

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Caspofungine Cadiusun 70 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 70 mg caspofungine (als diacetaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Voor reconstitutie is het poeder een wit tot gebroken wit, compact poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van invasieve candidiasis bij volwassenen of pediatrie patiënten.
- Behandeling van invasieve aspergillose bij volwassenen of pediatrie patiënten die niet reageren op amfotericine B, formuleringen van amfotericine B met lipiden en/of itraconazol of deze niet verdragen. Niet reageren wordt gedefinieerd als progressie van de infectie of geen verbetering na minimaal 7 dagen therapeutische doses van een effectieve schimmeldodende therapie.
- Empirische therapie voor vermoede schimmelinfecties (zoals Candida of Aspergillus) bij volwassenen of pediatrie patiënten met koorts en neutropenie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Caspofungine moet worden ingesteld door een arts die ervaring heeft met de behandeling van invasieve schimmelinfecties.

Dosering

Volwassen patiënten

Op dag-1 moet een eenmalige oplaaddosis van 70 mg worden toegediend, gevolgd door 50 mg per dag. Bij patiënten die meer dan 80 kg wegen wordt, na de initiële oplaaddosis van 70 mg, 70 mg caspofungine per dag aanbevolen (zie rubriek 5.2). De dosering hoeft niet op basis van geslacht of ras te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Pediatrie patiënten (12 maanden t/m 17 jaar)

Bij pediatrie patiënten (12 maanden t/m 17 jaar) moet de dosering worden gebaseerd op

het lichaamsoppervlak van de patiënt (zie Instructies voor gebruik bij pediatrische patiënten, Mosteller¹-formule). Voor alle indicaties moet op dag 1 een eenmalige oplaaddosis van 70 mg/m² (de dosis mag niet hoger zijn dan 70 mg) worden toegediend, gevolgd door 50 mg/m² per dag (de dosis mag niet hoger zijn dan 70 mg per dag). Als de dosis van 50 mg/m² per dag goed wordt verdragen, maar geen adequate klinische respons geeft, kan de dagelijkse dosis worden verhoogd naar 70 mg/m² per dag (dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 70 mg).

De veiligheid en werkzaamheid van caspofungine zijn niet voldoende onderzocht in klinisch onderzoek bij neonaten en zuigelingen die jonger zijn dan 12 maanden. Voorzichtigheid is geboden bij behandeling van deze leeftijdsgroep. Er zijn beperkte gegevens die suggereren dat 25 mg/m² caspofungine per dag bij neonaten en zuigelingen (jonger dan 3 maanden) en 50 mg/m² per dag bij jonge kinderen (3 tot 11 maanden) overwogen kan worden (zie rubriek 5.2).

Duur van de behandeling

De duur van de empirische therapie dient op basis van de klinische respons van de patiënt te worden vastgesteld. De therapie dient tot 72 uur nadat de neutropenie (ANC \geq 500) is verdwenen te worden voortgezet. Patiënten bij wie een schimmelinfectie is geconstateerd, dienen minimaal 14 dagen te worden behandeld en de behandeling dient minstens 7 dagen nadat zowel de neutropenie als de klinische symptomen zijn verdwenen te worden voortgezet.

De duur van de behandeling van invasieve candidiasis moet worden gebaseerd op de klinische en microbiologische respons van de patiënt. Wanneer de tekenen en symptomen van invasieve candidiasis verbeterd zijn en de kweken negatief zijn, kan een overstap naar orale schimmeldodende therapie worden overwogen. Over het algemeen moet schimmeldodende therapie tot minstens 14 dagen na de laatste positieve kweek worden voortgezet.

De duur van de behandeling van invasieve aspergillose moet van geval tot geval worden bepaald en moet worden gebaseerd op de ernst van de onderliggende ziekte bij de patiënt, herstel van immunosuppressie en klinische respons. Over het algemeen moet de behandeling tot minstens 7 dagen nadat de symptomen zijn verdwenen, worden voortgezet.

De veiligheidsinformatie over behandelingen die langer dan 4 weken duren, is beperkt. De beschikbare gegevens suggereren echter dat caspofungine bij langere behandelingen (tot 162 dagen bij volwassen patiënten en tot 87 dagen bij pediatrische patiënten) goed verdragen blijft worden.

Bijzondere patiëntencategorieën

Ouderen

Bij ouderen (65 jaar of ouder) neemt de oppervlakte onder de curve (AUC) met ongeveer 30% toe. Er is echter geen systematische doseringsaanpassing nodig. Er is beperkte ervaring met de behandeling bij patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

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

Nierinsufficiëntie

De dosering hoeft niet op basis van de nierinsufficiëntie te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Bij volwassen patiënten met een lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 5 tot 6) hoeft de dosering niet te worden aangepast. Voor volwassen patiënten met een matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 7 tot 9) wordt op basis van farmacokinetische gegevens caspofungine 35 mg per dag aanbevolen. Op dag-1 moet een oplaaddosis van 70 mg worden toegediend. Er is geen klinische ervaring bij volwassen patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score hoger dan 9) en bij pediatrische patiënten met elke mate van leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening met inductoren van metabole enzymen

Beperkte gegevens suggereren dat een verhoging van de dagelijkse dosis van caspofungine naar 70 mg, volgend op de oplaaddosis van 70 mg, moet worden overwogen bij gelijktijdige toediening van caspofungine bij volwassen patiënten met bepaalde inductoren van metabole enzymen (zie rubriek 4.5). Als caspofungine bij pediatrische patiënten (12 maanden t/m 17 jaar) gelijktijdig wordt toegediend met deze zelfde inductoren van metabole enzymen (zie rubriek 4.5), moet een dosis caspofungine van 70 mg/m² per dag (dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 70 mg) worden overwogen.

Wijze van toediening

Na reconstitutie en verdunning moet de oplossing in ongeveer 1 uur per langzame intraveneuze infusie worden toegediend. Na reconstitutie ziet caspofungine eruit als een heldere en kleurloze waterige oplossing. Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Er zijn zowel injectieflacons met 70 mg als met 50 mg beschikbaar. Caspofungine moet als een eenmalige dagelijkse infusie worden gegeven.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij toediening van caspofungine is melding gemaakt van anafylaxie. Als dit gebeurt moet de toediening van caspofungine gestopt worden en moet een passende behandeling toegepast worden. Mogelijke door histamine gemedieerde bijwerkingen zijn gemeld, waaronder huiduitslag, zwelling van het gezicht, angio-oedeem, pruritus, zich warm voelen of bronchospasme, en daarom kan stopzetting en/of toepassing van een passende behandeling noodzakelijk zijn.

Beperkte gegevens suggereren dat minder vaak voorkomende niet-*Candida*-gisten en niet-*Aspergillus*-schimmels niet door caspofungine worden bestreden. De werkzaamheid van caspofungine tegen deze fungale pathogenen is niet vastgesteld.

Gelijktijdig gebruik van caspofungine met ciclosporine is onderzocht bij gezonde volwassen vrijwilligers en bij volwassen patiënten. Sommige gezonde volwassen vrijwilligers die twee doses van 3 mg/kg ciclosporine samen met caspofungine kregen, vertoonden een voorbijgaande verhoging van het alaninetransaminase (ALAT) en aspartaattransaminase (ASAT) van minder dan of gelijk aan 3 maal de bovenste waarde van het normale bereik (upper limit of normal, ULN), die bij stopzetting van de behandeling verdween. In een retrospectief onderzoek bij 40 patiënten die 1 tot 290 dagen (mediaan 17,5 dagen) werden behandeld met op de markt verkrijgbare caspofungine en ciclosporine, werden geen ernstige bijwerkingen aan de lever opgemerkt. Deze gegevens suggereren dat caspofungine gebruikt kan worden bij patiënten die ciclosporine krijgen als de mogelijke voordelen opwegen tegen de potentiële risico's. Een zorgvuldige controle van de leverenzymen moet worden overwogen als caspofungine en ciclosporine gelijktijdig worden gebruikt.

