

 7. marts 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dalvocans, pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

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

29899

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dalvocans

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Et 10 ml hætteglas indeholder 50 mg eller 70 mg caspofungin (som acetat).

Efter rekonstituering i 10,5 ml vand til injektionsvæsker indeholder 1 ml af koncentratet 5,2 mg eller 7,2 mg caspofungin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvidt til råhvidt, frysetørret pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Behandling af invasiv candidiasis hos voksne eller pædiatriske patienter.
* Behandling af invasiv aspergillose hos voksne eller pædiatriske patienter, der er resistente eller intolerante over for amphotericin B, lipidbaserede formuleringer eller amphotericin B og/eller itraconazol. Resistens defineres som progression af infektion eller manglende bedring efter minimum 7 dages forudgående terapeutiske doser af effektiv antimykotisk behandling.
* Empirisk behandling for formodede svampeinfektioner (f.eks. candida eller aspergillus) hos febrile, neutropene voksne eller pædiatriske patienter.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med caspofungin skal indledes af en læge, der har erfaring med behandling af invasive svampeinfektioner.

**Dosering**

Voksne

Der skal administreres en enkelt initialdosis på 70 mg den 1. dag og 50 mg daglig efterfølgende. Til patienter, der vejer over 80 kg, anbefales caspofungin 70 mg daglig efter initialdosen på 70 mg (se pkt.5.2). Det er ikke nødvendigt at justere dosis efter køn eller etnicitet (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population (i alderen 12 måneder til 17 år)

Dosering til pædiatriske patienter (i alderen 12 måneder til 17 år) skal fastsættes ud fra patientens legemsoverflade (se Brugsanvisning til pædiatriske patienter, Mosteller[[1]](#footnote-1) formulering). For alle indikationer skal der administreres en enkelt initial dosis på 70 mg/m2 (må ikke overstige en faktisk dosis på 70 mg) den 1. dag og efterfølgende 50 mg/m2 daglig (må ikke overstige en faktisk dosis på 70 mg daglig). Hvis den daglige dosis på 50 mg/m2 tolereres godt, men den ikke medfører tilstrækkeligt klinisk respons, kan dosis øges til 70 mg/m2 daglig (må ikke overstige en faktisk daglig dosis på 70 mg).

Caspofungins sikkerhed og virkning er ikke tilstrækkeligt undersøgt i kliniske studier med nyfødte og spædbørn, der er under 12 måneder gamle. Det tilrådes at udvise forsigtighed ved behandling af denne aldersgruppe. Begrænsede data tyder på, at 25 mg/m2 daglig til nyfødte og unge spædbørn (under 3 måneder gamle) og 50 mg/m2 daglig til spædbørn (3 til 11 måneder gamle) kan overvejes (se pkt. 5.2).

Behandlingsvarighed

Varigheden af empirisk behandling skal fastlægges ud fra patientens kliniske respons. Behandling bør fortsættes indtil op til 72 timer efter behandlet neutropeni (ANC ≥ 500). Patienter, hos hvem svampeinfektion konstateres, bør behandles i mindst 14 dage, og behandlingen bør fortsættes i mindst 7 dage efter fravær af både neutropeni og kliniske symptomer.

Behandlingsvarigheden ved invasiv candidiasis bør fastlægges ud fra patientens kliniske og mikrobiologiske respons. Når tegn og symptomer på invasiv candidiasis er bedret, og dyrkning er negativ, kan det overvejes at skifte til oral antimykotisk behandling. Generelt bør antimykotisk behandling vare i mindst 14 dage efter sidste positive dyrkning.

Behandlingsvarigheden ved invasiv aspergillose fastlægges individuelt og bør være baseret på sværhedsgraden af den aktuelle patients underliggende sygdom, bedring af immunosuppression og klinisk respons. Generelt bør behandlingen fortsætte i mindst 7 dage efter afhjælpning af symptomer.

Der er begrænset information om sikkerheden ved en behandlingsvarighed på over 4 uger. De foreliggende data tyder imidlertid på, at caspofungin fortsat er veltolereret under længere behandlingsforløb (op til 162 dage hos voksne patienter og op til 87 dage hos pædiatriske patienter).

Særlige populationer

*Ældre*

Hos ældre patienter (65 år og derover) øges arealet under kurven (AUC) med ca. 30 %. Systematisk dosisjustering er imidlertid ikke nødvendig. Der er begrænset erfaring fra patienter på 65 år og derover (se pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis ved nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig for voksne patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score på 5 til 6). For voksne patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score på 7 til 9) anbefales det at give caspofungin 35 mg daglig, baseret på farmakokinetiske data. Der bør administreres en initialdosis på 70 mg på 1. dag. Der er ingen klinisk erfaring fra voksne patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score over 9) eller fra pædiatriske patienter uanset grad af nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Samtidig administration med induktorer af metaboliske enzymer

Begrænsede data tyder på, at en øget daglig dosis caspofungin på 70 mg efter initialdosen på 70 mg bør overvejes ved administration af caspofungin hos voksne patienter samtidigt med visse induktorer af metaboliske enzymer (se pkt. 4.5). Hvis caspofungin administreres til pædiatriske patienter (12 måneder til 17 år) samtidigt med disse samme induktorer af metaboliske enzymer (se pkt. 4.5), bør det overvejes at give caspofungin 70 mg/m2 daglig (må ikke overstige en faktisk daglig dosis på 70 mg).

**Administration**

Efter rekonstituering og fortynding skal opløsningen administreres som langsom intravenøs infusion over ca. 1 time. Se pkt. 6.6 vedrørende anvisninger i rekonstituering og fortynding af lægemidlet før administration.

Der fås både 70 mg og 50 mg hætteglas.

Caspofungin bør gives som en enkelt daglig infusion.

**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 indberettet anafylaksi under administration af caspofungin. Hvis dette forekommer, skal caspofungin seponeres, og passende behandling administreres. Der er indberettet mulige histaminmedierede bivirkninger, herunder udslæt, hævelse i ansigt, angioødem, pruritus, varmefølelse og bronkospasme. Disse kan nødvendiggøre seponering og/eller administration af passende behandling.

