kuldegysninger, smerter ved kateterindstiksstedet |
| **Undersøgelser** |  | Nedsat kalium, hypomagnesiæmi, øget glucose, fald i phosphor og stigning i phosphor |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er rapporteret utilsigtet administration af op til 400 mg caspofungin i løbet af en dag. Disse tilfælde har ikke resulteret i klinisk vigtige bivirkninger. Caspofungin er ikke dialyserbart.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: J 02 AX 04. Antimycotica til systemisk brug.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Caspofungin er et semisyntetisk lipopeptid (echinocandin), syntetiseret fra et fermenterings­produkt af *Glarea lozoyensis.* Caspofunginacetat hæmmer syntesen af beta (1,3)-D-glucan, en vigtig bestanddel af cellevæggen i mange trådsvampe og i gær. Beta (1,3)-D-glucan findes ikke i pattedyrsceller.

Caspofungin virker fungicidt mod *Candida-*gær. *In vitro* og *in vivo* studier viser, at når *Aspergillus* udsættes for caspofungin, resulterer det i lysering og død af svampetrådenes apikale spidser og punkter ved cellevækst og celledeling.

Farmakodynamisk virkning

Caspofungin virker *in vitro* mod *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]). Caspofungin virker *in vitro* også mod *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 lusitaniae* [N = 80], *Candida parapsilosis* [N = 215]*, Candida rugosa* [N = 1] og *Candida tropicalis* [N = 258], inklusive isolater med multiresistente transportmutationer og dem med erhvervet eller egenstimulerende resistens mod fluconazol, amphotericin B og 5-flucytosin. Der blev udført følsomhedstest i overensstemmelse med en modifikation af såvel Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI tidligere kendt som National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCSL]) M38-A2-metoden (for *Aspergillus-*arter) og M27-A3-metoden (for *Candida*-arter).

EUCAST har fastlagt standardiserede teknikker for følsomhedstest for gærsvampe.

EUCAST-grænseværdier er endnu ikke fastlagt for caspofungin på grund af en betydelig variation mellem laboratorierne i grænseværdier for den mindste hæmmende koncentration (MIC-værdier). I stedet for grænseværdier skal *Candida*-isolater, som er følsomme for anidulafungin så vel som for micafungin, anses for at være følsomme for caspofungin. Ligeledes kan *C. parapsilosis*-isolater, som er intermediært følsomme for anidulafungin og micafungin, anses for at være intermediært følsomme for caspofungin.

Resistensmekanisme

Under behandling er der identificeret Candida-isolater med reduceret følsomhed over for caspofungin hos et lille antal patienter (MIC-værdier for caspofungin > 2 mg/l (stigning på 4 til 30 gange i MIC) er rapporteret ved anvendelse af standardiserede MIC-testteknikker godkendt af CLSI). Den resistensmekanisme, der blev identificeret, er FKS1- og/eller FKS2-genmutationer (for *C. glabrata*). Disse tilfælde har været associeret med dårlige kliniske resultater.

Udvikling af *in vitro* resistens over for caspofungin af *Aspergillusarter* er identificeret. I begrænset klinisk erfaring er resistens over for caspofungin set hos patienter med invasiv aspergillose.