Bij volwassen patiënten met een lichte of matige leverinsufficiëntie is de AUC met respectievelijk ongeveer 20% en 75% verhoogd. Bij volwassen patiënten met een matige leverinsufficiëntie wordt een verlaging van de dagelijkse dosis naar 35 mg aanbevolen. Er is geen klinische ervaring bij volwassenen met een ernstige leverinsufficiëntie of bij pediatrische patiënten met elke mate van leverinsufficiëntie. Te verwachten valt dat de blootstelling hoger is dan bij een matige leverinsufficiëntie, en bij deze patiënten moet caspofungine voorzichtig worden toegepast (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Bij gezonde vrijwilligers en volwassen en pediatrische patiënten die met caspofungine zijn behandeld, zijn bij laboratoriumtesten afwijkingen in de leverfunctie waargenomen. Bij sommige volwassen en pediatrische patiënten met ernstige onderliggende aandoeningen die met caspofungine en gelijktijdig met meerdere geneesmiddelen behandeld werden, zijn gevallen van een klinisch significante leverinsufficiëntie, hepatitis en leverfalen gemeld; een causaal verband met caspofungine is niet aangetoond. Patiënten die tijdens behandeling met caspofungine afwijkende leverfunctietesten ontwikkelen, moeten gecontroleerd worden op aanwijzingen van een verslechterende leverfunctie, en de verhouding tussen risico en voordeel bij voortzetting van therapie met caspofungine moet opnieuw worden beoordeeld.

Er zijn gevallen van Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) gemeld na postmarketinggebruik van caspofungine. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergische huidreactie (zie rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Uit in vitro-onderzoek blijkt dat caspofungine geen van de enzymen van het cytochroom P450- systeem (CYP) remt. In klinisch onderzoek gaf caspofungine geen inductie van het CYP3A4-metabolisme van andere stoffen. Caspofungine is geen substraat voor P-glycoproteïne en is een slecht substraat voor cytochroom P450-enzymen. In farmacologisch en klinisch onderzoek bleek caspofungine echter met andere geneesmiddelen een interactie te vertonen (zie hieronder).

In twee klinische studies bij gezonde volwassen proefpersonen verhoogde ciclosporine A (één dosis van 4 mg/kg of twee doses van 3 mg/kg met een interval van 12 uur) de AUC van caspofungine met ongeveer 35%. Deze verhogingen van de AUC worden waarschijnlijk veroorzaakt door een verminderde opname van caspofungine door de lever. Caspofungine gaf geen verhoging van de plasmaspiegels van ciclosporine. Bij gelijktijdige toediening van

caspofungine en ciclosporine traden er voorbijgaande verhogingen van de leverenzymen ALAT en ASAT op van minder dan of gelijk aan driemaal de bovenste waarde van het normale bereik (upper limit of normal, ULN), die verdwenen na stopzetting van de geneesmiddelen. In een retrospectief onderzoek bij 40 patiënten die 1 tot 290 dagen (mediaan 17,5 dagen) werden behandeld met op de markt verkrijgbare caspofungine en ciclosporine werden geen ernstige bijwerkingen aan de lever opgemerkt (zie rubriek 4.4). Als de twee geneesmiddelen gelijktijdig worden toegepast, moet een zorgvuldige controle van de leverenzymen worden overwogen

Caspofungine verlaagde de dalwaarde van de tacrolimusspiegel met 26% bij gezonde volwassen vrijwilligers. Voor patiënten die beide therapieën krijgen, moeten standaardcontroles van de tacrolimusspiegel in het bloed en waar nodig aanpassing van de dosering tacrolimus plaatsvinden.

Uit klinisch onderzoek bij gezonde volwassen vrijwilligers blijkt dat de farmacokinetiek van caspofungine niet in klinisch relevante mate veranderd wordt door itraconazol, amfotericine B, mycofenolaat, nelfinavir of tacrolimus. Caspofungine had geen invloed op de farmacokinetiek van amfotericine B, itraconazol, rifampicine of mycofenolaatmofetil. Hoewel de veiligheidsgegevens beperkt zijn, lijken er geen bijzondere voorzorgen nodig te zijn als amfotericine B, itraconazol, nelfinavir of mycofenolaatmofetil gelijktijdig met caspofungine worden toegediend.

Wanneer rifampicine gelijktijdig met caspofungine werd ingesteld bij gezonde volwassen vrijwilligers, veroorzaakte rifampicine op de eerste dag van het gelijktijdig gebruik een verhoging van 60% van de AUC en een verhoging van 170% van de dalconcentratie van caspofungine. Bij herhaalde toediening namen de dalconcentraties van caspofungine geleidelijk af. Na twee weken toediening had rifampicine een beperkt effect op de AUC, maar de dalwaarden waren 30% lager dan bij volwassen proefpersonen die alleen caspofungine kregen. Het interactiemechanisme wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een initiële remming en daaropvolgende inductie van transporteiwitten. Een soortgelijk effect valt te verwachten voor andere geneesmiddelen die metabole enzymen induceren. Beperkte gegevens uit populatiefarmacokinetisch onderzoek geven aan dat gelijktijdig gebruik van caspofungine met de inductoren efavirenz, nevirapine, rifampicine, dexamethason, fenytoïne of carbamazepine kan leiden tot een verlaging van de AUC van caspofungine. Bij gelijktijdige toediening met inductoren van metabole enzymen moet een verhoging van de dagelijkse dosis caspofungine naar 70 mg, volgend op de oplaaddosis van 70 mg, worden overwogen bij volwassen patiënten (zie rubriek 4.2).

Alle bovengenoemde onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties bij volwassenen werden uitgevoerd met een dagelijkse dosis caspofungine van 50 of 70 mg. Interacties van hogere doses caspofungine met andere geneesmiddelen zijn niet formeel onderzocht.

Bij pediatrie patiënten suggereren de resultaten van regressieanalyses van farmacokinetische gegevens dat gelijktijdige toediening van dexamethason met caspofungine tot een klinisch relevante verlaging van de dalconcentraties van caspofungine kan geven. Deze bevinding kan erop duiden dat er bij pediatrie patiënten een soortgelijke verlaging met inductoren zal optreden als bij volwassenen. Als caspofungine bij pediatrie patiënten (12 maanden t/m 17 jaar) gelijktijdig wordt toegediend met inductoren van geneesmiddelenklaring, zoals rifampicine, efavirenz, nevirapine, fenytoïne, dexamethason of

carbamazepine, moet een dosis caspofungine van 70 mg/m² per dag (dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 70 mg) worden overwogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van caspofungine bij zwangere vrouwen. Caspofungine mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Uit dieronderzoek is ontwikkelingstoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Caspofungine bleek in dierstudies de placentabarrière te passeren.

Borstvoeding

Het is niet bekend of caspofungine bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren lieten de uitscheiding van caspofungine in de melk zien. Vrouwen die caspofungine toegediend krijgen, mogen geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Voor caspofungine waren er in studies bij mannelijke en vrouwelijke ratten geen effecten op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens over caspofungine op grond waarvan de effecten op de vruchtbaarheid beoordeeld kunnen worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Overgevoeligheidsreacties (anafylaxie en mogelijk door histamine gemedieerde bijwerkingen) zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met invasieve aspergillose werden ook pulmonaal oedeem, 'adult respiratory distress'-syndroom (ARDS) en radiografische infiltraten gemeld.