Begrænsede data tyder på, at mindre almindelige non-*Candida* gærsvampe og non-*Aspergillus* skimmelsvamp ikke dækkes af caspofungin. Caspofungins virkning på disse svampepatogener er ikke fastlagt.

Samtidig brug af caspofungin og ciclosporin er evalueret hos raske voksne frivillige og hos voksne patienter. Nogle raske voksne frivillige, der fik to 3 mg/kg-doser ciclosporin sammen med caspofungin, havde forbigående stigninger i alanintransaminase (ALAT) og aspartattransaminase (ASAT), der var mindre eller lig med 3 gange den øvre normalgrænse (ULN), og som forsvandt efter seponeret behandling. I et retrospektivt studie af 40 patienter, der blev behandlet under markedsført brug af caspofungin og ciclosporin i 1 til 290 dage (gennemsnitligt 17,5 dage), blev der ikke bemærket bivirkninger i leveren. Disse data tyder på, at caspofungin kan anvendes til patienter, der får ciclosporin, når den potentielle gavn opvejer den potentielle risiko. Det bør overvejes at kontrollere leverenzymer nøje, hvis caspofungin og ciclosporin bruges samtidigt.

Hos voksne patienter med let og moderat nedsat leverfunktion øges AUC med hhv. ca. 20 % og 75 %. Det anbefales at reducere den daglige dosis til 35 mg hos voksne med moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen klinisk erfaring fra voksne med svært nedsat leverfunktion eller fra pædiatriske patienter uanset grad af nedsat leverfunktion. Der forventes en højere eksponering end ved moderat nedsat leverfunktion, og caspofungin bør anvendes med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Der er set uregelmæssige laboratorieresultater af leverfunktionstest hos raske frivillige samt voksne og pædiatriske patienter behandlet med caspofungin. Fra nogle voksne og pædiatriske patienter med alvorlig underliggende sygdom, der fik multiple samtidige lægemidler sammen med caspofungin, er der indberettet tilfælde af klinisk signifikant leverdysfunktion, hepatitis og leversvigt, omend der ikke er fastlagt noget kausalt forhold til caspofungin. Patienter med abnorm leverfunktionstest under behandling med caspofungin skal kontrolleres for evidens på forværret leverfunktion, og risk/benefit-forholdet ved fortsat behandling med caspofungin skal reevalueres.

Der er indberettet tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) efter godkendt brug af caspofungin. Der bør udvises forsigtighed ved patienter med allergisk hudreaktion i anamnesen (se pkt. 4.8).

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas og anses i det væsentlige for at være natriumfrit.

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

Studier *in vitro* viser, at caspofungin ikke hæmmer noget enzym i cytokrom P450-systemet (CYP). I kliniske studier inducerede caspofungin ikke CYP3A4-metabolisme af andre stoffer. Caspofungin er ikke et substrat for P-glykoprotein og er et ringe substrat for cytokrom P450-enzymer. Det er imidlertid påvist i andre farmakologiske og kliniske studier, at caspofungin interagerer med andre lægemidler (se nedenfor).

I to kliniske studier udført med raske, voksne forsøgspersoner øgede doser med ciclosporin A (en dosis på 4 mg/kg eller to doser på 3 mg/kg givet med 12 timers mellemrum) AUC for caspofungin med ca. 35 %. Disse stigninger i AUC skyldes sandsynligvis et reduceret optag af caspofungin i leveren. Caspofungin øgede ikke plasmaniveauerne af ciclosporin. Der var forbigående stigninger i ALAT og ASAT i leveren på mindre end eller lig med 3 gange den øvre normalgrænse (ULN), når caspofungin og ciclosporin blev givet samtidigt. Disse stigninger forsvandt igen ved seponering af lægemidlerne. I et retrospektivt studie af 40 patienter, der blev behandlet under markedsført brug af caspofungin og ciclosporin i 1 til 290 dage (gennemsnitligt 17,5 dage), blev der ikke bemærket bivirkninger i leveren (se pkt. 4.4). Det bør overvejes at kontrollere leverenzymer nøje, hvis de to lægemidler bruges samtidigt.

Caspofungin reducerede trough-koncentrationen af tacrolimus med 26 % hos raske, voksne frivillige. For patienter, der får begge behandlinger, er standardkontrol af tacrolimuskoncentrationer i blodet og passende dosisjustering af tacrolimus obligatorisk.

Kliniske studier med raske, voksne frivillige viser, at caspofungins farmakokinetik ikke ændres i klinisk relevant omfang af intraconazol, amphotericin B, mycophenolat, nelfinavir eller tacrolimus. Caspofungin påvirkede ikke farmakokinetikken af amphotericin B, itraconazol, rifampicin eller mycophenolat mofetil. Selvom sikkerhedsdata er begrænsede, lader det til, at der ikke er behov for særlige forsigtighedsregler ved administration af amphotericin B, itraconazol, nelfinavir eller mycophenolat mofetil samtidigt med caspofungin.

Rifampicin forårsagede en stigning på 60 % i AUC og en stigning på 170 % i trough-koncentrationen for caspofungin på den første dag, hvor begge lægemidler påbegyndtes samtidigt hos raske, voksne frivillige. Trough-niveauer af caspofungin reduceredes gradvist efter gentagen administration. Efter to ugers administration havde rifampicin begrænset virkning på AUC, men trough-niveauerne var 30 % lavere end hos voksne forsøgspersoner, der kun fik caspofungin. Interaktionsmekanismen kan muligvis skyldes initial hæmning og efterfølgende induktion af transportproteiner. En lignende virkning kan forventes for andre lægemidler, der inducerer metaboliske enzymer. Begrænsede data fra populationsfarmakokinetiske studier tyder på, at samtidig brug af caspofungin med induktorerne efavirenz, nevirapin, rifampicin, dexamethason, phenytoin eller carbamazepin kan resultere i et fald i AUC for caspofungin. Ved samtidig administration af induktorer af metaboliske enzymer til voksne patienter bør det overvejes at øge den daglige dosis caspofungin til 70 mg efter initialdosen på 70 mg (se pkt. 4.2).

