

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Caspofungine DEMO 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 50 mg caspofungine (als acetaat).

De concentratie van de gereconstitueerde flacon zal 5,2 mg/ml zijn.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke 50 mg flacon bevat 35,71 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van invasieve candidiasis bij volwassen patiënten of kinderen.
- Behandeling van invasieve aspergillose bij volwassen patiënten of kinderen die niet reageren op amfotericine B, formulerings 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 behandeling.
- Empirische behandeling voor vermoede schimmelinfecties (zoals Candida of Aspergillus) bij volwassen patiënten of kinderen 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, caspofungine 70 mg per dag aanbevolen (zie rubriek 5.2). De dosis hoeft niet op basis van geslacht of ras te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten (12 maanden tot 17 jaar)

Bij kinderen (12 maanden tot 17 jaar) moet de dosering worden gebaseerd op het lichaamsoppervlak van de patiënt (zie Instructies voor gebruik bij kinderen, 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).

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

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

Duur van de behandeling

De duur van de empirische behandeling dient te worden vastgesteld op basis van de klinische respons van de patiënt. De behandeling dient tot 72 uur nadat de neutropenie (absoluut aantal neutrofielen, ANC $\geq$ 500) is verdwenen te worden voortgezet. Patiënten bij wie een schimmelinfectie is gediagnosticeerd, dienen minimaal 14 dagen te worden behandeld; de behandeling dient minstens 7 dagen nadat zowel de neutropenie als de klinische verschijnselen 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. Als de tekenen en symptomen van invasieve candidiasis verbeterd zijn en de kweken negatief zijn, kan een overstap naar orale antifungale behandeling worden overwogen. Over het algemeen moet schimmeldodende behandeling 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 worden voortgezet tot minstens 7 dagen nadat de symptomen zijn verdwenen.

De veiligheidsinformatie over behandelingen die langer dan 4 weken duren, is beperkt. Echter, het is op grond van de beschikbare gegevens aannemelijk dat caspofungine bij langere behandelingen nog steeds goed verdragen wordt (tot 162 dagen bij volwassen patiënten en tot 87 dagen bij pediatrische patiënten).

Speciale populaties

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten (65 jaar of ouder) neemt het oppervlak onder de curve (AUC) met ongeveer 30 % toe. Een systematische dosisaanpassing is echter niet vereist. Er is beperkte ervaring met de behandeling van patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

De dosis hoeft niet te worden aangepast op basis van nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Bij volwassen patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score 5 tot 6) hoeft de dosis niet te worden aangepast. Voor volwassen patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score 7 tot 9) wordt op basis van farmacokinetische gegevens caspofungine 35 mg per dag aanbevolen. Een oplaaddosis van 70 mg dient op Dag -1 te worden toegediend. Er is geen klinische ervaring bij volwassen patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score hoger dan 9) en bij kinderen met elke mate van leverfunctiestoornis (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 kinderen (12 maanden tot 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. Zie rubriek 6.6 voor aanwijzingen voor reconstitutie.

Er zijn zowel flacons 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(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij de toediening van caspofungine is melding gemaakt van anafylaxie. Als dit gebeurt moet de toediening van caspofungine gestopt worden en een passende behandeling toegepast worden. Mogelijke door histamine gemedieerde bijwerkingen zijn gemeld, waaronder uitslag, zwelling van het gezicht, angio-oedeem, pruritus, warmtegevoel of bronchospasme, en kunnen stopzetten en/of toepassing van een passende behandeling vereisen.

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 schimmel-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 voorbijgaande verhogingen van het alaninetransaminase (ALAT) en aspartaattransaminase (ASAT) van minder dan of gelijk aan 3 maal de bovenste normaalwaarde (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 leverfunctiestoornis is de AUC met respectievelijk ongeveer 20 % en 75 % verhoogd. Bij volwassen patiënten met een matige leverfunctiestoornis wordt een verlaging van de dagelijkse dosis naar 35 mg aanbevolen. Er is geen klinische ervaring bij volwassenen met een ernstige leverfunctiestoornis of bij kinderen met elke mate van leverfunctiestoornis. Naar verwachting is de blootstelling hoger dan bij een matige leverfunctiestoornis; bij deze patiënten moet caspofungine met voorzichtigheid worden toegepast (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

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

Gevallen van Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn gemeld sinds de marktintroductie 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 induceerde caspofungine het CYP3A4-metabolisme van andere stoffen niet. Caspofungine is geen substraat voor P-glycoproteïne en is een zwak 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 2 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 normaalwaarde (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 behandelingen krijgen, moeten standaardcontroles van de tacrolimusspiegel in het bloed en waar nodig aanpassing van de dosis tacrolimus plaatsvinden.