Volwassen patiënten

In klinisch onderzoek kregen 1865 volwassen personen eenmalige of meervoudige doses caspofungine: 564 patiënten met koorts en neutropenie (onderzoek naar empirische therapie), 382 patiënten met invasieve candidiasis, 228 patiënten met invasieve aspergillose, 297 patiënten met plaatselijke *Candida*-infecties en 394 personen namen deel aan de fase-1-studies. In het onderzoek naar empirische therapie waren de patiënten wegens een maligniteit met chemotherapie behandeld of hadden zij een transplantatie met hematopoëtische stamcellen ondergaan (waaronder 39 allogene transplantaties). In de studies met patiënten met gedocumenteerde *Candida*-infecties had de meerderheid van de patiënten met invasieve *Candida*-infecties ernstige onderliggende medische aandoeningen (bijv. hematologische of andere maligniteit, recente ingrijpende operatie, HIV) waarvoor meerdere geneesmiddelen

gelijktijdig nodig waren. De patiënten in de niet-vergelijkende *Aspergillus*-studie hadden vaak ernstige predisponerende medische aandoeningen (bijv. beenmerg- of perifere stamceltransplantaties, hematologische maligniteit, vaste tumoren of orgaantransplantaties) waarvoor meerdere geneesmiddelen gelijktijdig nodig waren.

Flebitis was in alle patiëntenpopulaties een vaak gemelde lokale bijwerking op de injectieplaats. Andere lokale reacties waren erytheem, pijn/gevoeligheid, jeuk, afscheiding en een branderig gevoel.

De gemelde klinische en laboratoriumafwijkingen bij alle met caspofungine behandelde volwassenen (totaal 1780) waren over het algemeen licht en maakten zelden stopzetting noodzakelijk.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken en/of postmarketinggebruik:

[Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)], Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)]

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Vaak: hemoglobine verlaagd, hematocriet verlaagd, verminderd aantal witte bloedcellen

Soms: anemie, trombocytopenie, coagulopathie, leukopenie, verhoogd aantal eosinofielen, verlaagd aantal trombocyten, verhoogd aantal trombocyten, verlaagd aantal lymfocyten, verhoogd aantal witte bloedcellen, verlaagd aantal neutrofielen

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak: hypokaliëmie

Soms: overvulling van het vaatbed, hypomagnesiëmie, anorexie, gestoorde elektrolytenbalans, hyperglykemie, hypocalciëmie, metabole acidose

Psychische stoornissen:

Soms: angst, desoriëntatie, insomnie

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: hoofdpijn

Soms: duizeligheid, dysgeusie, paresthesie, somnolentie, tremor, hypo-esthesie

Oogaandoeningen:

Soms: icterus van het oog, wazig zicht, oedeem van het ooglid, verhoogde traanproductie

Hartaandoeningen:

Soms: palpitaties, tachycardie, aritmieën, atriumfibrilleren, congestief hartfalen

Bloedvataandoeningen:

Vaak: flebitis

Soms: tromboflebitis, blozen, opvliegers, hypertensie, hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Vaak: dyspneu

Soms: verstopte neus, faryngolaryngeale pijn, tachypneu, bronchospasme, hoesten, paroxysmale dyspneu 's nachts, hypoxie, rhonchi, piepende ademhaling

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: misselijkheid, diarree, braken

Soms: abdominale pijn, pijn in de bovenbuik, droge mond, dyspepsie, last van de maag, abdominale distensie, ascites, constipatie, dysfagie, flatulentie

Lever- en galaandoeningen:

Vaak: verhoogde leverwaarden (alanine-aminotransferase, aspartaataminotransferase, alkalische fosfatase in het bloed, geconjugeerde bilirubine, biliburine in het bloed)

Soms: cholestase, hepatomegalie, hyperbilirubinemie, geelzucht, gestoorde leverfunctie, hepatotoxiciteit, leveraandoening, gamma-glutamyltransferase verhoogd

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: huiduitslag, pruritus, erytheem, hyperhidrose

Soms: erythema multiforme, maculaire huiduitslag, maculo-papulaire huiduitslag, huiduitslag pruritus, urticaria, allergische dermatitis, gegeneraliseerde pruritus, erythemateuze huiduitslag gegeneraliseerde, huiduitslag, morbilliforme huiduitslag, huidlaesie

Niet bekend: Toxische epidermale necrolyse en Stevens-Johnson-syndroom (zie rubriek 4.4)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Vaak: artralgie

Soms: rugpijn, pijn in extremiteit, botpijn, spierzwakte, myalgie

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: nierfalen, acuut nierfalen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: pyrexie, rillingen, pruritus op infuusplaats

Soms: pijn, pijn op de katheterplaats, vermoeidheid, het koud hebben, het warm hebben, erytheem op de infusieplaats, verharding op de infusieplaats, pijn op de infusieplaats, zwelling van de infusieplaats, injectieplaatsflebitis, perifeer oedeem, gevoeligheid, ongemakkelijk gevoel van de borstregio, pijn op de borst, gezichtsoedeem, gevoel van verandering in lichaamstemperatuur, verharding, extravasatie op de infusieplaats, irritatie op de infusieplaats, flebitis op de infusieplaats, huiduitslag op de infusieplaats, urticaria op de infusieplaats, erytheem op de injectieplaats, oedeem op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, zwelling van de injectieplaats, malaise, oedeem

Onderzoeken:

Vaak: verlaagd kalium in het bloed, verlaagd bloedalbumine

Soms: verhoogd bloed creatinine, positief voor rode bloedcellen in de urine, totaal eiwit totaal, eiwit in de urine, verlengde protrombinetijd, verkorte protrombinetijd, verlaagd bloednatrium, verhoogd bloednatrium, verlaagd bloedcalcium, verhoogd bloedcalcium, verlaagd bloedchloride, verhoogd bloedglucose, verlaagd bloedmagnesium, verlaagd bloedfosfor, verhoogd bloedfosfor, verhoogd bloedureum, verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd, verlaagde bloedbicarbonaat, verhoogd bloedchloride, verhoogd bloedkalium, verhoogde bloeddruk, verlaagd bloedurinezuur, bloed in de urine, abnormale ademhalingsgeluiden, verlaagde kooldioxide, verhoogde immunosuppressieve

geneesmiddelspiegel, verhoogde internationale genormaliseerde ratio, urinesediment, positieve urine op witte bloedcellen, verhoogde pH van de urine.

Caspofungine is ook onderzocht met 150 mg/dag (tot 51 dagen lang) bij 100 volwassen patiënten (zie rubriek 5.1). In het onderzoek werd 50 mg caspofungine per dag (na een oplaaddosis van 70 mg op dag 1) vergeleken met 150 mg/dag bij de behandeling van invasieve candidiasis. In deze groep patiënten was de veiligheid van caspofungine bij deze hogere dosis over het algemeen vergelijkbaar met die bij patiënten die de dagelijkse dosis caspofungine van 50 mg kregen. Het deel van de patiënten met een ernstige geneesmiddelgerelateerde bijwerking of een geneesmiddelgerelateerde bijwerking die tot stopzetting van caspofungine leidde, was in de twee behandelingsgroepen vergelijkbaar.