Alle ovennævnte lægemiddelinteraktionsstudier med voksne blev udført med en 50 eller 70 mg daglig dosis caspofungin. Interaktion med andre lægemidler ved højere doser caspofungin er ikke formelt undersøgt.

Pædiatrisk population

Hos pædiatriske patienter tyder resultater af regressionsanalyse af farmakokinetiske data på, at samtidig administration af dexamethason og caspofungin kan resultere i klinisk meningsfuldt nedsatte trough-koncentrationer af caspofungin. Dette kan være tegn på, at der hos pædiatriske patienter er lignende reduktioner med induktorer som hos voksne. Hvis caspofungin administreres til pædiatriske patienter (12 måneder til 17 år) samtidigt med induktorer af lægemiddelclearance såsom rifampicin, efavirenz, nevirapin, phenytoin, dexamethason eller carbamazepin, bør det overvejes at give caspofungin 70 mg/m2 daglig (må ikke overstige en faktisk daglig dosis på 70 mg).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Caspofungin påvirkede ikke fertiliteten i studier udført hos han- og hunrotter (se pkt. 5.3). Der er ingen kliniske data om caspofungin til vurdering af dets indvirkning på fertilitet.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af caspofungin til gravide kvinder Caspofungin bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er absolut nødvendigt. Dyreforsøg har påvist udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3). Dyreforsøg har påvist, at caspofungin passerer placenta.

Amning

Det er ukendt, om caspofungin udskilles i human mælk. Farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har påvist, at caspofungin udskilles i mælk. Kvinder, der får caspofungin, bør ikke amme.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Der er indberettet overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi og muligvis histaminmedierede bivirkninger) (se pkt. 4.4).

Fra patienter med invasiv aspergillose er der også indberettet lungeødem, akut respiratorisk distress syndrom (ARDS) og radiografiske infiltrater.

Voksne

I kliniske studier fik 1.865 voksne personer enkelte eller multiple doser caspofungin: 564 febrile neutropene patienter (empiriske behandlingsstudier), 382 patienter med invasiv candidiasis, 228 patienter med invasiv aspergillose, 297 patienter med lokaliseret *Candida*infektioner og 394 personer i fase I-studier. I det empiriske behandlingsstudie havde patienter fået kemoterapi for malignitet eller fået foretaget hæmatopoietisk stamcelletransplantation (inklusive 39 allogene transplantationer). I studierne med patienter med dokumenteret *Candida*-infektion havde størstedelen af patienterne med invasiv *Candida*-infektion alvorlige, underliggende medicinske tilstande (f.eks. hæmatologisk eller anden malignitet, nylig større operation, HIV), der nødvendiggjorde samtidig brug af adskillige lægemidler. Patienter i det non-komparative *Aspergillus*-studie havde ofte alvorlige disponerende medicinske tilstande (f.eks. knoglemarvstransplantation eller perifer stamcelletransplantation, hæmatologisk malignitet, solid tumor eller organtransplantation), der nødvendiggjorde samtidig brug af adskillige lægemidler.

Flebitis blev indberettet som almindelig bivirkning på injektionsstedet hos alle patientpopulationer. Andre lokale reaktioner omfattede erytem, smerter/ømhed, kløe, sekretion og en brændende fornemmelse.

Indberettede kliniske og laboratoriemæssige abnormaliteter hos alle voksne behandlet med caspofungin (i alt 1.780) var typisk milde og medførte sjældent seponering.

Skema over bivirkninger

Følgende bivirkninger blev indberettet under kliniske studier og/eller fra anvendelse efter markedsføring:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Systemorganklasse*** | ***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*** | Reduceret hæmoglobin, reduceret hæmatokrit, reduceret leukocyttal | Anæmi, trombocytopeni, koagulopati, leukopeni, øget eosinofiltal, reduceret trombocyttal, øget trombocyttal, reduceret lymfocyttal, øget leukocyttal, reduceret neutrofiltal |  |
| ***Metabolisme og ernæring*** | Hypokaliæmi | Væskeansamling, hypomagnesiæmi, anoreksi, elektrolytforstyrrelser, hyperglykæmi, hypocalcæmi, metabolisk acidose |  |
| ***Psykiske forstyrrelser*** |  | Angst, desorientering, insomni |  |
| ***Nervesystemet*** | Hovedpine | Svimmelhed, dysgeusi, paræstesi, somnolens, tremor, hypoæstesi |  |
| ***Øjne*** |  | Gulfarvning af øjnene, tågesyn, ødem i øjenlåg, øget tåreflåd |  |
| ***Hjerte*** |  | Palpitationer, takykardi, arytmi, atrieflimren, kongestivt hjertesvigt |  |
| ***Vaskulære sygdomme*** | Flebitis  | Tromboflebitis, rødme, hedeture, hypertension, hypotension |  |
| ***Luftveje, thorax og mediastinum*** | Dyspnø | Stoppet næse, smerter i farynks og larynks, takypnø, bronkospasme, hoste, paroksysmatisk nokturn dyspnø, hypoksi, rallelyde, hvæsende vejrtrækning |  |
| ***Mave-tarm-kanalen*** | Kvalme, diarré, opkastning | Abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, mundtørhed, dyspepsi, mavebesvær, abdominal udspiling, ascites, obstipation, dyspepsi, flatulens  |  |
| ***Lever og galdeveje*** | Øgede levertal (alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, alkalisk fosfatase i blodet, konjugeret bilirubin, bilirubin i blodet)  | Kolestase, hepatomegali, hyperbilirubinæmi, gulsot, abnorm leverfunktion, levertoksicitet, leversygdom, øget gamma-glutamyltransferase  |  |
| ***Hud og subkutane væv*** | Udslæt, pruritus, erytem, hyperhidrose | Erythema multiforme, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, kløende udslæt, urticaria, allergisk dermatitis, generaliseret pruritus, erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, morbilliformt udslæt, hudlæsion | Toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrom (se pkt. 4.4) |
| ***Knogler, led, muskler og bindevæv*** | Artralgi | Rygsmerter, smerter i ekstremiteter, knoglesmerter, muskelsvækkelse, myalgi |  |
| ***Nyrer og urinveje*** |  | Nyresvigt, akut nyresvigt  |  |
| ***Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*** | Pyreksi, kulderystelser, pruritus på infusionsstedet | Smerter, smerter på kateterstedet, træthed, kuldefølelse, varmefølelse, erytem på infusionsstedet, induration på infusionsstedet, smerter på infusionsstedet, hævelse på infusionsstedet, flebitis på infusionsstedet, perifert ødem, ømhed, brystgener, brystsmerter, ansigtsødem, følelse af ændret legemstemperatur, induration, ekstravasation på infusionsstedet, irritation på infusionsstedet, udslæt på infusionsstedet, urticaria på infusionsstedet, erytem på injektionsstedet, ødem på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, utilpashed, ødem |  |
| ***Undersøgelser*** | Reduceret kalium i blodet, reduceret albumin i blodet | Øget creatinin i blodet, urinprøve positiv for erytrocytter, reduceret totalt protein, protein i urinen, forlænget protrombintid, forkortet protrombintid, reduceret natrium i blodet, øget natrium i blodet, reduceret calcium i blodet, øget calcium i blodet, reduceret chlorid i blodet, øget blodsukker, reduceret magnesium i blodet, reduceret fosfor i blodet, øget fosfor i blodet, øget urinstof i blodet, forlænget aktiveret partiel tromboplastintid, reduceret bikarbonat i blodet, øget chlorid i blodet, øget kalium i blodet, forhøjet blodtryk, reduceret urinsyre i blodet, blod i urinen, unormale vejrtrækningslyde, reduceret kuldioxid, øget indhold af immunsuppressiva, øget international normaliseret ratio, cylindre i urinen, urinprøve positiv for leukocytter og øget pH-værdi i urinen. |  |