Uit klinisch onderzoek bij gezonde volwassen vrijwilligers blijkt dat de farmacokinetiek van caspofungine niet klinisch relevant 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 voorzorgsmaatregelen 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, gaf 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 caspofungine alleen 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 wijzen uit 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 verricht met een dagelijkse dosis caspofungine van 50 of 70 mg. Interacties van hogere doses caspofungine met andere geneesmiddelen zijn niet formeel onderzocht.

Bij kinderen is het op grond van resultaten van regressieanalyses van farmacokinetische gegevens aannemelijk dat gelijktijdige toediening van dexamethason met caspofungine een klinisch belangrijke verlaging van de dalconcentraties van caspofungine kan geven. Deze bevinding kan erop wijzen dat er bij kinderen een soortgelijke verlaging met inductoren zal optreden als bij volwassenen. Als caspofungine bij kinderen (12 maanden tot 17 jaar) gelijktijdig wordt toegediend met inductoren van klaring van de werkzame stoffen, 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 beperkte gegevens over het gebruik van caspofungine bij zwangere vrouwen. Caspofungine mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij hier een duidelijke noodzaak toe bestaat. In dieronderzoek is ontwikkelingstoxiciteit vastgesteld (zie rubriek 5.3). Caspofungine bleek in dierstudies de placentabarière te passeren.

Borstvoeding

Het is niet bekend of caspofungine bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit de beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens blijkt dat caspofungine bij dieren in de melk wordt uitgescheiden. Vrouwen die caspofungine krijgen, mogen geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Voor caspofungine waren er in studies bij mannetjes- en wijfjesratten 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 verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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

Bij patiënten met invasieve aspergillose werden ook pulmonaal oedeem, ademhalingsnoodsyndroom bij volwassenen 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 behandeling), 382 patiënten met invasieve candidiasis, 228 patiënten met invasieve aspergillose, 297 patiënten met plaatselijke Candida-infecties en 394 personen die deelnamen aan de fase-1-studies. In het onderzoek naar empirische behandeling waren de patiënten wegens een maligniteit met chemotherapie behandeld of ze hadden een transplantatie met hematopoëtische stamcellen ondergaan (waaronder 39 allogene transplantaties). In de studies met patiënten met vastgestelde Candida-infecties had de meerderheid van de patiënten met invasieve Candida-infecties ernstige onderliggende medische aandoeningen (bijvoorbeeld hematologische of andere maligniteit, recente ingrijpende operatie, hiv) waarvoor meerdere geneesmiddelen tegelijkertijd nodig waren. De patiënten in de niet-vergelijkende Aspergillus-studie hadden vaak ernstige predisponerende medische aandoeningen (bijvoorbeeld 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 brandend gevoel.