Pediatrische patiënten

Gegevens uit 5 klinische studies uitgevoerd bij 171 pediatrische patiënten suggereren dat de totale incidentie van klinische bijwerkingen (26,3%; 95% BI - 19,9, 33,6) niet hoger is dan bij volwassenen die werden behandeld met caspofungine (43,1%; 95% BI - 40,0, 46,2). Pediatrische patiënten hebben echter waarschijnlijk een ander bijwerkingenprofiel dan volwassen patiënten. De geneesmiddelgerelateerde klinische bijwerkingen die het meest gemeld werden bij pediatrische patiënten behandeld met caspofungine, waren pyrexie (11,7%), huiduitslag (4,7%) en hoofdpijn (2,9%).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld:
[Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Vaak: verhoogd aantal eosinofielen

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: hoofdpijn

Hartaandoeningen:

Vaak: tachycardie

Bloedvataandoeningen:

Vaak: blozen, hypotensie

Lever- en galaandoeningen:

Vaak: gestegen leverenzymspiegels (ASAT, ALT)

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: huiduitslag, pruritus

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: koorts

Vaak: rillingen, pijn op de katheterplaats

Onderzoeken:

Vaak: verlaagd kalium, hypomagnesiëmie, verhoogd glucose, verlaagd fosfor en verhoogd fosfor

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Onbedoelde toediening van tot 400 mg caspofungine op één dag is gemeld. Deze voorvallen leidden niet tot klinisch relevante bijwerkingen. Caspofungine is niet dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antimycotica voor systemisch gebruik, ATC-code: J02AX04

Werkingsmechanisme

Caspofungineacetaat is een semisynthetisch lipopeptide (echinocandine) dat gesynthetiseerd wordt uit een fermentatieproduct van *Glarea lozoyensis*. Caspofungineacetaat remt de synthese van bèta-(1,3)-D-glucaan, een essentieel bestanddeel van de celwand van veel filamenteuze schimmels en gisten. Bèta-(1,3)-D-glucaan komt niet in zoogdiercellen voor.

Met caspofungine is een fungicide werking tegen *Candida*-gisten aangetoond. In in-vitro- en in-vivo-onderzoek is aangetoond dat blootstelling van *Aspergillus* aan caspofungine leidt tot lysis en dood van de uiteinden van de schimmeldraden en de aftakpunten waar celgroei en -deling plaatsvindt.

Farmacodynamische effecten In vitro is caspofungine werkzaam tegen *Aspergillus*-soorten (*Aspergillus fumigatus* [n=75], *Aspergillus flavus* [n=111], *Aspergillus niger* [n=31], *Aspergillus nidulans* [n=8], *Aspergillus terreus* [n=52] en *Aspergillus candidus* [n=3]). Caspofungine is in vitro ook werkzaam tegen *Candida*-soorten (*Candida albicans* [n=1032], *Candida dubliniensis* [n=100], *Candida glabrata* [n=151], *Candida guilliermondii* [n=67], *Candida kefyr* [n=62], *Candida krusei* [n=147], *Candida lipolytica* [n=20], *Candida lusitanae* [n=80], *Candida parapsilosis* [n=215], *Candida rugosa* [n=1] en *Candida tropicalis* [n=258]), waaronder isolaten met "multiple resistance" transportmutaties en die met verworven of intrinsieke resistentie tegen fluconazol, amfotericine B en 5-flucytosine. Gevoeligheidsonderzoek werd uitgevoerd volgens aangepaste versies van methode M38-A2 (voor *Aspergillus*-soorten) en methode M27-A3 (voor *Candida*-soorten) van het Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, voorheen bekend als National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS]).

Er zijn door EUCAST gestandaardiseerde technieken voor gevoeligheidsonderzoek voor gisten vastgesteld. EUCAST breekpunten zijn nog niet vastgesteld voor caspofungine, vanwege significante verschillen in MIC-waarden voor caspofungine tussen laboratoria. Bij

gebrek aan breekpunten moeten isolaten van *Candida* die gevoelig zijn voor zowel anidulafungine als micafungine, als ook gevoelig voor caspofungine worden beschouwd. Evenzo kunnen isolaten van *C. parapsilosis* die gemiddeld gevoelig zijn voor anidulafungine en micafungine als ook gemiddeld gevoelig voor caspofungine worden beschouwd.

Resistentiemechanisme

Isolaten van *Candida* met verminderde gevoeligheid voor caspofungine zijn geïdentificeerd bij een klein aantal patiënten tijdens de behandeling (er zijn MIC-waarden voor caspofungine >2 mg/l (factor 4 tot 30 MIC-verhogingen) gemeld waarbij gebruik gemaakt werd van gestandaardiseerde MIC-testtechnieken, goedgekeurd door het CLSI). Het resistentiemechanisme is geïdentificeerd als FKS1 en/of FKS2 (voor *C. glabrata*) - genmutatie. Deze gevallen zijn in verband gebracht met slechte klinische resultaten. Ontwikkeling van in-vitroresistentie voor caspofungine bij *Aspergillus*-soorten is vastgesteld. In de beperkte klinische ervaring is er resistentie tegen caspofungine waargenomen bij patiënten met invasieve aspergillose. Het resistentiemechanisme is niet vastgesteld. De incidentie van resistentie tegen caspofungine van diverse klinische isolaten van *Aspergillus* is zeldzaam. Er is resistentie tegen caspofungine waargenomen in *Candida*, maar de incidentie kan per soort en regio verschillen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Invasieve candidiasis bij volwassen patiënten: Tweehonderdnevenendertig patiënten namen deel aan een eerste onderzoek voor de vergelijking van caspofungine en amfotericine B bij de behandeling van invasieve candidiasis. Vierentwintig patiënten hadden neutropenie. De meest frequente diagnoses waren infecties in het bloed (candidemie) (77%, n=186) en *Candida* peritonitis (8%, n=19); patiënten met *Candida* endocarditis, osteomyelitis of meningitis werden uitgesloten van dit onderzoek. Caspofungine 50 mg eenmaal per dag werd toegediend na een oplaaddosis van 70 mg, terwijl amfotericine B werd toegediend in een dosering van 0,6 tot 0,7 mg/kg/dag aan niet-neutropenische patiënten of 0,7 tot 1,0 mg/kg/dag aan neutropenische patiënten. De gemiddelde duur van de intraveneuze behandeling was 11,9 dagen, met een bereik van 1 tot 28 dagen. Een gunstige respons hield zowel het verdwijnen van de symptomen als een microbiologische klaring van de *Candida*-infectie in. Aan het eind van de intraveneuze onderzoeksbehandeling werden tweehonderdvierentwintig patiënten opgenomen in de primaire werkzaamheidsanalyse (MITT-analyse) van de respons; caspofungine en amfotericine B vertoonden een vergelijkbaar gunstig responspercentage voor de behandeling van invasieve candidiasis, deze waren voor caspofungine (73% [80/109]) en voor amfotericine B 62% [71/115]) [% verschil 12,7 (95,6% BI -0,7; 26,0)]. Bij de patiënten met candidemie waren gunstige responspercentages aan het eind van de intraveneuze onderzoeksbehandeling bij de primaire werkzaamheidsanalyse (MITT-analyse) vergelijkbaar voor caspofungine (72% [66/92]) en amfotericine B (63% [59/94]) [% verschil 10,0 (95,0% BI -4,5; 24,5)]. De gegevens over patiënten met infecties elders dan in het bloed waren beperkter. Het gunstige responspercentage bij neutropenische patiënten was 7/14 (50%) in de groep met caspofungine en 4/10 (40%) in de groep met amfotericine B. Deze beperkte gegevens worden ondersteund door de uitkomsten van het onderzoek naar empirische behandeling.