Resistensmekanismen er ikke fastlagt. Incidensen af resistens over for caspofungin ved forskellige kliniske isolater af *Aspergillus* er sjælden. Caspofungin-resistens hos Candida er observeret, men incidensen kan variere alt efter art og region.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Invasiv Candidiasis hos voksne patienter:* Der blev inkluderet 239 patienter i et initialt studie med henblik på at sammenligne caspofungin med amphotericin B til behandling af invasiv candidiasis. 24 patienter havde neutropeni. Den hyppigste diagnose var blodforgiftning (candidæmi) (77 %, n=186) og *Candida*-peritonitis (8 %, n=19); patienter med *Candida* endocarditis, osteomyelitis eller meningitis blev holdt ude af dette studie. Der administreredes, efter en bolusdosis på 70 mg, caspofungin 50 mg, en gang daglig, mens amphotericin B administreredes med 0,6-0,7 mg/kg/dag til patienter uden neutropeni og 0,7-1,0 mg/kg/dag til patienter med neutropeni. Gennemsnitsvarigheden af intravenøs behandling var 11,9 dage, med et variationsområde på 1-28 dage. Et gunstigt respons krævede både resolution af symptomer og mikrobiologisk clearance af *candida*-infektionen. 224 patienter blev inkluderet i den primære effektanalyse (MITT analyse) af respons efter afslutning af i.v.-behandling; positive responsrater for behandling af invasiv candidiasis var sammenlignelige for caspofungin (73 % [80/109]) og amphotericin B (62 % [71/115]) [% forskel 12,7 (95,6 % CI – 0,7-26,0)]. Blandt patienter med candidæmi var den positive responsrate efter endt i.v.-behandling sammenlignelig for caspofungin (72 % [(66/92]) og amphotericin B (63 % [59/94]) i den primære effektanalyse (MITT analyse) [% forskel 10,0 (95,0 % CI – 4,5-24,5)] Data fra patienter med infektionssteder uden for blodkredsløbet var mere begrænsede. Gunstige responsrater hos patienter med neutropeni var 7/14 (50 %) i caspofungin-gruppen og 4/10 (40 %) i amphotericin B-gruppen. Disse begrænsede data understøttes af resultatet af studiet af empirisk behandling.

I et andet studie fik patienter med invasiv candidiasis caspofungin 50 mg/dag (efter en bolusdosis på 70 mg på dag 1) eller caspofungin 150 mg/dag (se pkt. 4.8). I dette studie blev caspofungindosen administreret over 2 timer (i stedet for standardadministrationen over 1 time). Studiet udelukkede patienter, hvor der var mistanke om *Candida* endocarditis, meningitis eller osteomyelitis. Da dette var et primært studie, blev patienter, som var refraktære over for tidligere antimykotisk behandling, også udelukket. Antallet af patienter med neutropeni var også begrænset i dette studie (8,0 %). Virkning var et sekundært endpoint i denne undersøgelse. De patienter, der opfyldte inklusionskriterierne og fik en eller flere doser caspofungin, blev inkluderet i effektanalysen. Det samlede positive respons ved afslutningen af caspofunginbehandlingen var det samme i de to behandlingsgrupper: 72 % (73/102) og 78 % (74/95) i behandlingsgrupperne med henholdsvis caspofungin 50 mg og 150 mg (difference 6,3 % [95 % CI – 5,9-18,4]).

*Invasiv Aspergillose hos voksne patienter:* 69 voksne patienter (i alderen 18-80) med invasiv aspergillose blev inkluderet i et åbent, non-komparativt studie, med henblik på at vurdere sikkerhed, tolerabilitet samt virkning af caspofungin. Patienterne skulle være enten refraktære (sygdomsprogression eller manglende bedring ved andre antimykotiske behandlinger givet i mindst 7 dage) (84 % af de inkluderede patienter), eller intolerante (16 % af de inkluderede patienter) over for andre antimykotiske standardbehandlinger. De fleste patienter havde primærsygdomme (malign hæmatologisk sygdom [N = 24], allogen knoglemarvstransplantation eller stamcelletransplantation [N = 18], organtransplantation [N = 8], solid tumor [N = 3], eller andre tilstande [N = 10]). Der anvendtes faste definitioner, fastsat efter "Mycoses Study Group"-kriterier, til at diagnosticere invasiv aspergillose og til behandlingsrespons (gunstigt respons krævede klinisk signifikant radiografisk forbedring såvel som forbedring i tegn og symptomer). Den gennemsnitlige varighed af behandlingen var 33,7 dage, inden for en ramme på 1-162 dage. Et uafhængigt ekspertpanel fastslog, at 41 % (26/63) af patienterne, der fik mindst en dosis caspofungin, havde gunstigt respons. Af de patienter, der fik mere end 7 dages behandling med caspofungin, havde 50 % (26/52) gunstigt respons. Raterne af gunstigt respons for patienter, som enten var refraktære eller intolerante over for tidligere behandlinger, var hhv. 36 % (19/53) og 70 % (7/10). Selv om doserne af tidligere anvendt antimykotisk behandling for 5 af patienterne, der var inkluderet som refraktære, var lavere end de doser der ofte gives for invasiv aspergillose, var raterne af gunstigt respons under caspofungin­behandling for disse patienter magen til dem set for resten af de refraktære patienter (henholdsvis 2/5 og 17/48). Responsraterne hos patienter med lungesygdom eller ekstrapulmonal sygdom var hhv. 47 % (21/45) og 28 % (5/18). Blandt patienterne med ekstrapulmonal sygdom havde 2 ud af 8 patienter, der også havde verificeret, sandsynlig eller mulig CNS-inddragning, gunstigt respons.