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

Systeem/ orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	verlaagd hemoglobine, verlaagd hematocriet, wittebloedceltelling verlaagd	anemie, trombocytopenie, coagulopathie, leukopenie, verhoogd aantal eosinofielen, bloedplaatjestelling verlaagd, bloedplaatjestelling verhoogd, verminderd aantal lymfocyten, wittebloedceltelling verhoogd, verminderd aantal neutrofielen	
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	hypokaliëmie	vochtophoping, hypomagnesiëmie, anorexie, verstoorde elektrolytenbalans, hyperglykemie, hypocalciëmie, metabole acidose	
Psychische stoornissen		angst, desoriëntatie, slapeloosheid	
Zenuwstelsel- aandoeningen	hoofdpijn	duizeligheid, dysgeusie, paresthesie, slaperigheid, tremor, hypo-esthesie	
Oog- aandoeningen		icterus van het oog, wazig zien, oedeem van het ooglid, verhoogde traanvorming	
Hart- aandoeningen		palpaties, tachycardie, aritmie, atriumfibrilleren, congestief hartfalen	
Bloedvat- aandoeningen	flebitis	tromboflebitis, overmatig blozen, opvliegers, hypertensie, hypotensie	
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	dyspneu	verstopte neus, pharyngolaryngeale pijn, tachypneu, bronchospasmen, hoest, 'aanvalsgewijze' nachtelijke ademnood, hypoxie, ratelgeluiden, piepende ademhaling	
Maag- darmstelsel- aandoeningen	misselijkheid, diarree, braken	buikpijn, pijn in de bovenbuik, droge mond, dyspepsie, last van de maag, abdominale distensie, ascites, constipatie, dysfagie, winderigheid	
Lever- en gal- aandoeningen	verhoogde leverwaarden (ASAT, ALAT, bloed alkalische fosfatase, bilirubine geconjugeerd en bloedbilirubine)	cholestase, hepatomegalie, hyperbilirubinemie, geelzucht, leverfunctie afwijkend, hepatotoxiciteit, leveraandoening, gammaglutamyltransferase verhoogd	
Huid- en onderhuid- aandoeningen	uitslag, pruritus, erytheem, hyperhidrose	erythema multiforme, vlekkerige uitslag, maculopapulaire uitslag, pruritische uitslag, urticaria, allergische dermatitis, gegeneraliseerde pruritus, erythemateuze uitslag, gegeneraliseerde uitslag, morbilliforme uitslag, huidlaesie	toxische epidermale necrolyse en Stevens- Johnson- syndroom (zie rubriek 4.4)
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen	artralgie	rugpijn, pijn in extremiteiten, botpijn, spierzwakte, myalgie	

Nier- en urineweg-aandoeningen		nierfalen, acuut nierfalen	
Algemene aandoeningen en toedienings-plaats-stoornissen	pyrexie, rillingen, pruritus op infusieplaats	pijn, pijn rond katheter, vermoeidheid, koud gevoel, warm gevoel, erytheem op infusieplaats, verharding op infusieplaats, pijn op infusieplaats, zwelling op infusieplaats, flebitis op injectieplaats, perifeer oedeem, gevoeligheid, ongemak op de borst, pijn op de borst, gezichtsoedeem, gevoel van verandering van lichaamstemperatuur, verharding, extravasatie op infusieplaats, irritatie op infusieplaats, flebitis op infusieplaats, uitslag op infusieplaats, urticaria op infusieplaats, erytheem op injectieplaats, oedeem op injectieplaats, pijn op injectieplaats, zwelling op injectieplaats, malaise, oedeem	
Onderzoeken	verlaagd kalium in bloed, verlaagd bloedalbumine	verhoogd bloedcreatinine, positief voor rode bloedcellen in urine, verlaagd totaal eiwit, eiwit in urine, verlengde protrombinetijd, verkorte protrombinetijd, verlaagd natrium in bloed, verhoogd natrium in bloed, verlaagd calcium in bloed, verhoogd calcium in bloed, verlaagd chloride in bloed, verhoogd glucose in bloed, verlaagd magnesium in bloed, verlaagd fosfor in bloed, verhoogd fosfor in bloed, verhoogd ureum in bloed, verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd, verlaagd bicarbonaat in bloed, verhoogd chloride in bloed, verhoogd kalium in bloed, verhoogde bloeddruk, verlaagd urinezuur in bloed, bloed in urine, afwijkende ademgeluiden, verlaagd kooldioxide, verhoogde concentratie immunosuppressivum, verhoogde INR (International Normalized Ratio), urinesediment, positief op witte bloedcellen in urine en verhoogde pH van urine.	

Caspofungine is ook onderzocht bij 150 mg/dag (tot 51 dagen lang) bij 100 volwassen patiënten (zie rubriek 5.1). In het onderzoek is caspofungine 50 mg/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 50 mg kregen. Het deel van de patiënten met een ernstige aan de werkzame stof gerelateerde bijwerking of een aan de werkzame stof gerelateerde bijwerking die tot stopzetting van caspofungine leidde, was in de twee behandelingsgroepen vergelijkbaar.