In een tweede onderzoek kregen patiënten met invasieve candidiasis dagelijkse doseringen caspofungine van 50 mg/dag (na een oplaaddosis van 70 mg op dag 1) of caspofungine van 150 mg/dag (zie rubriek 4.8). In dit onderzoek werd de dosis caspofungine in twee uur toegediend (in plaats van de gebruikelijke toediening in 1 uur). Aan dit onderzoek namen geen patiënten deel met vermoede *Candida* endocarditis, meningitis of osteomyelitis. Omdat

dit een primaire onderzoeksbehandeling betrof, werden ook patiënten uitgesloten die niet op eerdere antifungale middelen hadden gereageerd. Het aantal neutropenische patiënten in dit onderzoek was ook beperkt (8,0%). Werkzaamheid was een secundair eindpunt in dit onderzoek. Patiënten die aan de inclusiecriteria voldeden en een of meer doses caspofungine in het kader van de onderzoeksbehandeling kregen, werden in de werkzaamheidsanalyse opgenomen. De 2 behandelingsgroepen hadden een ongeveer gelijke gunstige respons aan het eind van de behandeling met caspofungine: 72% (73/102) en 78% (74/95) voor respectievelijk de behandelingsgroepen met caspofungine 50 mg en 150 mg (verschil 6,3% [95% BI -5,9, 18,4]).

Invasieve aspergillose bij volwassen patiënten: Negenenzestig volwassen patiënten (leeftijd 18-80 jaar) met invasieve aspergillose namen deel aan een open-label, niet-vergelijkend onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van caspofungine. Patiënten moesten hetzij niet reageren op (ziekteprogressie of geen verbetering met andere schimmeldodende behandelingen die minstens 7 dagen waren toegediend) (84% van de geïncludeerde patiënten) andere standaard schimmeldodende behandelingen hetzij deze niet verdragen (16% van de geïncludeerde patiënten). De meeste patiënten hadden onderliggende aandoeningen (hematologische maligniteit [n=24], allogene beenmergtransplantatie of stamceltransplantatie [n=18], orgaantransplantatie [n=8], vaste tumor [n=3] of andere aandoeningen [n=10]). Er werden stringente definities naar het model van de Mycoses Study Group Criteria gebruikt voor de diagnose van invasieve aspergillose en voor de respons op de behandeling (voor een gunstige respons moesten zowel röntgenfoto's als de tekenen en symptomen een klinisch significante verbetering te zien geven). De gemiddelde behandelingsduur was 33,7 dagen, met een bereik van 1 tot 162 dagen. Een onafhankelijk deskundig panel concludeerde dat 41% (26/63) van de patiënten die ten minste één dosis caspofungine hadden gekregen een gunstige respons vertoonde. Van de patiënten die meer dan 7 dagen met caspofungine waren behandeld, vertoonde 50% (26/52) een gunstige respons. De frequentie van een gunstige respons bij patiënten die niet reageerden op eerdere behandelingen of deze niet verdroegen, was respectievelijk 36% (19/53) en 70% (7/10). Hoewel de doses van eerdere antischimmelbehandelingen bij 5 patiënten die als niet-reagerend werden geïncludeerd lager waren dan de doses die vaak voor invasieve aspergillose worden toegediend, was het gunstige responspercentage tijdens behandeling met caspofungine bij deze patiënten gelijk aan dat bij de resterende niet-reagerende patiënten (respectievelijk 2/5 versus 17/48). Het responspercentage bij patiënten met een pulmonale of extrapulmonale aandoening was respectievelijk 47% (21/45) en 28% (5/18). Van de patiënten met een extrapulmonale aandoening vertoonden 2 van de 8 patiënten bij wie het CZS zeker, waarschijnlijk of mogelijk was aangetast, een gunstige respons.

Empirische behandeling bij volwassen patiënten met koorts en neutropenie: In totaal namen 1111 patiënten met aanhoudende koorts en neutropenie deel aan een klinisch onderzoek; zij werden behandeld met hetzij 50 mg caspofungine eenmaal per dag na een oplaaddosis van 70 mg, hetzij met 3,0 mg/kg/dag liposomale amfotericine B. De in aanmerking komende patiënten hadden wegens een maligniteit chemotherapie gekregen of hadden een hematopoëtische stamceltransplantatie ondergaan en vertoonden neutropenie (< 500 cellen/mm³ gedurende 96 uur) en koorts (> 38,0°C) die niet reageerde op ≥ 96 uur parenterale antibacteriële behandeling. De patiënten zouden worden behandeld tot 72 uur nadat de neutropenie was verdwenen, met een maximumduur van 28 dagen. De patiënten die een gedocumenteerde schimmelinfectie bleken te hebben, konden echter langer worden behandeld. Indien het middel goed werd verdragen, maar de koorts bij de patiënt aanhield en de klinische toestand achteruitging na 5 dagen behandeling, kon de dosering van het

onderzoeksgeneesmiddel worden verhoogd tot 70 mg caspofungine per dag (13,3% van de behandelde patiënten) of tot 5,0 mg/kg/dag liposomale amfotericine B (14,3% van de behandelde patiënten). De analyse van de algeheel gunstige respons volgens het principe van de primaire MITT (Modified Intention-to-Treat) werkzaamheidsanalyse omvatte 1095 patiënten; caspofungine (33,9%) was even werkzaam als liposomale amfotericine B (33,7%) [% verschil 0,2 (95,2% BI -5,6, 6,0)]. Van een algeheel gunstige respons was sprake als aan elk van de volgende 5 criteria werd voldaan:

(1) een geslaagde behandeling van iedere initiële schimmelinfectie (caspofungine 51,9% [14/27], liposomale amfotericine B 25,9% [7/27]), (2) geen doorbraak van schimmelinfecties tijdens toediening van het onderzoeksgeneesmiddel of binnen 7 dagen na voltooiing van de behandeling (caspofungine 94,8% [527/556], liposomale amfotericine B 95,5% [515/539]), (3) een overlevingsduur van 7 dagen na voltooiing van de onderzoeksbehandeling (caspofungine 92,6% [515/556], liposomale amfotericine B 89,2% [481/539]), (4) geen stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel wegens met het middel verband houdende toxiciteit of gebrek aan werkzaamheid (caspofungine 89,7% [499/556], liposomale amfotericine B 85,5% [461/539]) en (5) verdwijning van de koorts tijdens de periode van neutropenie (caspofungine 41,2% [229/556], liposomale amfotericine B 41,4% [223/539]). De responspercentages op caspofungine en liposomale amfotericine B na initiële infecties ten gevolge van *Aspergillus*-soorten bedroegen respectievelijk 41,7% (5/12) en 8,3% (1/12), en ten gevolge van *Candida*-soorten 66,7% (8/12) en 41,7% (5/12). Patiënten in de caspofunginegroep kregen doorbraakinfecties als gevolg van de volgende, niet vaak voorkomende gisten en schimmels: *Trichosporon*-soorten (1), *Fusarium*-soorten (1), *Mucor*-soorten (1) en *Rhizopus*-soorten (1).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van caspofungine zijn onderzocht in twee prospectieve, multicentrische, klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 maanden t/m 17 jaar. De onderzoeksopzet, diagnostische criteria en criteria voor beoordeling van de werkzaamheid waren vergelijkbaar met de overeenkomstige onderzoeken bij volwassen patiënten (zie rubriek 5.1).