Caspofungin er også evalueret 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 initialdosis på 70 mg på 1. dag) kontra 150 mg daglig ved behandling af invasiv candidiasis. I denne gruppe patienter lod caspofungins sikkerhed ved denne højere dosis generelt til at være den samme som hos patienter, der får caspofungin 50 mg daglig. Andelen af patienter med alvorlig lægemiddelrelateret bivirkning eller lægemiddelrelateret bivirkning, der medførte seponering af caspofungin, var sammenlignelig i de 2 behandlingsgrupper.

Pædiatrisk population

Data fra 5 kliniske studier udført med 171 pædiatriske patienter tyder på, at den samlede forekomst af kliniske bivirkninger (26,3 %; 95 % CI -19,9, 33,6) ikke er værre end som indberettet for voksne behandlet med caspofungin (43,1 %; 95 % CI -40,0, 46,2). Men pædiatriske patienter har sandsynligvis en anden bivirkningsprofil sammenlignet med voksne patienter. De mest almindelige lægemiddelrelaterede kliniske bivirkninger indberettet for pædiatriske patienter behandlet med caspofungin var pyreksi (11,7 %), udslæt (4,7 %) og hovedpine (2,9 %).

Skema over bivirkninger

Der er indberettet følgende bivirkninger:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Systemorganklasse*** | ***Meget almindelig (≥1/10)*** | ***Almindelig (≥ 1/100 til <1/10)*** |
| ***Blod og lymfesystem*** |  | Forhøjet eosinofiltal |
| ***Nervesystemet*** |  | Hovedpine |
| ***Hjerte*** |  | Takykardi |
| ***Vaskulære sygdomme*** |  | Rødme, hypotension |
| ***Lever og galdeveje*** |  | Forhøjede leverenzymniveauer (ASAT, ALAT) |
| ***Hud og subkutane væv*** |  | Udslæt, pruritus  |
| ***Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*** | Feber | Kulderystelser, smerter på kateterstedet |
| ***Undersøgelser*** |  | Reduceret kalium, hypomagnesiæmi, øget glucose, reduceret fosfor og øget fosfor |

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 indberettet utilsigtet administration af op til 400 mg caspofungin på én dag. Dette medførte ikke klinisk vigtige bivirkninger.

Caspofungin kan ikke fjernes ved dialyse.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimykotika til systemisk brug, andre antimykotika til systemisk brug, ATC-kode: J02AX04.

Virkningsmekanisme

Caspofunginacetat er en semisyntetisk lipopeptid- (echinocandin) forbindelse, der syntetiseres fra et gæringsprodukt af *Glarea lozoyensis.* Caspofunginacetat hæmmer syntesen af beta-(1,3)-D-glucan, en essentiel komponent af cellevæggen i mange filamentøse svampe og gærsvampe. Beta-(1,3)-D-glucan findes ikke i mammale celler.

Den fungicide aktivitet med caspofungin er påvist på *Candida*-gærsvampe. Studier *in vitro* og *in vivo* påviser, at eksponering af *Aspergillus* for caspofungin resulterer i lyse og død af hyfers apikale spidser og forgreningspunkter, hvor cellevækst og -deling forekommer.