Pediatrische patiënten

Gegevens uit 5 klinische studies bij 171 pediatrische patiënten laten zien 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). Echter, pediatrische patiënten hebben waarschijnlijk een ander bijwerkingenprofiel dan volwassen patiënten. De aan de werkzame stof gerelateerde klinische bijwerkingen die het meest gemeld werden bij pediatrische patiënten behandeld met caspofungine waren pyrexie (11,7 %), uitslag (4,7 %) en hoofdpijn (2,9 %).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld:

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		verhoogd aantal eosinofielen
Zenuwstelselaandoeningen		hoofdpijn
Hartaandoeningen		tachycardie
Bloedvataandoeningen		overmatig blozen, hypotensie
Lever- en galaandoeningen		verhoogde leverenzymen (ASAT, ALAT)
Huid- en onderhuidaandoeningen		uitslag, pruritus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	koorts	rillingen, pijn op de katheterplaats
Onderzoeken		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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Onbedoelde toediening van tot 400 mg caspofungine op één dag is gemeld. Deze leidde niet tot klinisch belangrijke 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 schimmeldodende 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 plaatsvinden.

Farmacodynamische effecten

In vitro is caspofungine actief 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 meervoudig resistente transportmutaties en die met verworven of intrinsieke resistentie tegen fluconazol, amfotericine B en 5-flucytosine.

Gevoeligheidsonderzoek werd verricht volgens aangepaste versies van zowel de Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, voorheen bekend als National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS]) methode M38-A2 (voor *Aspergillus*-soorten) en methode M27-A3 (voor *Candida*-soorten).

Er zijn door EUCAST gestandaardiseerde technieken voor gevoeligheidsonderzoek voor gisten vastgesteld. EUCAST-breekpunten zijn nog niet vastgesteld voor caspofungine, vanwege significante interlaboratoriumvariatie in MIC-waarden voor caspofungine. In plaats van breekpunten dienen *Candida*-isolaten die gevoelig zijn voor zowel anidulafungine als micafungine als gevoelig voor caspofungine beschouwd te worden. Overeenkomstig kunnen *C. parapsilosis*-isolaten die intermediair gevoelig zijn voor anidulafungine en micafungine ook als intermediair gevoelig voor caspofungine beschouwd worden.

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) gerapporteerd waarbij gebruik gemaakt werd van gestandaardiseerde MIC-testtechnieken, goedgekeurd door het CLSI). Het resistentiemechanisme is geïdentificeerd als FKS1- en/of FKS2- (voor *C. glabrata*) genmutaties. Deze gevallen zijn geassocieerd met slechte klinische resultaten. Het in vitro ontwikkelen van resistentie tegen caspofungine bij *Aspergillus*-soorten is geconstateerd. In de beperkte klinische ervaring is er resistentie tegen caspofungine bij patiënten met invasieve aspergillose waargenomen. Het resistentiemechanisme is niet vastgesteld. De incidentie van resistentie tegen caspofungine van diverse klinische isolaten van *Aspergillus* is zeldzaam. Caspofungineresistentie bij *Candida* is waargenomen maar de incidentie kan verschillen per soort of regio.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Invasieve candidiasis bij volwassen patiënten: 239 patiënten werden gerekruteerd in een eerste studie voor de vergelijking van caspofungine en amfotericine B bij de behandeling van invasieve candidiasis. 24 patiënten hadden neutropenie. De meest voorkomende 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 deze studie. 50 mg caspofungine eenmaal daags 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 therapie was 11,9 dagen, met een bereik van 1 tot 28 dagen. Een gunstige respons hield zowel een verdwijning van de symptomen als een microbiologische klaring van de *Candida*-infectie in. Aan het einde van de intraveneuze studietherapie werden 224 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 (73 % [80/109]) respectievelijk 62 % [71/115]) [% verschil 12,7 (95,6 % BI -0,7; 26,0)]. Bij de patiënten met candidemie waren gunstige responspercentages aan het einde van de intraveneuze studietherapie 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 bij 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 studie kregen patiënten met invasieve candidiasis dagelijkse doses caspofungine van 50 mg/dag (na een oplaaddosis van 70 mg op Dag 1) of 150 mg/dag (zie rubriek 4.8). In dit onderzoek werd de dosis caspofungine in 2 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 therapiestudie was, werden ook patiënten die niet op eerdere antifungale middelen hadden gereageerd, uitgesloten. Het aantal neutropenische patiënten in deze studie was ook beperkt (8,0 %). Werkzaamheid was in dit onderzoek een secundair eindpunt. Patiënten die aan de inclusiecriteria voldeden en een of meer doses caspofungine kregen, werden in de werkzaamheidsanalyse opgenomen. De twee behandelingsgroepen hadden een ongeveer gelijke gunstige respons aan het eind van de therapie met caspofungine: 72 % (73/102) en 78 % (74/95) voor de behandelingsgroepen met caspofungine 50 mg respectievelijk 150 mg (verschil 6,3 % [95 % BI -5,9, 18,4]).