Het eerste onderzoek, waaraan 82 patiënten van 2 t/m 17 jaar deelnamen, was een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek waarin caspofungine (50 mg/m² i.v. eenmaal per dag na een oplaaddosis van 70 mg/m² op dag 1 [mag niet meer zijn dan 70 mg per dag]) werd vergeleken met liposomale amfotericine B (3 mg/kg i.v. per dag) in een verhouding van 2:1 (56 op caspofungine, 26 op liposomale amfotericine B) als empirische behandeling bij pediatrische patiënten met aanhoudende koorts en neutropenie. De algehele succespercentages in de MITT-analyseresultaten, aangepast per risicostratum, waren als volgt: 46,6% (26/56) voor caspofungine en 32,2% (8/25) voor liposomale amfotericine B.

Het tweede onderzoek was een prospectief, open-label, niet-vergelijkend onderzoek waarin een schatting werd gemaakt van de veiligheid en werkzaamheid van caspofungine bij pediatrische patiënten (in de leeftijd van 6 maanden t/m 17 jaar) met invasieve candidiasis, oesofageale candidiasis en invasieve aspergillose (als 'rescue behandeling'). Negenenveertig patiënten namen deel en kregen caspofungine als 50 mg/m² i.v. eenmaal per dag na een oplaaddosis van 70 mg/m² op dag 1 (mag niet meer zijn dan 70 mg per dag), waarvan er 48 werden opgenomen in de MITT-analyse. Daarvan hadden er 37 invasieve candidiasis, 10 hadden invasieve aspergillose en 1 patiënt had oesofageale candidiasis. Het geschatte gunstige responspercentage na behandeling met caspofungine was in de MITT-analyse als

volgt: 81% (30/37) bij invasieve candidiasis, 50% (5/10) bij invasieve aspergillose en 100% (1/1) bij oesofageale candidiasis.

In een dubbelblind, gerandomiseerd (2:1), vergelijkend onderzoek werden de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid geëvalueerd van caspofungine (2 mg/kg/dag intraveneus geïnfundeerd gedurende 2 uur) versus amfotericine B deoxycholaat (1 mg/kg/dag) bij pasgeborenen en zuigelingen jonger dan 3 maanden met invasieve candidiasis (door een kweek bevestigd). Door te weinig geschikte proefpersonen werd het onderzoek voortijdig stopgezet en werden er slechts 51 patiënten gerandomiseerd. Het aantal patiënten met schimmelvrije overleving 2 weken na de behandeling in de caspofungine-groep (71,0 %) was vergelijkbaar met de amfotericine B deoxycholaat-groep (68,8 %). Op basis van dit onderzoek kunnen er geen aanbevelingen voor de dosering voor pasgeborenen en zuigelingen gedaan worden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Caspofungine wordt in hoge mate gebonden aan albumine. De ongebonden fractie van caspofungine in het plasma varieert van 3,5% bij gezonde vrijwilligers tot 7,6% bij patiënten met invasieve candidiasis. Distributie speelt een belangrijke rol bij de plasmafarmacokinetiek van caspofungine en is de snelheidsbepalende stap in zowel de alfa- als bèta-dispositiefases. De distributie naar de weefsels bereikte 1,5 tot 2 dagen na toediening een piek, toen 92% van de dosis naar de weefsels was verdeeld. Waarschijnlijk keert slechts een klein deel van de in de weefsels opgenomen caspofungine later naar het plasma terug als moederverbinding. Daarom treedt bij afwezigheid van een distributie-evenwicht eliminatie op, en kan momenteel geen nauwkeurige schatting worden gemaakt van het distributievolume van caspofungine.

Biotransformatie

Caspofungine ondergaat een spontane afbraak naar een openringverbinding. Bij voortgaand metabolisme treedt peptidehydrolyse en N-acetylering op. De twee tussenproducten die, ontstaan bij de afbraak van caspofungine naar deze openringverbinding, vormen covalente adducten aan plasma- eiwitten die in geringe mate tot een onomkeerbare binding aan plasma-eiwitten leiden.

Uit in-vitro-onderzoek blijkt dat caspofungine geen remmer is van de cytochroom P450-enzymen 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 of 3A4. In klinisch onderzoek gaf caspofungine geen inductie of remming van het CYP3A4-metabolisme van andere geneesmiddelen. Caspofungine is geen substraat voor P-glycoproteïne en is een zwak substraat voor cytochroom P450-enzymen.

Eliminatie

De eliminatie van caspofungine uit het plasma is langzaam met een klaring van 10-12 ml/min. De plasmaconcentratie van caspofungine neemt polyfasisch af na een eenmalige intraveneuze infusie van 1 uur. Onmiddellijk na de infusie treedt een korte alfafase in, gevolgd door een bètafase met een halfwaardetijd van 9 tot 11 uur. Dan volgt een extra gammafase met een halfwaardetijd van 45 uur. De plasmaklaring wordt vooral beïnvloed door de distributie en niet zozeer door de uitscheiding of de biotransformatie.

Ongeveer 75% van een radioactieve dosis werd teruggevonden gedurende 27 dagen: 41% in de urine en 34% in de feces. In de eerste 30 uur na toediening is er weinig uitscheiding of biotransformatie van caspofungine. De uitscheiding is langzaam en de terminale halfwaardetijd van de radioactiviteit was 12 tot 15 dagen. Een kleine hoeveelheid caspofungine wordt onveranderd in de urine uitgescheiden (ongeveer 1,4% van de dosis).

Caspofungine vertoont een matige niet-lineaire farmacokinetiek waarbij met hogere doses de accumulatie toeneemt, en vertoont bij meervoudige doses dosisafhankelijkheid gedurende de tijd die nodig is om de steady-state te bereiken.

Bijzondere patiëntencategorieën

Een verhoogde blootstelling aan caspofungine werd gezien bij volwassen patiënten met nierinsufficiëntie en matige leverinsufficiëntie, bij vrouwen en bij ouderen. Over het algemeen was deze verhoging gering en niet groot genoeg om een dosisaanpassing te rechtvaardigen. Bij volwassen patiënten met een matige leverinsufficiëntie of bij patiënten met een hoger lichaamsgewicht kan een dosisaanpassing noodzakelijk zijn (zie hieronder).

Gewicht: Bij de farmacokinetische analyse in de populatie met volwassen candidiasispatiënten bleek gewicht van invloed te zijn op de farmacokinetiek van caspofungine. Met toenemend gewicht neemt de plasmaconcentratie af. De gemiddelde blootstelling bij een volwassen patiënt die 80 kg weegt, zal naar verwachting ongeveer 23% lager zijn dan bij een volwassen patiënt die 60 kg weegt (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie: Bij volwassen patiënten met een lichte of matige lever insufficiëntie is de AUC met respectievelijk ongeveer 20% en 75% verhoogd. Er is geen klinische ervaring bij volwassen patiënten met een ernstige lever insufficiëntie en bij pediatrische patiënten met elke mate van leverinsufficiëntie. In een onderzoek met meervoudige doses bleek een dosisvermindering van de dagelijkse dosis naar 35 mg bij volwassen patiënten met een matige lever insufficiëntie een AUC op te leveren die overeenkwam met die bij volwassen personen met een normale leverfunctie die de standaardbehandeling kregen (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie: In een klinisch onderzoek met enkelvoudige doses van 70 mg was de farmacokinetiek van caspofungine bij volwassen personen met een lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring 50 tot 80 ml/min) ongeveer gelijk aan die in de controlegroep. Een matige (creatinineklaring 31-49 ml/min), gevorderde (creatinineklaring 5-30 ml/min) en terminale (creatinineklaring <10 ml/min en dialyseafhankelijk) nierinsufficiëntie gaf na toediening van een enkelvoudige dosis een matige verhoging van de plasmaconcentratie van caspofungine (bereik: 30-49% voor AUC). Bij volwassen patiënten met invasieve candidiasis, oesofageale candidiasis of invasieve aspergillose die meervoudige dagelijkse doseringen van 50 mg caspofungine kregen, was er echter geen significant effect van een lichte tot ernstige nierinsufficiëntie te zien op de concentraties van caspofungine. Voor patiënten met nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Caspofungine is niet dialyseerbaar, dus na hemodialyse hoeven geen extra doses te worden toegediend.