*Empirisk behandling af febrile voksne patienter med neutropeni:* I et studie blev der inkluderet i alt 1.111 patienter med vedholdende feber og neutropeni. Disse blev behandlet enten med caspofungin 50 mg en gang daglig efter bolusdosis på 70 mg caspofungin eller liposomal amphotericin B 3,0 mg/kg/dag. Egnede patienter havde fået kemoterapi mod malignitet eller havde fået hæmatopoietisk stamcelletransplantation, og havde neutropeni (<500 celler/mm3 i 96 timer) og havde haft feber (>38,0 °C) uden respons i mere end 96 timer på parenteral antibakteriel behandling. Patienterne skulle behandles i op til 72 timer efter resolution af neutropeni, dog i højst 28 dage.

Patienter med påvist svampeinfektion kunne imidlertid behandles i længere tid. Hvis lægemidlet var veltolereret, men feberen var vedholdende og den kliniske tilstand forværredes efter 5 dages behandling, kunne doseringen af studiemedicinen øges til 70 mg/dag caspofungin (13,3 % af de behandlede patienter) eller til 5,0 mg/kg/dag liposomal amphotericin B (14,3 % af de behandlede patienter). Der inkluderedes 1.095 patienter i den primære MITT (modificeret intention til at behandle) effektanalyse af generelt fordelagtigt respons; caspofungin (33,9 %) var lige så effektivt som liposomal amphotericin B (33,7 %) [% forskel 0,2 (95,2 % CI – 5,6-6,0)]. Et samlet fordelagtigt respons krævede, at alle 5 kriterier var opfyldt: (1) succesfuld behandling af enhver baseline svampeinfektion (caspofungin 51,9 % [14/27], liposomal amphotericin B 25,9 % [7/27]), (2) ingen ny- eller genopstået svampeinfektion under administration af studiemedicinen og i op til 7 dage efter endt behandling (caspofungin 94,8 % [527/556], liposomal amphotericin B 95,5 % [515/539]), (3) overlevelse i 7 dage efter afsluttet behandling med studiemedicin (caspofungin 92,6 % [515/556], liposomal amphotericin B 89,2 % [481/539]), (4) ingen afbrydelse af behandling med studiemedicinen på grund af lægemiddelrelateret toksicitet eller manglende effekt (caspofungin 89,7 % [499/556], liposomal amphotericin B 85,5 % [461/539]), og (5) resolution af feber i perioden med neutropeni (caspofungin 41,2 % [229/556], liposomal amphotericin B 41,4 % [223/539]). Responsraterne for caspofungin og liposomal amphotericin B for baseline infektioner grundet *Aspergillus*-arter var henholdsvis 41,7 % (5/12) og 8,3 % (1/12), og *Candida-*arter 66,7 % (8/12) og 41,7 % (5/12). Patienter i caspofungin-gruppen oplevede gennembruds­infektioner ved følgende ikke-almindelige gær- og skimmelsvampe: *Trichosporon*-arter (1), *Fusarium*-arter (1), *Mucor*-arter (1) og *Rhizopus*-arter (1).

Pædiatrisk population

Caspofungins sikkerhed og virkning blev vurderet hos børn i alderen 3 måneder til 17 år i to prospektive, kliniske multicenterstudier. Designet for studiet, diagnostiske kriterier og kriterierne for vurdering af virkningen var de samme som i de tilsvarende studier for voksne patienter (se pkt. 5.1).

Det første studie, som inkluderede 82 patienter i alderen 2-17 år, var et randomiseret, dobbeltblindet studie, som sammenlignede caspofungin (50 mg/m2 i.v. en gang daglig efter en 70 mg/m2 bolusdosis på Dag 1 [som ikke må overstige 70 mg daglig]) med liposomal amphotericin B (3 mg/kg i.v. daglig) på en 2:1 behandlingsmåde (56 på caspofungin, 26 på liposomal amphotericin B) som empirisk behandling hos børn med vedvarende feber og neutropeni. Overordnet var succesraten i MITT-analyseresultaterne, justeret i henhold til risikostrata, følgende: 46,6 % (26/56 for caspofungin og 32,2 % (8/25) for liposomal amphotericin B.