Invasieve aspergillose bij volwassen patiënten: Negenenzestig volwassen patiënten (leeftijd 18-80) met invasieve aspergillose werden opgenomen in een open-label, niet-vergelijkende studie naar de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van caspofungine. Patiënten moesten of niet reageren op (dat wil zeggen dat er ziekteprogressie was of geen verbetering met andere schimmeldodende behandelingen die minstens 7 dagen waren toegediend) (84 % van de geïncludeerde patiënten) andere standaard schimmeldodende behandelingen of konden 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 strikte 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 laten zien). De gemiddelde duur van de behandeling was 33,7 dagen, met een bereik van 1 tot 162 dagen. Een onafhankelijk deskundig panel bepaalde dat 41 % (26/63) van de patiënten die minstens 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. Het percentage van een gunstige respons bij patiënten die niet reageerden op eerdere therapieën of deze niet verdroegen, was 36 % (19/53) respectievelijk 70 % (7/10). Hoewel de doses van eerdere antischimmeltherapieën 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 (2/5 versus 17/48, respectievelijk). Het responspercentage bij patiënten met een pulmonale of extrapulmonale aandoening was 47 % (21/45) respectievelijk 28 % (5/18). Bij 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 therapie bij volwassen patiënten met koorts en neutropenie: In totaal namen 1111 patiënten met aanhoudende koorts en neutropenie deel aan een klinisch onderzoek en werden behandeld met of 50 mg caspofungine eenmaal per dag na een oplaaddosis van 70 mg, of met 3,0 mg/kg/dag liposomale amfotericine B. De in aanmerking komende patiënten hadden wegens een maligniteit chemotherapie gekregen of hadden een transplantatie met hematopoëtische stamcellen ondergaan en vertoonden neutropenie (< 500 cellen/mm³ gedurende 96 uur) en koorts (> 38,0 °C) die niet op ≥ 96 uur parenterale antibacteriële therapie reageerden. De patiënten zouden worden behandeld tot 72 uur nadat de neutropenie was verdwenen, met een maximumduur van 28 dagen. De patiënten die een vastgestelde schimmelinfectie bleken te hebben, konden echter langer worden behandeld. Indien het geneesmiddel goed werd verdragen, maar de koorts bij de patiënt aanhield en de klinische toestand achteruitging na vijf dagen behandeling, kon de dosering van het studiegeneesmiddel 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 Modified Intention-To-Treat (MITT) omvatte 1095 patiënten; caspofungine (33,9 %) was even werkzaam als liposomale amfotericine B (33,7 %) [procentueel verschil 0,2 (95,2 % BI –5,6, 6,0)]. Van een algeheel gunstige respons was sprake als aan elk van deze vijf 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 studiegeneesmiddel of binnen zeven dagen na voltooiing van de behandeling (caspofungine 94,8 % [527/556], liposomale amfotericine B 95,5 % [515/539]), (3) een overlevingsduur van zeven dagen na voltooiing van de studietherapie (caspofungine 92,6 % [515/556], liposomale amfotericine B 89,2 % [481/539]), (4) geen staken van het studiegeneesmiddel wegens met de werkzame stof 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 vanwege de volgende, soms 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 in twee prospectieve, klinische multicenterstudies onderzocht bij kinderen van 3 maanden tot 17 jaar. De onderzoeksopzet, diagnostische criteria en criteria voor beoordeling van de werkzaamheid waren vergelijkbaar met de overeenkomstige studies bij volwassen patiënten (zie rubriek 5.1).

Het eerste onderzoek, waaraan 82 patiënten tussen 2 en 17 jaar deelnamen, was een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek waarin caspofungine (50 mg/m² IV eenmaal daags na een oplaaddosis van 70 mg/m² op Dag 1 [niet hoger dan 70 mg per dag]) werd vergeleken met liposomale amfotericine B (3 mg/kg IV per dag) in een verhouding van 2:1 (56 op caspofungine, 26 op liposomale amfotericine B) als empirische behandeling bij kinderen met aanhoudende koorts en neutropenie. De algehele successcores in de MITT-analyseresultaten, aangepast per risicostatum, 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 kinderen (leeftijd 6 maanden tot 17 jaar) met invasieve candidiasis, oesofageale candidiasis en invasieve aspergillose (als rescue-behandeling). 49 patiënten namen deel en kregen caspofungine als 50 mg/m² IV eenmaal daags na een oplaaddosis van 70 mg/m² op Dag 1 (niet hoger dan 70 mg per dag), waarvan er 48 in de MITT-analyse werden opgenomen. Daarvan hadden er 37 invasieve candidiasis, 10 hadden invasieve aspergillose en 1 patiënt had oesofageale candidiasis. Het geschatte percentage gunstige responsen 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 bètadispositiefases. 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 moedercomponent. Daarom treedt in de afwezigheid van een distributie-evenwicht eliminatie op en is het momenteel niet mogelijk een nauwkeurige schatting te maken van het distributievolume van caspofungine.