Farmakodynamiske virkninger

Caspofungin har *in vitro*-aktivitet mod *Aspergillus*-arter (*Aspergillus fumigatus* [N = 75]*, Aspergillus flavus* [N = 111]*, Aspergillus niger* [N = 31]*, Aspergillus nidulans* [N = 8]*, Aspergillus terreus* [N = 52], and *Aspergillus candidus* [N = 3]). Caspofungin har også *in vitro*-aktivitet mod *Candida*-arter (*Candida albicans* [N = 1,032]*, Candida dubliniensis* [N = 100]*, Candida glabrata* [N = 151]*, Candida guilliermondii* [N = 67]*, Candida kefyr* [N = 62]*, Candida krusei* [N = 147]*, Candida lipolytica* [N = 20]*, Candida lusitaniae* [N = 80]*, Candida parapsilosis* [N = 215], *Candida rugosa* [N = 1], and *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 har dog ikke fastlagt grænseværdier for caspofungin på grund af signifikant variation blandt laboratorier i MIC-værdier for caspofungin. Uden fastlagte grænseværdier bør Candida-isolater, der er følsomme for anidulafungin, samt micafungin anses som følsomme for caspofungin. På lignende vis kan *C. parapsilosis-*isolater, der er intermediære for anidulafungin og micafungin, anses som intermediære 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, var FKS1- og/eller FKS2-genmutation (for *C. glabrata*). Disse tilfælde har været associeret med dårlige kliniske resultater.

Udvikling af *in vitro*-resistens over for caspofungin af *Aspergillus*-arter 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.

Resistens over for caspofungin i Candida er observeret, men incidensen kan variere efter art eller 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 (candidaæmi) (77 %, n=186) og *Candida* peritonitis (8 %, n=19); patienter med *Candida* endocarditis, osteomyelitis eller meningitis blev ekskluderet fra dette studie. Efter en initialdosis på 70 mg blev caspofungin 50 mg administreret en gang daglig, mens amphotericin B blev administreret med 0,6 til 0,7 mg/kg/dag til patienter uden neutropeni eller 0,7 til 1,0 mg/kg/dag til patienter med neutropeni. Gennemsnitsvarigheden af intravenøs behandling var 11,9 dage med et interval på 1 til 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.-studiebehandling. Favorable 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 candidaæmi, var den favorable responsrate efter endt i.v.-studiebehandling 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 ikke-blod infektionssteder var mere begrænsede. Favorable responsrater hos patienter med neutropeni var 7/14 (50 %) i caspofungin-gruppen og 4/10 (40 %) i amphotericin B-gruppen. Disse begrænsede data støttes af resultatet af det empiriske behandlingsstudie.

I et andet studie fik patienter med invasiv candidiasis daglige doser caspofungin 50 mg/dag (efter en initialdosis på 70 mg på 1. dag) 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 ekskluderede patienter, hvor der var mistanke om *Candida* endocarditis, meningitis eller osteomyelitis. Da dette var et primært behandlingsstudie, blev patienter, som var resistente over for tidligere antimykotika, også udelukket. Antallet af patienter med neutropeni var også begrænset i dette studie (8,0 %). Virkningen var et sekundært effektmål i dette studie. De patienter, der opfyldte inklusionskriterierne og fik en eller flere doser caspofungin som forsøgsbehandling, blev inkluderet i effektanalysen. Det samlede positive respons ved afslutningen af caspofunginbehandlingen var sammenligneligt i de 2 behandlingsgrupper: 72 % (73/102) og 78 % (74/95) for caspofungin hhv. 50 mg- og 150 mg-behandlingsgrupperne (forskel 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 sikkerheden, tolerabiliteten samt virkningen af caspofungin. Patienterne skulle være enten resistente (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 underliggende sygdomme (hæmatologisk malignitet [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 med et interval på 1 til 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 resistente eller intolerante over for tidligere behandlinger, var hhv. 36 % (19/53) og 70 % (7/10). Selvom doserne af tidligere anvendt antimykotisk behandling for 5 af patienterne, der var inkluderet som resistente, var lavere end de doser, der ofte gives for invasiv aspergillose, var raterne af gunstigt respons under caspofunginbehandling for disse patienter sammenlignelige med dem set for resten af de resistente 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 bekræftet, sandsynlig eller mulig involvering af CNS, 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 initialdosis på 70 mg 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 ≥ 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 forsøgslægemidlet 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 effektiv 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) svampeinfektion uden gennembrud under administration af forsøgslægemidlet eller inden for 7 dage efter endt behandling (caspofungin 94,8 % [527/556], liposomal amphotericin B 95,5 % [515/539]), (3) overlevelse i 7 dage efter endt forsøgsbehandling (caspofungin 92,6 % [515/556], liposomal amphotericin B 89,2 % [481/539]), (4) ingen afbrydelse af behandling med forsøgslægemidlet på grund af lægemiddelrelateret toksicitet eller manglende virkning (caspofungin 89,7 % [499/556], liposomal amphotericin B 85,5 % [461/539]) og (5) resolution af feber under 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 forårsaget af *Aspergillus*-arter var henholdsvis 41,7 % (5/12) og 8,3 % (1/12), og af *Candida*-arter 66,7 % (8/12) og 41,7 % (5/12). Patienter i caspofungingruppen 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 pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til 17 år i to prospektive, kliniske multicenterstudier. Studiets design, de 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 til 17 år, var et randomiseret, dobbeltblindet studie, som sammenlignede caspofungin (50 mg/m2 i.v. en gang daglig efter en 70 mg/m2 initialdosis på 1. dag [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 til 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 pædiatriske patienter (i alderen 6 måneder til 17 år) med invasiv candidiasis, øsofageal candidiasis og invasiv aspergillose (som livreddende behandling). 49 patienter blev inkluderet og fik caspofungin 50 mg/m2 i.v. en gang daglig efter en initialdosis på 70 mg/m2 på 1. dag (som ikke måtte overstige 70 mg daglig), hvoraf 48 blev inkluderet i MITT-analysen. Af disse patienter havde 37 invasiv candidiasis, 10 havde invasiv aspergillose og 1 patient havde øsofageal candidiasis. 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 invasiv aspergillose og 100 % (1/1) ved øsofageal candidiasis.

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 % hos raske frivillige til 7,6 % hos patienter med invasiv candidiasis. Fordeling spiller den vigtigste rolle i caspofungins plasmafarmakokinetik og er det hastighedskontrollerende trin i både alfa- og beta-dispositionsfaserne. Fordeling til væv toppede 1,5 til 2 dage efter dosering, hvor 92 % af dosen 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 elimination 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 denne åbne ringstruktur, danner kovalente adduktorer til plasmaproteiner, resulterende i irreversibel binding til plasmaproteiner på lavt niveau.