Det andet studie var et prospektivt, åbent, ikke-komparativt studie til vurdering af caspofungins sikkerhed og virkning hos børn (i alderen 6 måneder til 17 år) med invasiv candidiasis, candidiasis i øsofagus og invasiv aspergillosis (som livreddende behandling). 49 patienter blev inkluderet og fik caspofungin 50 mg/m2 i.v. en gang daglig efter en bolusdosis på 70 mg/m2 på dag 1 (som ikke måtte overstige 70 mg daglig), hvoraf 48 blev inkluderet i MITT-analysen. Af disse patienter havde 37 invasiv candidiasis, 10 havde invasiv aspergillosis og 1 patient havde candidiasis i øsofagus. Den gunstige respons­fordeling, i henhold til indikation, var ved afslutningen af caspofunginbehandlingen følgende i MITT-analysen: 81 % (30/37) ved invasiv candidiasis, 50 % (5/10) ved invasis aspergillosis og 100 % (1/1) ved candidiasis i øsofagus.

I et dobbeltblindet, randomiseret (2:1) komparatorkontrolleret studie blev caspofungins sikkerhed, tolerabilitet og virkning (2 mg/kg/dag intravenøst, infunderet over 2 timer) *versus* amphotericin B deoxycholat (1 mg/kg/dag) evalueret hos nyfødte og spædbørn under 3 måneder med invasiv candidiasis (bekræftet ved dyrkning). På grund af ringe indrullering af patienter blev studiet afsluttet før tid, og kun 51 patienter blev randomiseret. Andelen af patienter med overlevelse uden svampeinfektion 2 uger efter behandlingen i behandlingsgruppen med caspofungin (71,0%) var sammenlignelig med andelen, der blev set i behandlingsgruppen med amphotericin B deoxycholat (68,8%). Der kan ikke gives dosisanbefalinger for nyfødte og spædbørn på basis af dette studie.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Caspofungin bindes i udstrakt grad til albumin. Den ubundne fraktion af caspofungin i plasma varierer fra 3,5 % i raske frivillige til 7,6 % i patienter med invasiv candidiasis. Fordelingen er hovedansvarlig for caspofungins plasmafarmakokinetik og er det hastighedskontrollerende trin i både alfa- og beta-dispositionsfasen. Fordeling til væv toppede 1,5-2 dage efter dosering, hvor 92 % af dosis var fordelt til vævet. Det er sandsynligt, at kun en lille del af det caspofungin, der optages i vævene, senere vender tilbage til plasma som det oprindelige stof. Derfor sker eliminationen uden en fordelingsligevægt, og et estimat af det sande fordelingsvolumen for caspofungin er i øjeblikket umuligt at opnå.

Biotransformation

Caspofungin nedbrydes spontant til en åben ringstruktur. Yderligere metabolisme involverer peptidhydrolyse og N-acetylering. To mellemprodukter, dannet under nedbrydningen af caspofungin ved ringåbning, danner kovalente adduktorer til plasmaproteiner, resulterende i irreversibel binding til plasmaproteiner i mindre grad.

*In vitro* studier viser, at caspofungin ikke hæmmer cytokrom P450-enzymerne 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4. I kliniske studier hverken inducerede eller hæmmede caspofungin CYP3A4 metabolisme af andre lægemidler. Caspofungin er ikke et substrat for P-glycoprotein, og er et dårligt substrat for cytokrom P450-enzymer.

Elimination

Eliminationen af caspofungin fra plasma er langsom med en clearance på 10-12 ml/min. Plasmakoncentrationen af caspofungin falder i et polyfasisk mønster efter enkelt 1-times intravenøs infusion. Der opstår en kortvarig alfa-fase umiddelbart efter infusion, efterfulgt af en beta-fase med en halveringstid på 9-11 timer. Der opstår ligeledes yderligere en gamma-fase med en halveringstid på 45 timer. Fordeling er, frem for udskillelse og biotransformation, den dominerende mekanisme, der påvirker plasmaclearance.