Geslacht: De plasmaconcentratie van caspofungine was bij vrouwen gemiddeld 17-38% hoger dan bij mannen.

Ouderen: Bij oudere mannelijke personen werd er in vergelijking met jonge mannelijke personen een lichte verhoging van de AUC (28%) en C_{24u} (32%) waargenomen. Bij patiënten die empirisch werden behandeld of die invasieve candidiasis hadden, werd een vergelijkbaar klein leeftijdseffect gezien bij ouderen vergeleken met jongere patiënten.

Ras: Farmacokinetische gegevens van patiënten wezen uit dat er tussen blanken, negroïden, Latijns-Amerikanen en mestiezen geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van caspofungine te zien waren.

Pediatrie patiënten: Bij adolescenten (in de leeftijd van 12 t/m 17 jaar) die caspofungine als 50 mg/m² per dag kregen (maximaal 70 mg per dag), was de plasma-AUC_{0-24u} van caspofungine over het algemeen vergelijkbaar met de plasma-AUC_{0-24u} die werd gezien bij volwassenen die caspofungine 50 mg per dag kregen. Alle adolescenten kregen doses van >50 mg/dag en 6 van de 8 kregen, in feite, de maximale dosis van 70 mg/dag. De plasmaconcentraties van caspofungine bij deze adolescenten waren lager dan bij volwassenen die 70 mg per dag kregen, de dosis die het vaakst aan adolescenten werd toegediend.

Bij kinderen (in de leeftijd van 2 t/m 11 jaar) die caspofungine als 50 mg/m² per dag kregen (maximaal 70 mg per dag), was de plasma-AUC_{0-24u} van caspofungine na meervoudige doses vergelijkbaar met de plasma-AUC_{0-24u} die werd gezien bij volwassenen die caspofungine 50 mg/dag kregen.

Bij jonge kinderen en peuters (in de leeftijd van 12 t/m 23 maanden) die caspofungine als 50 mg/m² per dag kregen (maximaal 70 mg per dag), was de plasma-AUC_{0-24u} van caspofungine na meervoudige doses vergelijkbaar met de plasma-AUC_{0-24u} die werd gezien bij volwassenen die caspofungine 50 mg/dag kregen en met die bij oudere kinderen (in de leeftijd van 2 t/m 11 jaar) die de dagelijkse dosis van 50 mg/m² kregen.

In zijn algemeenheid zijn de beschikbare gegevens over farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid bij patiënten van 3 t/m 10 maanden oud beperkt. Op grond van farmacokinetische gegevens bij een 10 maanden oud kind die 50 mg/m² per dag kreeg, viel de AUC_{0-24u} in hetzelfde bereik als bij oudere kinderen en volwassenen die respectievelijk een dosis van 50 mg/m² en 50 mg kregen, terwijl bij een 6 maanden oud kind die de dosis 50 mg/m² kreeg de AUC_{0-24u} iets hoger was.

Bij neonaten en zuigelingen (<3 maanden) die caspofungine als 25 mg/m² per dag kregen (corresponderende gemiddelde dagelijkse dosering van 2,1 mg/kg), waren de piekconcentratie (C_{1u}) caspofungine en dalconcentratie (C_{24u}) caspofungine na meervoudige doses vergelijkbaar met de concentraties die werden gezien bij volwassenen die caspofungine 50 mg per dag kregen. Op dag 1 was bij deze neonaten en zuigelingen de C_{1u} vergelijkbaar en de C_{24u} matig verhoogd (36%) ten opzichte van volwassenen. Er was echter variabiliteit te zien voor zowel de C_{1u} (geometrisch gemiddelde 11,73 microg/ml op dag 4, bereik 2,63 tot 22,05 microg/ml) als de C_{24u} (geometrisch gemiddelde 3,55 microg/ml op dag 4, bereik 0,13 tot 7,17 microg/ml). Metingen van de AUC_{0-24u} werden in dit onderzoek niet gedaan vanwege de beperkte afname van monsters van het plasma. Merk op dat de veiligheid en werkzaamheid van caspofungine niet voldoende zijn onderzocht in prospectief klinisch onderzoek met neonaten en zuigelingen jonger dan 3 maanden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten en apen met intraveneuze doses tot 7-8 mg/kg, werden bij ratten en apen reacties op de injectieplaats waargenomen, bij ratten tekenen van histamineafgifte en bij apen aanwijzingen voor levergerelateerde bijwerkingen. Bij onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit bij ratten bleek dat caspofungine bij doses van 5 mg/kg een verlaging gaf van het foetale lichaamsgewicht en een verhoging van de incidentie van onvolledige ossificatie van wervels, sternebra en schedelbeenderen die samenhangen met ongunstige effecten bij het moederdier, zoals tekenen van histamineafgifte bij drachtige ratten. Ook werd een verhoogde incidentie van halsribben opgemerkt. Bij in vitro-testen was caspofungine negatief wat betreft mogelijke genotoxiciteit, net als bij de chromosoomtest op muisbeenmerg in vivo. Er is geen langlopend dieronderzoek verricht naar het carcinogeen potentieel. Voor caspofungine waren er in studies bij mannelijke en vrouwelijke ratten tot 5 mg/kg/dag geen effecten op de vruchtbaarheid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sacharose

Mannitol (E421)

Natriumhydroxide (E524) (voor de aanpassing van de pH)

Azijnzuur, geconcentreerd (E260)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet mengen met oplosmiddelen die glucose bevatten, aangezien caspofungine in oplosmiddelen met glucose niet stabiel is. Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Gereconstitueerd concentraat: moet onmiddellijk worden gebruikt. Stabiliteitsgegevens wijzen uit dat het concentraat voor oplossing voor infusie tot 24 uur kan worden bewaard als de injectieflacon wordt bewaard beneden 25°C en wordt gereconstitueerd met water voor injecties.

Verdunde, aan de patiënt toe te dienen oplossing voor infusie moet onmiddellijk worden gebruikt. Stabiliteitsgegevens wijzen uit dat het product binnen 24 uur kan worden gebruikt als het wordt bewaard beneden 25°C of binnen 48 uur als de intraveneuze infusiezak (fles) gekoeld wordt bewaard (2°C – 8°C) en wordt verdund met een oplossing van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), 4,5 mg/ml (0,45%) of 2,25 mg/ml (0,225%) voor infusie, of lactaatbevattende Ringer-oplossing.

Caspofungine bevat geen conserveringsmiddelen. Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer moeten zijn dan

24 uur bij 2 – 8°C, tenzij reconstitutie en verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsvonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende injectieflacons: bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glazen injectieflacon van 10 ml met een grijze broombutyl/lyofilisatie stop en verzegeld met aluminium flip-off verzegeling (blauwe kunststof afsluiting). Verkrijgbaar in verpakkingen van 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie van caspofungine

GEBRUIK GEEN OPLOSMIDDELEN DIE GLUCOSE BEVATTEN, aangezien caspofungine in oplosmiddelen met glucose niet stabiel is. CASPOFUNGINE MAG NIET MET ANDERE GENEESMIDDELEN WORDEN GEMENGD OF GELIJKTIJDIG WORDEN GEÏNFUNDEERD, aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn over de verenigbaarheid van dit middel met andere intraveneuze stoffen, toevoegingen of geneesmiddelen. Controleer de infusieoplossing visueel op vaste deeltjes of verkleuring.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK BIJ VOLWASSEN PATIËNTEN

Stap 1 Reconstitutie van conventionele injectieflacons

Om het poeder te reconstitueren: breng de injectieflacon eerst op kamertemperatuur en voeg aseptisch 10,5 ml water voor injecties toe. De concentraties van de gereconstitueerde injectieflacons worden hierdoor 7,2 mg/ml.