*In vitro*-studer viser, at caspofungin ikke hæmmer cytokrom P450-enzymer 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-glykoprotein og er et ringe 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 enkelte 1-times intravenøse infusioner. Der opstår en kortvarig alfafase umiddelbart efter infusion efterfulgt af en betafase med en halveringstid på 9 til 11 timer. Der opstår ligeledes yderligere en gammafase med en halveringstid på 45 timer. Fordeling er, frem for ekskretion eller biotransformation, den dominerende mekanisme, der påvirker plasmaclearance.

Ca. 75 % af en radioaktiv 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, og den terminale halveringstid af radioaktivitet var 12 til 15 dage. En lille mængde af caspofungin udskilles uændret i urinen (ca. 1,4 % af dosis).

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

Særlige populationer

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

*Vægt*

I de populationsfarmakokinetiske analyser af 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 øges AUC med hhv. ca. 20 og 75 %. Der er ingen klinisk erfaring med voksne patienter med svært nedsat leverfunktion og med børn med alle grader af nedsat leverfunktion. Det er i et studie med gentagne doser påvist, 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 får standardbehandling (se pkt. 4.2).

*Nedsat nyrefunktion*

I et klinisk studie med enkeltdosis 70 mg svarede caspofungins farmakokinetik hos frivillige voksne med let nedsat nyrefunktion (creatininclearance 50 til 80 ml/min) til, hvad der observeredes hos kontrolgruppen. Moderat nedsat nyrefunktion (creatininclearance 31 til 49 ml/min.), fremskreden nyreinsufficiens (creatininclearance 5 til 30 ml/min.) samt nedsat nyrefunktion i slutstadiet (creatininclearance <10 ml/min. og dialyseafhængig) øgede i moderat grad plasmakoncentrationer af caspofungin efter administration af enkeltdosis (interval: (30 til 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 dialysérbart, 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 C24t (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 europæisk/oprindelig amerikansk afstamning.

*Pædiatrisk population*

Hos unge (12-17 år), som fik caspofungin 50 mg/m2 (maks. 70 mg daglig), var caspofungins AUC0-24t i plasma generelt den samme som hos voksne, der fik caspofungin 50 mg daglig. Alle 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 (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 tilgængelige data vedrørende farmakokinetik, virkning og sikkerhed begrænsede for 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 trough-koncentration (C24t) efter flere doser den samme som hos voksne, der fik caspofungin 50 mg daglig. På 1. dag 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 μg/ml, interval 2,63 til 22,05 μg/ml) og C24t (dag 4 geometrisk gennemsnit 3,55 μg/ml, interval 0,13 til 7,17 μg/ml). Målinger vedrørende AUC0-24t blev ikke udført i dette studie på grund af få plasmaprøver. Bemærk, at caspofungins virkning og sikkerhed ikke er blevet undersøgt tilstrækkeligt i prospektive kliniske studier med nyfødte og spædbørn under 3 måneder.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksicitetsstudier med gentagne doser på op til 7-8 mg/kg givet intravenøst, viste reaktioner på injektionsstedet hos rotter og aber, tegn på histaminfrigørelse hos rotter, samt tegn på leverbivirkninger hos aber. Udviklingstoksicitetsundersøgelser med rotter viste, at caspofungin forårsagede nedsat fostervægt samt øget forekomst 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 gravide rotter. Der sås også øget forekomst af cervikale ribben. Caspofungin er i in vitro-assays negativ med henblik på genotoksicitet, såvel som i in vivo-test med knoglemarvskromosom hos mus. Der er ikke udført langtidsundersøgelser med dyr med henblik på at vurdere caspofungins karcinogene potentiale. I studier udført med han- og hunrotter var der ingen påvirkning af fertiliteten med caspofungin op til 5 mg/kg/dag.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Saccharose

Mannitol (E421)

Iseddikesyre

Natriumhydroxid (til justering af pH-værdien)

**6.2 Uforligeligheder**

Må ikke blandes med fortyndingsmidler indeholdende glucose, da Dalvocans ikke er stabilt i fortyndingsmidler indeholdende glucose. På grund af manglende kompatibilitetsstudier må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Dalvocans indeholder ingen konserveringsmidler.

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 24 timer ved 25 °C eller under og ved 5 ± 3 °C, hvis det er rekonstitueret med vand til injektionsvæske. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks, medmindre metoden til åbning/rekonstituering/fortynding indebærer en risiko for mikrobiologisk kontamination. Hvis opløsningen ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold før anvendelse brugerens ansvar.

Kemisk og fysisk stabilitet af den fortyndede infusionsopløsning til patienten under brug er blevet påvist i 48 timer ved 2-8 °C og ved stuetemperatur (25 °C), hvis det er fortyndet med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 2,25 mg/ml (0,225 %) infusionsvæske eller Ringer-laktat-opløsning.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes med det samme. Hvis opløsningen ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold før anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være mere end 24 timer ved 2-8 °C, medmindre rekonstituering og fortynding er sket under kontrollerede, validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

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

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

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Dalvocans 50 mg

10 ml gennemsigtigt type I hætteglas med grå bromobutylgummiprop med aluminiumbånd og rødt polypropylenplastiklåg med flip off-låg.

Dalvocans 70 mg

10 ml gennemsigtigt type I hætteglas med grå bromobutylgummiprop med aluminiumbånd og orange polypropylenplastiklåg med flip off-låg.

Pakningsstørrelser: 1 hætteglas.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Rekonstituering af Dalvocans

BRUG IKKE FORTYNDINGSMIDLER, DER INDEHOLDER GLUCOSE, da Dalvocans ikke er stabilt i fortyndingsmidler indeholdende glucose. Dalvocans MÅ IKKE BLANDES ELLER INFUNDERES SAMMEN MED ANDEN MEDICIN, da der ikke foreligger data vedrørende forligelighed mellem Dalvocans og andre intravenøse stoffer, tilsætningsstoffer eller lægemidler. Efterse infusionsopløsningen visuelt for partikler eller misfarvning.

Eventuelt resterende antimykotisk opløsning samt alle materialer, der har været anvendt til administration, skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**Dalvocans 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**VEJLEDNING TIL ANVENDELSE TIL VOKSNE PATIENTER**

**Trin 1. Rekonstituering af almindelige 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.

Det hvide/råhvide, kompakte, frysetørrede pulver vil opløses fuldstændigt. Bland forsigtigt, indtil der fremkommer en klar opløsning. Rekonstituerede opløsninger skal inspiceres visuelt for partikler eller misfarvning. Denne rekonstituerede opløsning kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C eller derunder eller ved 5 ± 3 °C.

**Trin 2. Tilsætning af rekonstitueret Dalvocans til patientens infusionsopløsning**

Fortyndingsmidler til den endelige infusionsvæske er: Natriumchloridinjektionsvæske eller Ringer-laktat-opløsning. Infusionsopløsningen klargøres aseptisk ved at tilsætte den foreskrevne mængde af rekonstitueret koncentrat (som vist i tabellen nedenfor) til en 250 ml infusionspose eller -flaske. Infusioner med reduceret volumen af 100 ml kan anvendes for daglige doser på 50 mg eller 35 mg, hvis dette er nødvendigt af medicinske årsager.

Opløsningen må ikke anvendes, hvis den er uklar, eller hvis der er bundfald.

**FORBEREDELSE AF INFUSIONSVÆSKEN TIL VOKSNE**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **DOSIS\*** | **Volumen af rekonstitueret Dalvocans til overførsel til intravenøs pose eller flaske** | **Standardforberedelse**(rekonstitueret Dalvocans tilsat i 250 ml) endelig koncentration | **Reduceret infusionsvolumen**(rekonstitueretDalvocans tilsat i 100 ml) endelige koncentration |
| 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 ét 50 mg hætteglas) | 7 ml | 0,14 mg/ml | - |
| 35 mg ved moderatnedsat leverfunktion(fra ét 50 mg hætteglas) ved reduceret volumen | 7 ml | - | 0,34 mg/ml |

**\*** 10,5 ml bør anvendes til rekonstituering af alle hætteglas.

**VEJLEDNING TIL ANVENDELSE TIL BØRN**

Beregning af legemsareal (BSA) mhp. dosering til børn

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



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

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

BSA (m2) × 70 mg/m2 = initialdosis

Den maksimale initialdosis på dag 1 bør ikke overstige 70 mg uanset den beregnede dosis til patienten.

1. Bring det afkølede hætteglas med Dalvocans til stuetemperatur.
2. Tilsæt aseptisk 10,5 ml vand til injektionsvæskera. Denne rekonstituerede opløsning kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C eller derunder eller ved 5 ± 3 °Cb. Dette vil give en endelig caspofunginkoncentration i hætteglasset på 5,2 mg/ml.
3. Tag den mængde af lægemidlet, der svarer til den beregnede initialdosis (Trin 1), fra hætteglasset. Overfør aseptisk denne mængde (ml)c rekonstitueret Dalvocans til en i.v.-pose (eller flaske) med 250 ml 0,9 %, 0,45 % eller 0,225 % natriumchloridopløsning eller Ringer-laktat-opløsning til injektion. Alternativt kan volumen (ml)c af rekonstitueret Dalvocans tilsættes en reduceret volumen 0,9 %, 0,45 % eller 0,225 % natriumchloridopløsning eller Ringer-laktat-opløsning til injektion, men må ikke overstige en endelig koncentration på 0,5 mg/ml. Denne infusionsopløsning skal anvendes inden for 48 timer, hvis den opbevares på køl ved 2-8 °C eller ved stuetemperatur (25 °C).

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

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

BSA (m2) × 50 mg/m2 = daglig vedligeholdelsesdosis

Den daglige vedligeholdelsesdosis må ikke overstige 70 mg, uanset den beregnede dosis til patienten.

1. Bring det afkølede hætteglas med Dalvocans til stuetemperatur.
2. Tilsæt aseptisk 10,5 ml vand til injektionsvæskera. Denne rekonstituerede opløsning kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C eller derunder eller ved 5 ± 3 °Cb. Dette vil give en endelig caspofunginkoncentration i hætteglasset på 5,2 mg/ml.
3. Tag den mængde af lægemidlet, der svarer til den beregnede daglige vedligeholdelses­dosis (Trin 1), fra hætteglasset. Overfør aseptisk denne mængde (ml)c rekonstitueret Dalvocans til en i.v.-pose (eller flaske) med 250 ml 0,9 %, 0,45 % eller 0,225 % natriumchloridopløsning eller Ringer-laktat-opløsning til injektion. Alternativt kan volumen (ml)c af rekonstitueret Dalvocans tilsættes en reduceret volumen 0,9 %, 0,45 % eller 0,225 % natriumchloridopløsning eller Ringer-laktat-opløsning til injektion, men må ikke overstige en endelig koncentration på 0,5 mg/ml. Denne infusionsopløsning skal anvendes inden for 48 timer, hvis den opbevares på køl ved 2-8 °C eller ved stuetemperatur (25 °C).

|  |
| --- |
| ***Bemærkninger vedrørende tilberedning:*****A** Det hvide/råhvide pulver vil opløses fuldstændigt. Bland forsigtigt, indtil der fremkommer en klar opløsning.**B** Efterse den rekonstituerede opløsning visuelt for partikler eller misfarvning under rekonstitution og før infusion. Opløsningen må ikke anvendes, hvis den er uklar, eller hvis der er bundfald.**C** Dalvocans er formuleret med henblik på at kunne give den fulde dosis, der er angivet på hætteglassets etiket (50 mg), når der trækkes 10 ml op af hætteglasset. |

**Dalvocans 70 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**VEJLEDNING TIL ANVENDELSE TIL VOKSNE PATIENTER**

**Trin 1. Rekonstituering af almindelige 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 7,2 mg/ml.

Det hvide/råhvide, kompakte, frysetørrede pulver vil opløses fuldstændigt. Bland forsigtigt, indtil der fremkommer en klar opløsning. Rekonstituerede opløsninger skal inspiceres visuelt for partikler eller misfarvning. Denne rekonstituerede opløsning kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C eller derunder eller ved 5 ± 3 °C.