Ca. 75 % af en radioaktivt mærket dosis blev genfundet i løbet af 27 dage: 41 % i urinen og 34 % i fæces. Caspofungin udskilles og biotransformeres i ringe grad inden for de første 30 timer efter administration. Udskillelsen er langsom, med en terminal halveringstid af radioaktivitet på 12-15 dage. En lille mængde af caspofungin udskilles uændret i urinen (ca. 1,4 % af dosis).

Caspofungin udviser moderat non-lineær farmakokinetik med øget akkumulering ved stigende doser, og dosisafhængighed i tiden indtil steady-state opnås, efter administration af gentagne doser.

Særlige populationer

Der er set øget eksponsering for caspofungin hos voksne patienter med nedsat nyrefunktion og let nedsat leverfunktion, kvindelige patienter samt hos ældre patienter. Generelt var øgningen beskeden og ikke tilstrækkelig til at nødvendiggøre dosisjustering. Hos voksne patienter med moderat nedsat leverfunktion eller høj vægt kan en dosisjustering være nødvendig (se nedenfor).

*Vægt*

I populationsfarmakokinetiske studier hos voksne candidiasispatienter blev det fundet, at vægten havde en indvirkning på caspofungins farmakokinetik. Plasmakoncentrationerne falder med øget vægt. Den gennemsnitlige eksponering for en voksen patient med en kropsvægt på 80 kg var forudsagt til at være ca. 23 % lavere end for en voksen patient med en kropsvægt på 60 kg (se pkt. 4.2).

*Nedsat leverfunktion*

Hos voksne patienter med let til moderat nedsat leverfunktion øgedes AUC med hhv. ca. 20 % og 75 %. Der er ingen klinisk erfaring hos voksne patienter med svært nedsat leverfunktion og hos børn med alle grader af nedsat leverfunktion. Det er i en undersøgelse med gentagne doser vist, at en dosisreduktion af daglig dosis til 35 mg til voksne patienter med moderat nedsat leverfunktion giver et AUC svarende til det, der ses hos voksne forsøgspersoner med normal leverfunktion, der modtog standardbehandling (se pkt. 4.2).

*Nedsat nyrefunktion*

I et klinisk studie med enkeltdosis 70 mg svarede caspofungins farmakokinetik hos raske voksne frivillige med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) til, hvad der sås hos kontrolgruppen. Moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 31-49 ml/min), fremskreden nyreinsufficiens (kreatininclearance 5-30 ml/min) samt nedsat nyrefunktion i slutstadiet (kreatininclearance <10 ml/min og dialyseafhængig) øgede i moderat grad plasmakoncentrationer af caspofungin efter administration af enkeltdosis (30 – 49 % for AUC). Hos voksne patienter med invasiv candidiasis, øsofageal candidiasis eller invasiv aspergillose, som fik gentagne, daglige doser caspofungin 50 mg, havde let til fremskreden nedsat nyrefunktion dog ingen betydelig virkning på koncentrationen af caspofungin. Det er ikke nødvendigt at justere dosis til patienter med nedsat nyrefunktion. Caspofungin er ikke dialyserbart, og yderligere dosering er derfor ikke nødvendig efter hæmodialyse.

*Køn*

Plasmakoncentrationer af caspofungin var gennemsnitligt 17-38 % højere hos kvinder end hos mænd.

*Ældre*

Der sås beskeden stigning i AUC (28 %) og C24 t (32 %) hos ældre, mandlige patienter sammenlignet med unge, mandlige patienter. Der er, hos patienter som behandledes empirisk eller som havde invasiv candidiasis, set en tilsvarende beskeden stigning hos ældre patienter sammenlignet med yngre.

*Race*

Patientfarmakokinetiske data indikerer, at der ikke er set klinisk signifikante forskelle i caspofungins farmakokinetik hos patienter af europæisk, negroid, sydamerikansk og sydamerikansk/indiansk afstamning.