Biotransformatie

Caspofungine ondergaat een spontane afbraak naar een openringverbinding. Bij voortgaand metabolisme treedt peptidehydrolyse en N-acetylering op. 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 plasmaeiwitten leiden.

Uit onderzoek *in vitro* 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 van P-glycoproteïne en is een zwak substraat van cytochroom P450-enzymen.

Eliminatie

De eliminatie van caspofungine uit het plasma is langzaam met een klaring van 10-12 ml/min. Na een eenmalige intraveneuze infusie van een uur neemt de plasmaconcentratie van caspofungine polyfasisch af. Onmiddellijk na de infusie treedt een korte alfafase in, gevolgd door een bètafase met een halfwaardetijd van 9 tot 11 uur. Dan volgt een 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 faeces. 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 geringe 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 met betrekking tot de tijd die nodig is om de steady state te bereiken.

Speciale populaties

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

Gewicht: Bij de farmacokinetische populatieanalyse bij 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).

Leverfunctiestoornis: Bij volwassen patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis is de AUC met ongeveer 20 % respectievelijk 75 % verhoogd. Er is geen klinische ervaring bij volwassen patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en bij kinderen met elke mate van leverfunctiestoornis. In een onderzoek met meervoudige doses bleek een dosisvermindering van de dagelijkse dosis naar 35 mg bij volwassen patiënten met een matige leverfunctiestoornis een AUC op te leveren die

overeenkwam met die bij volwassen proefpersonen met een normale leverfunctie die de standaardbehandeling kregen (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis: In een klinische studie met eenmalige doses van 70 mg was de farmacokinetiek van caspofungine bij volwassen vrijwilligers met een lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring 50-80 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) nierfunctiestoornis gaven na toediening van één dosis een matige verhoging van de plasmaconcentratie van caspofungine (bereik: 30-49 % voor AUC). Echter, bij volwassen patiënten met invasieve candidiasis, oesofageale candidiasis of invasieve aspergillose die meervoudige dagelijkse doses caspofungine 50 mg kregen, was er geen significant effect van lichte tot gevorderde nierfunctiestoornis op de concentraties van caspofungine. Voor patiënten met een nierfunctiestoornis 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 deelnemers werd er in vergelijking met jonge mannelijke deelnemers een bescheiden verhoging van de AUC (28 %) en C_{24u} (32 %) waargenomen. Bij patiënten die empirisch werden behandeld of die invasieve candidiasis hadden, werd een vergelijkbaar bescheiden leeftijdseffect gezien in oudere patiënten vergeleken met jongere patiënten.

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

Pediatrische patiënten:

Bij adolescenten (leeftijd 12-17 jaar) die caspofungine kregen als 50 mg/m² per dag (maximaal 70 mg per dag) was de plasma-AUC_{0-24u} van caspofungine over het algemeen vergelijkbaar met die bij volwassenen die caspofungine 50 mg/dag kregen. Alle adolescenten kregen doses > 50 mg/dag en in feite kregen 6 van de 8 de maximale dosis van 70 mg/dag. De plasmaconcentraties van caspofungine bij deze adolescenten waren verlaagd ten opzichte van volwassenen die 70 mg/dag kregen, de meest aan adolescenten toegediende dosis.