Het witte tot gebroken witte, compacte, gevriesdroogde poeder zal geheel oplossen. Meng rustig totdat een heldere oplossing is verkregen. Na reconstitutie ziet caspofungine eruit als een heldere en kleurloze waterige oplossing. De gereconstitueerde oplossingen moeten visueel worden gecontroleerd op vaste deeltjes of verkleuring. Deze gereconstitueerde oplossing mag maximaal 24 uur worden bewaard beneden 25°C.

Step 2 Toevoeging van gereconstitueerde caspofungine aan de oplossing voor infusie voor de patiënt

Verdunningsmiddelen voor de uiteindelijke oplossing voor infusie zijn: natriumchlorideoplossing voor injectie, of lactaatbevattende Ringer-oplossing. De oplossing voor infusie wordt bereid door aseptisch de benodigde hoeveelheid gereconstitueerd concentraat (zoals aangegeven in de onderstaande tabel) toe te voegen aan een infusiezak of -fles van 250 ml. Een lager infusievolume in 100 ml kan worden gebruikt waar dat medisch

noodzakelijk is voor de dagelijkse dosering van 50 mg of 35 mg. Gebruik de oplossing niet als deze troebel is of neerslag bevat.

BEREIDING VAN DE OPLOSSING VOOR INFUSIE BIJ VOLWASSENEN

DOSIS*	Volume van gereconstitueerde Caspofungine voor overheveling in intraveneuze zak of fles	Standaardbereiding (gereconstitueerde Caspofungine toegevoegd aan 250 ml) uiteindelijke concentratie	Infusie van lager volume (gereconstitueerde caspofungine toegevoegd aan 100 ml) uiteindelijke concentratie
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Niet aanbevolen
70 mg (uit twee injectieflacons van 50 mg)**	14 ml	0,28 mg/ml	Niet aanbevolen
35 mg voor matige leverinsufficiëntie (uit een injectieflacon van 70 ml)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

* Voor alle injectieflacons moet 10,5 ml worden gebruikt voor reconstitutie

** Als er geen injectieflacon van 70 mg beschikbaar is, kan de dosis van 70 mg worden bereid uit twee injectieflacons van 50 mg.

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK BIJ PEDIATRISCHE PATIËNTEN

Berekening van lichaamsoppervlak (BSA) voor dosering voor pediatrische patiënten

Bereken vóór de bereiding van de infusie het lichaamsoppervlak (Body Surface Area, BSA) van de patiënt met behulp van de volgende formule: (Mosteller-formule)

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

Bereiding van de infusie van 70 mg/m² voor pediatrische patiënten >3 maanden oud (met behulp van een injectieflacon van 70 mg)

- Bepaal de werkelijke oplaaddosis die bij pediatrische patiënten moet worden gebruikt aan de hand van het LO van de patiënt (zoals hierboven berekend) en de volgende vergelijking:
 $LO (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{oplaaddosis}$.
 De maximale oplaaddosis op dag 1 mag niet hoger zijn dan 70 mg, ongeacht de voor de patiënt berekende dosis.
- Laat de gekoelde injectieflacon met caspofungine op kamertemperatuur komen.
- Voeg aseptisch 10,5 ml water voor injecties toe.^a Deze gereconstitueerde oplossing kan maximaal 24 uur lang worden bewaard op of beneden 25°C.^b De uiteindelijke concentratie caspofungine in de injectieflacon is hierdoor 7,2 mg/ml.
- Trek de berekende oplaaddosis van het geneesmiddel uit de injectieflacon op (stap 1).
 Breng deze hoeveelheid (ml)^c gereconstitueerde caspofungine aseptisch over in een

i.v.-zak (of -fles) met 250 ml 0,9%, 0,45% of 0,225% natriumchloride voor injectie of Ringer-lactaat voor injectie. Ook kan de hoeveelheid (ml)^c gereconstitueerde caspofungine worden toegevoegd aan een verminderde hoeveelheid 0,9%, 0,45% of 0,225% natriumchloride voor injectie of Ringer-lactaat voor injectie, waarbij de uiteindelijke concentratie niet hoger mag zijn dan 0,5 mg/ml. Deze oplossing voor infusie moet binnen 24 uur worden gebruikt indien bewaard op of beneden 25°C, of binnen 48 uur indien gekoeld bewaard bij 2°C tot 8°C.

Bereiding van de infusie van 50 mg/m² voor pediatrische patiënten >3 maanden oud (met behulp van een injectieflacon van 70 mg)

1. Bepaal de werkelijke dagelijkse onderhoudsdosering die bij pediatrische patiënten moet worden gebruikt aan de hand van het LO van de patiënt (zoals hierboven berekend) en de volgende vergelijking:
 $LO (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{dagelijkse onderhoudsdosering}$
De dagelijkse onderhoudsdosering mag niet hoger zijn dan 70 mg, ongeacht de voor de patiënt berekende dosis.
2. Laat de gekoelde injectieflacon met caspofungine op kamertemperatuur komen.
3. Voeg aseptisch 10,5 ml water voor injecties toe.^a Deze gereconstitueerde oplossing kan maximaal 24 uur lang worden bewaard beneden 25°C.^b De uiteindelijke concentratie caspofungine in de injectieflacon is hierdoor 7,2 mg/ml.
4. Trek de berekende dagelijks onderhoudsdosering van het geneesmiddel uit de injectieflacon op (stap 1). Breng deze hoeveelheid (ml)^c gereconstitueerde caspofungine aseptisch over in een i.v.-zak (of -fles) met 250 ml 0,9%, 0,45% of 0,225% natriumchloride voor injectie of Ringer-lactaat voor injectie. Ook kan de hoeveelheid (ml)^c gereconstitueerde caspofungine worden toegevoegd aan een verminderde hoeveelheid 0,9%, 0,45% of 0,225% natriumchloride voor injectie of Ringer-lactaat voor injectie, waarbij de uiteindelijke concentratie niet hoger mag zijn dan 0,5 mg/ml. Deze oplossing voor infusie moet binnen 24 uur worden gebruikt indien bewaard op of beneden 25°C, of binnen 48 uur indien gekoeld bewaard bij 2°C tot 8°C.

Opmerkingen m.b.t. de bereiding:

- a. De witte tot gebroken witte koek zal geheel oplossen. Meng rustig totdat een heldere oplossing is verkregen.
- b. Controleer de infusieoplossing visueel op vaste deeltjes of verkleuring, tijdens de reconstitutie en voorafgaand aan infusie. Gebruik de oplossing niet als deze troebel is of neerslag bevat.
- c. Caspofungine is zo samengesteld dat het de volledige dosis op het injectieflaconetiket (70 mg) levert als er 10 ml uit de injectieflacon wordt opgetrokken.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cadiusun Pharma GmbH
Lendersweg 27, 47877 Willich,
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG118100

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 april 2017

Datum van de verlenging van de vergunning: 27 december 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 9 juli 2021