*Pædiatriske patienter*

Hos unge (12-17 år), der fik caspofungin 50 mg/m2 daglig (maks. 70 mg daglig), var caspofungins AUC0-24t i plasma generelt den samme som hos voksne, der fik caspofungin 50 mg daglig. Alle de unge fik doser >50 mg daglig, og faktisk fik 6 ud af 8 den maksimale dosis på 70 mg/dag. Caspofungins plasmakoncentration hos disse unge faldt relativt i forhold til de voksne, der fik 70 mg daglig, som var den dosis, der oftest blev givet til unge.

Hos børn (2-11 år), der fik caspofungin 50 mg/m2 daglig (maks. 70 mg daglig), var caspofungins AUC0-24t i plasma efter flere doser den samme som hos voksne, der fik caspofungin 50 mg/dag.

Hos små børn (12-23 måneder), der fik caspofungin 50 mg/m2 daglig (maks. 70 mg daglig), var caspofungins AUC0-24t i plasma efter flere doser den samme som hos voksne, der fik caspofungin 50 mg daglig og som hos større børn (2-11 år), der fik 50 mg/m2 daglig.

Generelt er de data, der er tilgængelige vedrørende farmakokinetik, virkning og sikkerhed, begrænsede hos patienter i alderen 3-10 måneder. Farmakokinetiske data fra ét 10-måneders barn, der fik 50 mg/m2, viste et AUC0-24t, der lå inden for samme område, som det der var set hos større børn og voksne ved henholdsvis 50 mg/m2 og en dosis på 50 mg, mens AUC0-24t hos ét 6-måneders barn, der fik 50 mg/m2, var noget højere.

Hos nyfødte og spædbørn (<3 måneder), der fik caspofungin 25 mg/m2 daglig (svarende til en daglig gennemsnitsdosis på 2,1 mg/kg), var caspofungins højeste koncentration (C1t) og caspofungins mindste målte koncentration (C24t) efter flere doser den samme som hos voksne, der fik caspofungin 50 mg daglig. På Dag 1 var C1t den samme, og C24t var let forhøjet (36 %) hos disse nyfødte og spædbørn i forhold til voksne. Dog sås variationer både i C1t (Dag 4 geometrisk gennemsnit 11,73 mikrog/ml, spænd 2,63 til 22,05 mikrog/ml) og C24t (Dag 4 geometrisk gennemsnit 3,55 mikrog/ml, spænd 0,13 til 7,17 mikrog/ml). Målinger vedrørende AUC0-24t blev ikke udført i dette studie på grund af ringe mængde plasmaprøver. Bemærk at caspofungins virkning og sikkerhed ikke er blevet undersøgt i prospektive kliniske studier med nyfødte og spædbørn under 3 måneder.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Studier vedrørende toksicitet ved gentagne doser udført med rotter og aber, hvor der anvendtes doser på op til 7-8 mg/kg givet intravenøst, viste reaktioner fra injektionsstedet hos rotter og aber tegn på histaminfrigørelse hos rotter, samt tegn på leverbivirkninger hos aber.

Udviklingstoksicitetsstudier med rotter viste, at caspofungin forårsagede nedsat føtalvægt samt øgning i forekomsten af ufuldstændig ossifikation af vertebra, sternebra og kranie ved doser på 5 mg/kg, hvilket blev forbundet med maternelle bivirkninger såsom tegn på histaminfrigørelse hos drægtige rotter. Der sås også en øgning i forekomsten af cervikale ribben. Caspofungin er i *in vitro* studier negativ med henblik på genotoksicitet, såvel som i *in vivo* studier med knoglemarvskromosom hos mus. Der er ikke udført langtidsstudier med dyr med henblik på at vurdere caspofungins karcinogene potentiale. I studier udført med han- og hunrotter var der ingen virkning på fertiliteten med caspofungin op til 5 mg/kg/dag.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Saccharose

Mannitol

Koncentreret eddikesyre

Natriumhydroxid (til justering af pH)

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

 Uåbnede hætteglas:

2 år

Rekonstitueret koncentrat:

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved stuetemperatur og ved 2°C - 8°C ved rekonstitution med vand til injektionsvæsker. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 til 8°C, med mindre rekonstitutionen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Fortyndet infusionsopløsning til patienten:

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 48 timer ved opbevaring ved 25 °C eller (2 °C - 8 °C) og fortyndet med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 2,25 mg/ml (0,225 %) infusionsvæske eller Ringer-lactatopløsning.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre rekonstitutionen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Uåbnede hætteglas: Opbevares i køleskab ved 2 - 8 °C.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