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

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

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

Bij pasgeborenen en zuigelingen (< 3 maanden) die caspofungine als 25 mg/m² per dag kregen (corresponderende gemiddelde dagelijkse dosis van 2,1 mg/kg), waren de piekconcentratie (C_{1u}) en dalconcentratie (C_{24u}) van caspofungine na meervoudige doses vergelijkbaar met die bij volwassenen die caspofungine als 50 mg/dag kregen. Op Dag 1 was de C_{1u} vergelijkbaar en C_{24u} matig verhoogd (36 %) bij deze pasgeborenen en zuigelingen ten opzichte van volwassenen. Echter, er was wel sprake van variabiliteit voor zowel de C_{1u} (geometrisch gemiddelde op Dag 4: 11,73 µg/ml, bereik 2,63 tot 22,05 µg/ml) en C_{24u} (geometrisch gemiddelde op Dag 4: 3,55 µg/ml, bereik 0,13 tot 7,17 µg/ml).

Meting van de AUC_{0-24u} werd in dit onderzoek niet gedaan vanwege de beperkte monsternamen van plasma. Merk op dat de werkzaamheid en veiligheid van caspofungine niet afdoende zijn onderzocht in prospectief klinisch onderzoek bij pasgeborenen en zuigelingen die jonger zijn dan 3 maanden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij herhaald toxiciteitsonderzoek 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 verhoging van de incidentie van onvolledige ossificatie van wervels, sternebra en schedelbot 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 voor wat betreft potentiële genotoxiciteit; datzelfde gold voor de chromosoomtest op muisbeenmerg *in vivo*. Er is geen langdurig dieronderzoek verricht naar het carcinogeen potentieel. Voor caspofungine waren er in onderzoeken bij mannetjes- en wijfjesratten tot 5 mg/kg/dag geen effecten op de vruchtbaarheid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Mannitol
Azijnzuur
Natriumhydroxide (om de pH bij te stellen)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet mengen met oplosmiddelen die glucose bevatten, want in oplosmiddelen met glucose is Caspofungine DEMO niet stabiel. In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Gereconstitueerd concentraat: moet onmiddellijk worden gebruikt. Houdbaarheidsonderzoek wijst uit dat het concentraat voor oplossing voor infusie tot 24 uur kan worden bewaard als de flacon wordt bewaard bij maximaal 25 °C en wordt gereconstitueerd met water voor injecties.

Verdunde, aan de patiënt toe te dienen infusieoplossing: moet onmiddellijk worden gebruikt. De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur als het wordt bewaard bij maximaal 25 °C of binnen 48 uur als de intraveneuze infuuszak (fles) gekoeld wordt bewaard (2 tot 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.

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en omstandigheden vóór het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze zijn normaliter niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij reconstitutie en verdunding hebben plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Ongeopende flacons blijven ook 1 maand behouden beneden 25 °C.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtige, kleurloze glazen (Type I) flacon van 10 ml, afgesloten met een rubberen sluiting en verzegeld met een aluminium dop. Beschikbaar in verpakkingen met 1 flacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

Reconstitutie van Caspofungine DEMO

GEBRUIK GEEN OPLOSMIDDELEN DIE GLUCOSE BEVATTEN omdat Caspofungine DEMO in oplosmiddelen met glucose niet stabiel is. Caspofungine DEMO MAG NIET MET ANDERE GENEESMIDDELEN WORDEN GEMENGD OF GELIJKTIGTIG WORDEN GEÏNFUNDEERD omdat er geen gegevens beschikbaar zijn over de verenigbaarheid van Caspofungine DEMO met andere intraveneuze stoffen, toevoegingsmiddelen of geneesmiddelen. Controleer de infusieoplossing visueel op deeltjes of verkleuring.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Bereiding van de verdunde oplossing voorafgaand aan infusie

Caspofungine DEMO kan worden toegediend in de volgende infusie-oplossingen:

- Natriumchloride 0,9%
- Natriumchloride 0,45%
- Natriumchloride 0,225%
- Ringerlactaatoplossing

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK BIJ VOLWASSEN PATIËNTEN

Stap 1 Reconstitutie van conventionele flacons

Om het poeder te reconstitueren, moet de flacon eerst op kamertemperatuur worden gebracht, waarna aseptisch 10,5 ml water voor injecties wordt toegevoegd. De concentratie van de gereconstitueerde flacon wordt dan 5,2 mg/ml.

Het witte tot gebroken witte, compacte, gevriesdroogde poeder zal geheel oplossen. Rustig mengen totdat een heldere oplossing is verkregen. De gereconstitueerde oplossing moet visueel worden gecontroleerd op deeltjes of verkleuring. Deze gereconstitueerde oplossing mag tot 24 uur bij of onder 25 °C worden bewaard.