**Trin 2. Tilsætning af rekonstitueret Dalvocans til patientens infusionsopløsning**

Fortyndingsmidler til den endelige infusionsvæske er: Natriumchloridinjektionsvæske eller Ringer-laktat-opløsning. Infusionsopløsningen klargøres aseptisk ved at tilsætte den foreskrevne mængde af rekonstitueret koncentrat (som vist i tabellen nedenfor) til en 250 ml infusionspose eller -flaske. Infusioner med reduceret volumen af 100 ml kan anvendes for daglige doser på 50 mg eller 35 mg, hvis dette er nødvendigt af medicinske årsager.

Opløsningen må ikke anvendes, hvis den er uklar, eller hvis der er bundfald.

**FORBEREDELSE AF INFUSIONSVÆSKEN TIL VOKSNE**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **DOSIS\*** | **Volumen af rekonstitueret Dalvocans til overførsel til intravenøs pose eller flaske** | **Standardforberedelse**(rekonstitueret Dalvocans tilsat i 250 ml) endelig koncentration | **Reduceret infusionsvolumen**(rekonstitueretDalvocans tilsat i 100 ml) endelige koncentration |
| 70 mg | 10 ml | 0,28 mg/ml | Anbefales ikke |
| 70 mg (fra to 50 mg hætteglas)\*\* | 14 ml | 0,28 mg/ml | Anbefales ikke |
| 35 mg ved moderatnedsat leverfunktion(fra ét 70 mg hætteglas) | 5 ml | 0,14 mg/ml | 0,34 mg/ml |

**\*** 10,5 ml bør anvendes til rekonstituering af alle hætteglas.

**\*\*** Hvis der ikke er et 70 mg hætteglas til rådighed, kan 70 mg dosen forberedes med to 50 mg hætteglas.

**VEJLEDNING TIL ANVENDELSE TIL BØRN**

Beregning af legemsareal (BSA) mhp. dosering til børn

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



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

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

BSA (m2) × 70 mg/m2 = initialdosis

Den maksimale initialdosis på dag 1 bør ikke overstige 70 mg uanset den beregnede dosis til patienten.

1. Bring det afkølede hætteglas med Dalvocans til stuetemperatur.
2. Tilsæt aseptisk 10,5 ml vand til injektionsvæskera.Denne rekonstituerede opløsning kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C eller derunder eller ved 5 ± 3 °Cb. Dette vil give en endelig caspofunginkoncentration i hætteglasset på 7,2 mg/ml.
3. Tag den mængde af lægemidlet, der svarer til den beregnede initialdosis (Trin 1), fra hætteglasset. Overfør aseptisk denne mængde (ml)c rekonstitueret Dalvocans til en i.v.-pose (eller flaske) med 250 ml 0,9 %, 0,45 % eller 0,225 % natriumchloridopløsning eller Ringer-laktat-opløsning til injektion. Alternativt kan volumen (ml)c af rekonstitueret Dalvocans tilsættes en reduceret volumen 0,9 %, 0,45 % eller 0,225 % natriumchloridopløsning eller Ringer-laktat-opløsning til injektion, men må ikke overstige en endelig koncentration på 0,5 mg/ml. Denne infusionsopløsning skal anvendes inden for 48 timer, hvis den opbevares på køl ved 2-8 °C eller ved stuetemperatur (25 °C).

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

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

BSA (m2) × 50 mg/m2 = daglig vedligeholdelsesdosis

Den daglige vedligeholdelsesdosis må ikke overstige 70 mg, uanset den beregnede dosis til patienten.

1. Bring det afkølede hætteglas med Dalvocans til stuetemperatur.
2. Tilsæt aseptisk 10,5 ml vand til injektionsvæskera.Denne rekonstituerede opløsning kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C eller derunder eller ved 5 ± 3 °Cb. Dette vil give en endelig caspofunginkoncentration i hætteglasset på 7,2 mg/ml.
3. Tag den mængde af lægemidlet, der svarer til den beregnede daglige vedligeholdelses­dosis (Trin 1), fra hætteglasset. Overfør aseptisk denne mængde (ml)c rekonstitueret Dalvocans til en i.v.-pose (eller flaske) med 250 ml 0,9 %, 0,45 % eller 0,225 % natriumchloridopløsning eller Ringer-laktat-opløsning til injektion. Alternativt kan volumen (ml)c af rekonstitueret Dalvocans tilsættes en reduceret volumen 0,9 %, 0,45 % eller 0,225 % natriumchloridopløsning eller Ringer-laktat-opløsning til injektion, men må ikke overstige en endelig koncentration på 0,5 mg/ml. Denne infusionsopløsning skal anvendes inden for 48 timer, hvis den opbevares på køl ved 2-8 °C eller ved stuetemperatur (25 °C).

|  |
| --- |
| ***Bemærkninger vedrørende tilberedning:*****A** Det hvide/råhvide pulver vil opløses fuldstændigt. Bland forsigtigt, indtil der fremkommer en klar opløsning.**B** Efterse den rekonstituerede opløsningen visuelt for partikler eller misfarvning under rekonstituering og inden infusion. Opløsningen må ikke anvendes, hvis den er uklar, eller hvis der er bundfald.**C** Dalvocans er formuleret med henblik på at kunne give den fulde dosis, der er angivet på hætteglassets etiket (70 mg), når der trækkes 10 ml op af hætteglasset. |

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

Dolní Měcholupy

102 37 Prague 10

Tjekkiet

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

50 mg: 56412

70 mg: 56413

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

21. april 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

7. marts 2023

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