10 ml hætteglas (type I glas) med grå bromobutylgummiprop og rødt (50 mg) eller orange (70 mg) plastiklåg med rødt aluminiumbånd. Leveres i pakning med 1 hætteglas.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**VEJLEDNING TIL ANVENDELSE HOS VOKSNE PATIENTER**

**Trin 1 Rekonstitution af hætteglas**

For at rekonstituere pulveret bringes hætteglasset til stuetemperatur, og der tilsættes aseptisk 10,5 ml vand til injektionsvæsker. Koncentrationen af det rekonstituerede hætteglas vil være: 5,2 mg/ml (50 mg hætteglas) eller 7,2 mg/ml (70 mg hætteglas).

Det hvide/råhvide kompakte frysetørrede pulver opløses helt. Bland forsigtigt, indtil der fremkommer en klar opløsning. Rekonstituerede opløsninger skal undersøges visuelt for partikler eller misfarvning. Denne rekonstituerede opløsning kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C eller derunder (ned til 2-8 °C).

**Trin 2 Tilsætning af rekonstitueret Caspofungin "Orion" til patientens infusionsopløsning**

Solvens til den endelige infusionsvæske, opløsning er: Natriumchloridinjektionsvæske (9 mg/ml, 4,5 mg/ml eller 2,25 mg/ml) eller Ringer-Lactatopløsning. Infusionsopløsningen tilberedes ved aseptisk at tilsætte den foreskrevne mængde af rekonstitueret koncentrat (som vist i tabellen nedenfor) til en 250 ml infusionspose eller -flaske. Der kan anvendes mindre infusioner på 100 ml til daglige doser på 50 mg eller 35 mg, hvis dette er nødvendigt af medicinske årsager. Denne infusionsopløsning skal anvendes inden for 48 timer, hvis den opbevares ved 25 °C eller derunder (ned til 2-8 °C). Opløsningen må ikke anvendes, hvis den er uklar, eller hvis der er bundfald.

**TILBEREDNING AF INFUSIONSOPLØSNING TIL VOKSNE**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **DOSIS\*** | **Volumen af rekonstitueret Caspofungin "Orion" til overførsel til intravenøs pose eller flaske** | **Standardtilberedning (rekonstitueret Caspofungin "Orion" tilsat 250 ml) endelig koncentration** | **Reduceret infusionsvolumen (rekonstitueret Caspofungin "Orion" tilsat 100 ml) endelig koncentration** |
| 70 mg  | 10 ml | 0,28 mg/ml | Frarådes |
| 70 mg (fra to 50 mg hætteglas)\*\* | 14 ml | 0,28 mg/ml | Frarådes |
| 50 mg | 10 ml | 0,20 mg/ml | - |
| 50 mg ved reduceret volumen | 10 ml | - | 0,47 mg/ml |
| 35 mg ved moderat nedsat leverfunktion(fra et 50 mg hætteglas) | 7 ml | 0,14 mg/ml | - |
| 35 mg ved moderat nedsat leverfunktion(fra et 50 mg hætteglas) | 7 ml | - | 0,34 mg/ml |
| 35 mg ved moderat nedsat leverfunktion (fra et 70 mg hætteglas) | 5 ml | 0,14 mg/ml | 0,34 mg/ml |

\* Der skal anvendes 10,5 ml ved rekonstitution af alle hætteglas.

\*\* Hvis der ikke er et 70 mg hætteglas tilgængeligt, kan dosis på 70 mg tilberedes fra to 50 mg hætteglas.

**VEJLEDNING VED ANVENDELSE TIL BØRN**

*Beregning af legemsoverfladeareal mhp. dosering til børn*

Før tilberedning af infusion skal patientens legemsoverfladeareal beregnes ved hjælp af følgende formel: (Mostellerformlen)

Legemsoverfladeareal (m2) =

Højde (cm) vægt (kg)

3600

***Tilberedning af 70 mg/m2 infusion til børn >3 måneder (ved brug af 50 mg eller 70 mg hætteglas)***

1. Bestem den bolusdosis, der skal anvendes til barnet, ved hjælp af patientens legemsoverfladeareal (som beregnet ovenfor) og følgende ligning:

Legemsoverfladeareal (m2) × 70 mg/ m2 = Bolusdosis

Den maksimale bolusdosis på Dag 1 bør ikke overstige 70 mg uanset den beregnede dosis.