Stap 2 Toevoeging van gereconstitueerd Caspofungine DEMO aan infusieoplossing 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 infuuszak of -fles van 250 ml. Een lager infusievolume van 100 ml kan worden gebruikt waar dat medisch noodzakelijk is voor de dagelijkse dosis 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 gereconstitueerd Caspofungine DEMO voor overheveling naar infuuszak of fles	Standaardbereiding (gereconstitueerd Caspofungine DEMO toegevoegd aan 250	Infusie van lager volume (gereconstitueerd Caspofungine DEMO

		<i>ml) uiteindelijke concentratie</i>	<i>toegevoegd aan 100 ml) uiteindelijke concentratie</i>
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg bij lager volume	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg voor matige leverfunctiestoornis (uit een flacon van 50 mg)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg voor matige leverfunctiestoornis (uit een flacon van 50 mg) bij lager volume	7 ml	-	0,34 mg/ml

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

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK BIJ KINDEREN

Berekening van lichaamsoppervlak (Body Surface Area – BSA) voor toediening aan kinderen

Bereken vóór de bereiding van de infusie het lichaamsoppervlak (BSA) van de patiënt aan de hand 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 kinderen > 3 maanden oud (met een flacon van 50 mg)

1. Bepaal de bij het kind te gebruiken oplaaddosis aan de hand van de BSA van de patiënt (zoals hierboven berekend) en de volgende vergelijking:
BSA (m²) X 70 mg/m² = Oplaaddosis
De maximale oplaaddosis op Dag 1 mag niet hoger zijn dan 70 mg, ongeacht de voor de patiënt berekende dosis.
2. Laat de gekoelde flacon van dit geneesmiddel op kamertemperatuur komen.
3. Voeg aseptisch 10,5 ml water voor injecties toe^a Deze gereconstitueerde oplossing kan maximaal 24 uur worden bewaard bij of onder 25 °C^b De concentratie caspofungine in de flacon is uiteindelijk 5,2 mg/ml.
4. Trek de berekende oplaaddosis geneesmiddel uit de flacon op (stap 1). Breng deze hoeveelheid (ml)^c gereconstitueerde Caspofungine DEMO aseptisch over in een IV-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 DEMO 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 bij bewaring bij of onder 25 °C binnen 24 uur worden gebruikt of bij bewaring bij 2 °C tot 8 °C binnen 48 uur.

Bereiding van de infusie van 50 mg/m² voor kinderen > 3 maanden oud (met een flacon van 50 mg)

1. Bepaal de bij het kind te gebruiken dagelijkse onderhoudsdosis aan de hand van de BSA van de patiënt (zoals hierboven berekend) en de volgende vergelijking:
BSA (m²) X 50 mg/m² = Dagelijkse onderhoudsdosis
De dagelijkse onderhoudsdosis mag niet hoger zijn dan 70 mg, ongeacht de voor de patiënt berekende dosis.
2. Laat de gekoelde flacon van dit geneesmiddel op kamertemperatuur komen.

3. Voeg aseptisch 10,5 ml water voor injecties toe.^a. Deze gereconstitueerde oplossing kan maximaal 24 uur worden bewaard bij of onder 25 °C.^b. De concentratie caspofungine in de flacon is uiteindelijk 5,2 mg/ml.
4. Trek de berekende dagelijkse onderhoudsdosis geneesmiddel uit de flacon op (stap 1). Breng deze hoeveelheid (ml)^c gereconstitueerde Caspofungine DEMO aseptisch over in een IV-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 DEMO 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 bij bewaring bij of onder 25 °C binnen 24 uur worden gebruikt of bij bewaring bij 2 °C tot 8 °C binnen 48 uur.

Opmerkingen bij bereiding:

- a. Het witte tot gebroken witte compacte poeder lost geheel op. Rustig mengen tot een heldere oplossing is verkregen.
- b. Controleer de gereconstitueerde oplossing tijdens reconstitutie en vóór infusie visueel op deeltjes of verkleuring. Gebruik de oplossing niet als deze troebel is of neerslag bevat.
- c. Caspofungine DEMO levert de volledige dosis op het flaconetiket (50 mg) als er 10 ml uit de flacon wordt opgetrokken.

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

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
21st km National Road Athens – Lamia
145 68 Krioneri, Attiki
Griekenland

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

RVG 133461

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 december 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST