

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

CANCIDAS 50 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
CANCIDAS 70 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

CANCIDAS 50 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Hvert hetteglass inneholder 50 mg caspofungin (som acetat).

CANCIDAS 70 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Hvert hetteglass inneholder 70 mg caspofungin (som acetat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Voksne pasienter

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

Pediatrik populasjon (12 måneder til 17 år)

Hos barn (12 måneder til 17 år) bør dosen baseres på pasientens kroppsoverflate (se Bruksanvisning for barn, Mostellers¹ formel) For alle indikasjonene bør en enkel 70 mg/m² startdose (som ikke må overskride en faktisk dose på 70 mg) administreres på dag 1, deretter fulgt av 50 mg/m² daglig (som ikke må overskride en faktisk dose på 70 mg daglig). Hvis daglig dose på 50 mg/m² er godt tolerert, men ikke viser en adekvat klinisk respons, kan daglig dose økes til 70 mg/m² daglig (som ikke må overskride en faktisk dose på 70 mg daglig).

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

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

Behandlingens varighet

Behandlingens varighet ved empirisk terapi baseres på pasientens kliniske respons. Behandlingen må pågå inntil 72 timer etter opphør av neutropeni (ANC > 500). Pasienter som har blitt påvist å ha en soppinfeksjon må behandles i minimum 14 dager, og behandlingen må pågå i minst 7 dager etter at både neutropenien og de kliniske symptomene er opphørt.

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

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Samtidig bruk av inducere av metabolske enzymer

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

Administrasjonsmåte

Etter rekonstitusjon og fortykning bør oppløsningen tilføres ved langsom intravenøs infusjon i løpet av ca. 1 time. For instruksjoner om rekonstitusjon, se pkt. 6.6.

Både 70 mg og 50 mg hetteglass er tilgjengelig. Caspofungin bør gis som en enkel daglig infusjon.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Anafylakse er rapportert ved bruk av caspofungin. Hvis dette oppstår, skal behandlingen med caspofungin avbrytes og hensiktsmessig behandling gis. Mulige histamin-medierte bivirkninger som inkluderer utslett, hevelser i ansiktet, angioødem, pruritus, varmfølelse eller bronkospasme er rapportert og kan kreve avbrytelse og/eller at hensiktsmessig behandling gis.

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

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

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

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

Tilfeller av Stevens-Johnsons Syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) er rapportert ved bruk av caspofungin etter markedsføring. Pasienter som tidligere har hatt allergiske hudreaksjoner må utvise forsiktighet (se pkt. 4.8).

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

Caspofungin reduserte minimumskonsentrasjonen av takrolimus med 26 % hos voksne friske frivillige. Hos pasienter som får begge preparatene, er standard monitorering av blodkonsentrasjonene av takrolimus og passende justering av takrolimusdosen påkrevet.

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

I studier utført på hann- og hunnrotter viser caspofungin ingen effekt på fertilitet (se pkt. 5.3). Det finnes ingen kliniske data for å vurdere caspofungins påvirkning av fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

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

Lungeødem, "adult respiratory distress syndrome" (ARDS) og radiografiske infiltrater er også rapportert hos pasienter med invasiv aspergillose.