1. Det afkølede hætteglas med Caspofungin "Orion" bringes til stuetemperatur.
2. Tilsæt aseptisk 10,5 ml vand til injektionsvæsker.a Den rekonstituerede opløsning kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C eller derunder (ned til 2-8 °C).b Dette giver en endelig caspofunginkoncentration i hætteglasset på 5,2 mg/ml (50 mg hætteglas) eller 7,2 mg/ml (70 mg hætteglas).
3. Træk den mængde af lægemidlet, der svarer til den beregnede bolusdosis (Trin 1), op fra hætteglasset. Overfør aseptisk denne mængde (ml)c rekonstitueret Caspofungin "Orion" til en i.v.-pose (eller flaske) med 250 ml 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 2,25 mg/ml (0,225 %) natriumchloridopløsning eller Ringer-Lactatopløsning. Alternativt kan mængden (ml)c af rekonstitueret Caspofungin "Orion" tilsættes en reduceret mængde 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 2,25 mg/ml (0,225 %) natriumchloridopløsning eller Ringer-Lactatopløsning, som ikke må overstige en endelig koncentration på 0,5 mg/ml. Denne infusionsopløsning skal anvendes inden for 48 timer, hvis den opbevares ved 25 °C eller derunder (2-8 °C).

***Tilberedning af 50 mg/m2 infusion til børn >3 måneder (ved brug af 50 mg eller 70 mg hætteglas)***

1. Bestem den daglige vedligeholdelsesdosis, der skal anvendes til barnet, ved hjælp af patientens legemsoverfladeareal (som beregnet ovenfor) og følgende ligning:

Legemsoverfladeareal (m2) × 50 mg/m2 = Daglig vedligeholdelsesdosis

Den daglige vedligeholdelsesdosis bør ikke overstige 70 mg uanset den beregnede dosis.

1. Det afkølede hætteglas med Caspofungin "Orion" bringes til stuetemperatur.
2. Tilsæt aseptisk 10,5 ml vand til injektionsvæsker.a Den rekonstituerede opløsning kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C eller derunder (2-8 °C).b Dette giver en endelig caspofunginkoncentration i hætteglasset på 5,2 mg/ml (50 mg/ml hætteglas) eller 7,2 mg/ml (70 mg hætteglas).
3. Træk den mængde af lægemidlet, der svarer til den beregnede daglige vedligeholdelsesdosis (Trin 1), op fra hætteglasset. Overfør aseptisk denne mængde (ml)c rekonstitueret Caspofungin "Orion" til en i.v.-pose (eller flaske) med 250 ml 9 mg/ml (0,9 %), 4,45 mg/ml (0,45 %) eller 2,25 mg/ml (0,225 %) natriumchlorid­opløsning eller Ringer-Lactatopløsning. Alternativt kan mængden (ml)c af rekonstitueret Caspofungin "Orion" tilsættes en reduceret mængde 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 2,25 mg/ml (0,225 %) natriumchloridopløsning eller Ringer-Lactatopløsning, som ikke må overstige en endelig koncentration på 0,5 mg/ml. Denne infusionsopløsning skal anvendes inden for 48 timer, hvis den opbevares ved 25 °C eller derunder (ned til 2-8 °C).

|  |
| --- |
| ***Bemærkninger vedrørende tilberedning:***1. Det hvide/råhvide pulver opløses helt. Bland forsigtigt, indtil en klar opløsning fremkommer.

b. Kontroller visuelt den rekonstituerede opløsning for partikler eller misfarvning under rekonstitutionen og før infusion. Anvend ikke opløsningen, hvis den er uklar, eller der er udfældning.c. Caspofungin "Orion" er formuleret mhp. at kunne give den fulde dosis, der er angivet på hætteglassets etiket (50 mg eller 70 mg), når der trækkes 10 ml op fra hætteglasset. |

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

50 mg: 57031

70 mg: 57032

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. januar 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

5. maj 2021

1. Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl j Med* 1987 Oct 22;317(17):1098 (letter) [↑](#footnote-ref-1)