Voksne

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

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

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

Bivirkninger i tabellform

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

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

<i>sykdommer</i>		hyperglykemi, hypokalsemi, metabolsk acidose	
<i>Psykiatriske lidelser</i>		engstelse, desorientering, søvnløshet	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	hodepine	svimmelhet, smaksforstyrrelse, parestesier, somnolens, skjelving, hypoestesi	
<i>Øyesykdommer</i>		okulær ikterus, uklart syn, øyelokkødem, økt tåremengde	
<i>Hjertesykdommer</i>		palpitasjoner takykardi, arytmi, atrieflimmer, kongestiv hjertesvikt	
<i>Karsykdommer</i>	Flebitt	tromboflebitt, rødming, bloduttredning, hypertensjon, hypotensjon	
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	dyspné	tett nese, smerter i svelget, takypné, bronkospasme, hoste, krampe om natten assosiert med dyspné, hypoksi, pipende lyd i brystet, hvesing	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	kvalme, diaré, oppkast	abdominal smerte, øvre abdominal smerte, tørr munn, dyspepsi, ubehag i magen, abdominal distensjon, ascites, konstipasjon, dysfagi, flatulens	
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	forhøyede leververdier (alaninamino-transferase, aspartatamino-transferase, alkalisk fosfatase i blod, konjugert bilirubin, bilirubin i blodet).	kolestase, hepatomegali, hyperbilirubinemi, gulsot, unormal leverfunksjon, levertoksisitet, leversykdom, økning i gammaglutamyltransferase	
<i>Hud- og underhuds-sykdommer</i>	utslett, pruritus, erytem, hyperhidrosis	erythema multiforme, makulært utslett, makulopapulært utslett, utslett med kløe, urtikaria, allergisk dermatitt, generell kløe, rødt utslett, generelt utslett, utslett som ligner meslinger, hudlesjoner	Toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrom (se pkt. 4.4)
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	artralgi	rygg smerter, smerter i armer og ben, smerter i knokler, muskelsvakhet, myalgi	
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		nyresvikt, akutt nyresvikt	
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	pyreksi, frysninger, kløe på infusjonsstedet	smerter, smerter der kateteret settes, fatigue, kuldefølelse, varmfølelse, erytem på infusjonsstedet, hardhet på infusjonsstedet, smerter på infusjonsstedet, hevelse på infusjonsstedet, flebitt på injeksjonsstedet, perifert ødem, ømhet, ubehag i brystet, brystmerter, ødem i ansiktet, følelse av at kroppstemperaturen endres, hardhet, bloduttredelse på infusjonsstedet, irritasjon på infusjonsstedet, flebitt på infusjonsstedet, utslett på	

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

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

Pediatrik populasjon

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

Bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger er rapportert:

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

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er rapportert feil administrering av opp til 400 mg caspofungin i løpet av en dag. Disse hendelsene har ikke forårsaket bivirkninger av klinisk betydning. Caspofungin kan ikke dialyseres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

Caspofungin har *in vitro*-aktivitet overfor *Aspergillus*-arter (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52]) og *Aspergillus candidus* [N = 3]. Caspofungin har også *in vitro*-aktivitet overfor *Candida*-arter (*Candida albicans* [N = 1032], *Candida dubliniensis* [N = 100], *Candida glabrata* [N = 151], *Candida guilliermondii* [N = 67], *Candida kefyr* [N = 62], *Candida krusei* [N = 147], *Candida lipolytica* [N = 20], *Candida lusitaniae* [N = 80], *Candida parapsilosis* [N = 215], *Candida rugosa* [N = 1] og *Candida tropicalis* [N = 258]), inkludert isolater med multiple resistente transportmutasjoner og de med ervervet eller egen resistens overfor flukonazol, amfotericin B og 5-flucytosin. Følsomhetstesting ble utført i henhold til en modifisering av både Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, tidligere kjent som National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS]) metode M38-A2 (for *Aspergillus*-arter) og metode M27-A3 (for *Candida*-arter).

EUCAST har fastslått teknikker for standardisert følsomhetstesting for gjær.

EUCAST brytningspunkter har ennå ikke blitt fastslått for caspofungin, på grunn av signifikante variasjoner i laboratorietester av MIC-verdier for caspofungin. I stedet for brytningspunkter bør *Candida*-isolater som er følsomme for anidulafungin og mikafungin ansees som følsomme for caspofungin. På lignende måte kan *C. parapsilosis*-isolater som er middels følsomme for anidulafungin og mikafungin ansees som middels følsomme for caspofungin.

Resistensmekanisme

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

Invasiv aspergillose hos voksne pasienter: Sekstini voksne pasienter (18-80 år) med invasiv aspergillose ble inkludert i en åpen, ikke sammenlignende studie for å vurdere sikkerhet, toleranse og effekt av caspofungin. Pasientene måtte enten være motstandsdyktige (sykdomsprogresjon eller ingen forbedring med annen antimykotisk behandling gitt i minst 7 dager) (84 % av de inkluderte pasientene) eller intolerante overfor annen standard antimykotisk behandling (16 % av de inkluderte pasientene). De fleste pasientene hadde andre bakenforliggende sykdommer (ondartet blodsykdom [N = 24], allogeneisk benmargstransplantasjon eller stamcelletransplantasjon [N = 18], organtransplantasjon [N = 8], solid tumor [N = 3] eller andre sykdommer [N = 10]). Det ble brukt entydige definisjoner etter modell av Mycoses Study Group Criteria ved diagnostisering av invasiv aspergillose og respons på behandlingen (god respons forutsatte klinisk signifikant bedring både radiografisk og symptomatisk). Gjennomsnittlig varighet av behandlingen var 33,7 dager, med en

spredning fra 1 til 162 dager. Et uavhengig ekspertpanel vedtok at 41 % (26/63) av pasientene som hadde fått minst en dose caspofungin, hadde god respons. Av de pasientene som hadde fått behandling med caspofungin i mer enn 7 dager, hadde 50 % (26/52) god respons. Hyppigheten av god respons for pasienter som enten var motstandsdyktige eller intolerante overfor tidligere behandlinger, var henholdsvis 36 % (19/53) og 70 % (7/10). Selv om dosene med tidligere antifungal behandling hos 5 av pasientene inkludert som motstandsdyktige var lavere enn dosene som ofte brukes ved invasiv aspergillose, var den gode responshyppigheten under behandling med caspofungin lik den som ble sett hos de andre motstandsdyktige pasientene (henholdsvis 2/5 versus 17/48). Responshyppigheten blant pasienter med lungesykdom og ekstrapulmonal sykdom var henholdsvis 47 % (21/45) og 28 % (5/18). Blant pasienter med ekstrapulmonær sykdom hadde 2 av 8 pasienter, som også hadde sikker, sannsynlig eller mulig sykdom i sentralnervesystemet, en god respons.

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

Pediatrik populasjon

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

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

Den andre studien var en prospektiv, åpen, ikke komparativ studie som vurderte sikkerhet og effekt av caspofungin hos barn (alder 6 måneder til 17 år) med invasiv candidainfeksjon, candidainfeksjon i øsofagus og invasiv aspergillose (som redningsterapi). 49 pasienter ble inkludert og fikk caspofungin 50 mg/m² i.v. daglig etter en startdose på 70 mg/m² (som ikke måtte overskride faktisk dose på 70 mg

daglig), hvorav 48 ble inkludert i MITT-analysen. Av disse hadde 37 invasiv candidainfeksjon, 10 hadde invasiv aspergillose og en pasient hadde candidainfeksjon i øsofagus. MITT-analysen viste at andelen pasienter som hadde god respons etter avsluttet behandling med caspofungin, fordelt på indikasjon, var: 81 % (30/37) med invasiv candidainfeksjon, 50 % (5/10) med invasiv aspergillose og 100 % (1/1) med candidainfeksjon i øsofagus.

I en dobbeltblindet, randomisert (2:1) komparatorkontrollert studie ble sikkerhet, toleranse og effekt av caspofungin (2 mg/kg/dag intravenøst, infundert over 2 timer) mot amfotericin B deoksykolasat (1 mg/kg/dag) evaluert hos nyfødte og spedbarn yngre enn 3 måneder med (kultur-bekreftet) invasiv candidainfeksjon. På grunn av dårlig innmelding ble studien avsluttet tidlig, og bare 51 pasienter ble randomisert. Andelen pasienter med soppfri overlevelse 2 uker etter behandling i caspofunginbehandlingsgruppen (71,0 %) var lik den som ble observert i amfotericin B deoksykolasatbehandlingsgruppen (68,8 %). Basert på denne studien, kan ingen doseringsanbefalinger gis for nyfødte og spedbarn.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

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

Eliminasjon

Caspofungin elimineres langsomt fra plasma, med en clearance på 10-12 ml/min. Plasmakonsentrasjoner av caspofungin reduseres i flere faser etter enkle 1-times intravenøse infusjoner. En kort alfafase opptrer like etter infusjonen, fulgt av en betafase med en halveringstid på 9 til 11 timer. Det opptrer også en ekstra gammafase med en halveringstid på 45 timer. Distribusjon snarere enn utskillelse eller biotransformasjon er den fremherskende mekanismen som påvirker plasmaclearance.

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

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

Spesielle populasjoner

Økt eksponering for caspofungin ble sett hos voksne pasienter med nyresykdom og mild leversykdom, hos kvinner og hos eldre. Vanligvis var økningen beskjedent og ikke stor nok til at dosejustering var

påkrevet. Hos voksne pasienter med moderat leversykdom eller med høyere vekt, kan en dosejustering være nødvendig (se nedenfor).

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

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

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

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

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

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

Pediatrisk populasjon:

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

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

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

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Sukrose
Mannitol (E421)
Iseddik
Natriumhydroksid (for å justere pH-verdien)

6.2 Uforlikeligheter

Må ikke blandes med oppløsningsmidler som inneholder glukose, siden CANCIDAS ikke er stabil i oppløsningsmidler som inneholder glukose. Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Rekonstituert konsentrat: bør brukes umiddelbart. Stabilitetsdata har vist at konsentratet til infusjonsvæsken kan lagres opp til 24 timer når hetteglasset lagres ved høyst 25 °C og er rekonstituert med vann til injeksjonsvæsker.

Fortynnet infusjonsvæske til pasienten: bør brukes umiddelbart. Stabilitetsdata har vist at legemidlet kan brukes innen 24 timer når det lagres ved høyst 25 °C, eller innen 48 timer når den intravenøse infusjonsposen (flasken) lagres i kjøleskap (2 til 8 °C) og er fortynnet med natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 2,25 mg/ml (0,225 %), eller Ringer-laktat infusjonsvæske.

CANCIDAS inneholder ingen konserveringsmidler. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke benyttes umiddelbart, er lagringstiden under bruk og lagringsbetingelsene før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 til

8 °C, hvis ikke rekonstituering og fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

CANCIDAS 50 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

10 ml Type I hetteglass med grå butylpropp og et plastlokk med rødt aluminiumsbånd.

CANCIDAS 70 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

10 ml Type I hetteglass med grå butylpropp og et plastlokk med oransje aluminiumsbånd.

Leveres i pakninger med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forhåndsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstituering av CANCIDAS

IKKE BRUK OPPLØSNINGSMIDLER SOM INNEHOLDER GLUKOSE, siden CANCIDAS ikke er stabilt i oppløsninger som inneholder glukose. IKKE BLAND ELLER INFUNDER CANCIDAS SAMMEN MED ANDRE LEGEMIDLER, siden det ikke finnes data angående kompatibiliteten av CANCIDAS med andre intravenøse stoffer, tilsetninger eller legemidler. Sjekk visuelt at infusjonsvæsken ikke inneholder partikler eller er misfarget.

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

CANCIDAS 50 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

BRUKSANVISNING FOR VOKSNE

Trinn 1 Rekonstituering av innholdet i hetteglassene

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

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

Trinn 2 Tilsetning av rekonstituert CANCIDAS til infusjonsvæsken til pasienten

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

TILBEREDNING AV INFUSJONSVÆSKE FOR VOKSNE

DOSE*	Mengde rekonstituert CANCIDAS til overføring til infusjons pose eller flaske	Standard blanding (rekonstituert CANCIDAS utblandet i 250 ml) endelig konsentrasjon	Redusert infusjonsvolum (rekonstituert CANCIDAS utblandet i 100 ml) endelig konsentrasjon
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg med redusert volum	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg ved moderat nedsatt leverfunksjon (fra ett 50 mg hetteglass)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg ved moderat nedsatt leverfunksjon (fra ett 50 mg hetteglass) med redusert volum	7 ml	-	0,34 mg/ml

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

BRUKSANVISNING FOR BARN

Beregning av kroppsoverflaten for dosering til barn

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

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

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

- Bestem den aktuelle startdosen som skal brukes til barnet ved å bruke pasientens BSA (som beregnet over) og følgende ligning:
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Startdose}$
 Maksimum startdose på dag 1 skal ikke overskride 70 mg uansett pasientens beregnede dose.
- Det avkjølte hetteglasset med CANCIDAS bringes opp til romtemperatur.
- Tilsett aseptisk 10,5 ml vann til injeksjonsvæsker.^a Denne rekonstituerte oppløsningen kan lagres opptil 24 timer ved høyst 25 °C.^b Dette vil gi en ferdig caspofungin konsentrasjon i hetteglasset på 5,2 mg/ml.
- Ta ut en mengde legemiddel lik beregnet startdose (trinn 1) fra hetteglasset. Overfør aseptisk denne mengden (ml)^c av rekonstituert CANCIDAS til en infusjonspose (eller flaske) som inneholder 250 ml natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 2,25 mg/ml (0,225 %) eller Ringer-laktat infusjonsvæske. Alternativt kan mengden (ml)^c av rekonstituert CANCIDAS tilsettes en redusert mengde natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 2,25 mg/ml (0,225 %) eller Ringer-laktat infusjonsvæske. Ikke overskrid en endelig konsentrasjon på 0,5 mg/ml. Denne infusjonen må brukes innen 24 timer når den lagres ved høyst 25 °C eller innen 48 timer når den lagres kjølig ved 2 til 8 °C.

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

- Bestem den aktuelle vedlikeholdsdosen som skal brukes til barnet ved å bruke pasientens BSA (som beregnet over) og følgende ligning:
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Daglig vedlikeholdsdose}$
 Daglig vedlikeholdsdose skal ikke overskride 70 mg uansett pasientens beregnede dose.
- Det avkjølte hetteglasset med CANCIDAS bringes opp til romtemperatur.
- Tilsett aseptisk 10,5 ml vann til injeksjonsvæsker.^a Denne rekonstituerte oppløsningen kan

lagres opptil 24 timer ved høyst 25 °C.^b Dette vil gi en ferdig caspofungin konsentrasjon i hetteglasset på 5,2 mg/ml.

4. Ta ut en mengde legemiddel lik beregnet daglig vedlikeholdsdose (trinn 1) fra hetteglasset. Overfør aseptisk denne mengden (ml)^c av rekonstituert CANCIDAS til en infusjonspose (eller flaske) som inneholder 250 ml natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 2,25 mg/ml (0,225 %) eller Ringer-laktat infusjonsvæske. Alternativt kan mengden (ml)^c av rekonstituert CANCIDAS tilsettes en redusert mengde natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 2,25 mg/ml (0,225 %) eller Ringer-laktat infusjonsvæske: Ikke overskrid en endelig konsentrasjon på 0,5 mg/ml. Denne infusjonen må brukes innen 24 timer når den lagres ved høyst 25 °C eller innen 48 timer når den lagres kjølig ved 2 til 8 °C.

Tilberedningskommentarer:

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

CANCIDAS 70 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

BRUKSANVISNING FOR VOKSNE

Trinn 1 Rekonstituering av innholdet i hetteglass

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

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

Trinn 2 Tilsetning av rekonstituert CANCIDAS til infusjonsvæsken til pasienten

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

TILBEREDNING AV INFUSJONSVÆSKE TIL VOKSNE

DOSE*	Mengde rekonstituert CANCIDAS til overføring til infusjons pose eller flaske	Standard blanding (rekonstituert CANCIDAS utblandet i 250 ml) endelig konsentrasjon	Redusert infusjonsvolum (rekonstituert CANCIDAS utblandet i 100 ml) endelig konsentrasjon
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Ikke anbefalt
70 mg (fra to 50 mg hetteglass)**	14 ml	0,28 mg/ml	Ikke anbefalt

DOSE*	Mengde rekonstituert CANCIDAS til overføring til infusjons pose eller flaske	Standard blanding (rekonstituert CANCIDAS utblandet i 250 ml) endelig konsentrasjon	Redusert infusjonsvolum (rekonstituert CANCIDAS utblandet i 100 ml) endelig konsentrasjon
35 mg for moderat nedsatt leverfunksjon (fra ett 70 mg hetteglass)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

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

**Hvis 70 mg hetteglass ikke er tilgjengelig, kan 70 mg dose lages fra to 50 mg hetteglass

BRUKSANVISNING FOR BARN

Beregning av kroppsoverflaten for dosering til barn

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

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

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

- Bestem den aktuelle startdosen som skal brukes til barnet ved å bruke pasientens BSA (som beregnet over) og følgende ligning
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Startdose}$
Maksimum startdose på dag 1 skal ikke overskride 70 mg uansett pasientens beregnede dose.
- Det avkjølte hetteglasset med CANCIDAS bringes opp til romtemperatur.
- Tilsett aseptisk 10,5 ml vann til injeksjonsvæsker.^a Denne rekonstituerte oppløsningen kan lagres opptil 24 timer ved høyst 25 °C.^b Dette vil gi en ferdig caspofungin konsentrasjon i hetteglasset på 7,2 mg/ml.
- Ta ut en mengde legemiddel lik beregnet startdose (trinn 1) fra hetteglasset. Overfør aseptisk denne mengden (ml)^c av rekonstituert CANCIDAS til en infusjonspose (eller flaske) som inneholder 250 ml natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 2,25 mg/ml (0,225 %) eller Ringer-laktat infusjonsvæske. Alternativt kan mengden (ml)^c av rekonstituert CANCIDAS tilsettes en redusert mengde natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 2,25 mg/ml (0,225 %) eller Ringer-laktat infusjonsvæske. Ikke overskrid en endelig konsentrasjon på 0,5 mg/ml. Denne infusjonen må brukes innen 24 timer når den lagres ved ≤ høyst 25 °C eller innen 48 timer når den lagres kjølig ved 2 til 8 °C.

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

- Bestem den aktuelle daglige vedlikeholdsdose som skal brukes til barnet ved å bruke pasientens BSA (som beregnet over) og følgende ligning:
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Daglig vedlikeholdsdose}$
Daglig vedlikeholdsdose skal ikke overskride 70 mg uansett pasientens beregnede dose.
- Det avkjølte hetteglasset med CANCIDAS bringes opp til romtemperatur.
- Tilsett aseptisk 10,5 ml vann til injeksjonsvæsker.^a Denne rekonstituerte oppløsningen kan lagres opptil 24 timer ved høyst 25 °C.^b Dette vil gi en ferdig caspofungin konsentrasjon i hetteglasset på 7,2 mg/ml.
- Ta ut en mengde legemiddel lik beregnet daglig vedlikeholdsdose (trinn 1) fra hetteglasset. Overfør aseptisk denne mengden (ml)^c av rekonstituert CANCIDAS til en infusjonspose (eller flaske) som inneholder 250 ml natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 2,25 mg/ml (0,225 %) eller Ringer-laktat infusjonsvæske. Alternativt kan mengden (ml)^c av rekonstituert CANCIDAS tilsettes en redusert mengde natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 2,25 mg/ml (0,225 %) eller Ringer-

laktat infusjonsvæske. Ikke overskrid en endelig konsentrasjon på 0,5 mg/ml. Denne infusjonen må brukes innen 24 timer når den lagres ved høyst 25 °C eller innen 48 timer når den lagres kjølig ved 2 til 8 °C.

Tilberedningskommentarer:

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/196/001
EU/1/01/196/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. oktober 2001
Dato for siste fornyelse: 7. september 2011

10. OPPDATERINGSDATO 28. september 2021

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>