

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Caspofungine Genfarma 50 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Caspofungine Genfarma 70 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Caspofungine Genfarma 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon bevat 50 mg caspofungine (als acetaat).

De concentratie van de gereconstitueerde injectieflacons is 5,2 mg/ml

Caspofungine Genfarma 70 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon bevat 70 mg caspofungine (als acetaat).

De concentratie van de gereconstitueerde injectieflacons is 7,2 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van invasieve candidiasis bij volwassen patiënten of pediatrie patiënten.
- Behandeling van invasieve aspergillose bij volwassen patiënten of pediatrie patiëntendie niet reageren op amfotericine B, toedieningsvormen 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 volwassen patiënten 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, nadien gevolgd door dagelijks 50 mg. Bij patiënten die meer wegen dan 80 kg wordt, na de initiële oplaaddosis van 70 mg, caspofungine dagelijks 70 mg aanbevolen (zie rubriek 5.2). De dosis hoeft niet op basis van geslacht of ras te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Pediatrie patiënten (12 maanden tot 17 jaar)

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

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

worden toegediend, daarna gevolgd door dagelijks 50 mg/m² (de dosis mag niet hoger zijn dan dagelijks 70 mg). Als de dosis van dagelijks 50 mg/m² goed wordt verdragen, maar geen adequate klinische respons geeft, kan de dagelijkse dosis worden verhoogd naar dagelijks 70 mg/m² (dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 70 mg).

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 dagelijks 25 mg/m² bij pasgeborenen en zuigelingen (jonger dan 3 maanden) en dagelijks 50 mg/m² bij jonge pediatrische patiënten (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 gediagnosticeerd, dienen minimaal 14 dagen te worden behandeld; de behandeling dient minstens zeven 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 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 geval per 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. Maar het is op grond van de beschikbare gegevens aannemelijk dat caspofungine bij langere behandelingen (tot 162 dagen bij volwassen patiënten en tot 87 dagen bij pediatrische patiënten) goed verdragen blijft.

Ouderen

Bij ouderen (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 bij patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

De dosis 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 dosis niet te worden aangepast. Voor volwassen patiënten met een matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 7 tot 9) wordt op basis van farmacokinetische gegevens caspofungine dagelijks 35 mg aanbevolen. Een oplaaddosis van 70 mg dient op dag -1 te 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 beschikbare gegevens maken aannemelijk 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 tot 17

jaar) gelijktijdig wordt toegediend met deze zelfde inductoren van metabole enzymen (zie rubriek 4.5), moet een dosis caspofungine van dagelijks 70 mg/m² (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 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 één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij de toediening van caspofungine is melding gedaan 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, zich warm voelen of bronchospasme, en kunnen stopzetten en/of toepassing van een passende behandeling vereisen.

Op grond van beperkte gegevens is aannemelijk 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 (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 ongeveer 20% en respectievelijk 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 pediatrie patiënten met een mate van leverinsufficiëntie. Te verwachten valt dat de blootstelling hoger is dan bij een matige leverinsufficiëntie; bij deze patiënten moet caspofungine voorzichtig 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 ontdekt. Bij sommige volwassen en pediatrie patiënten met ernstige onderliggende aandoeningen die met caspofungine en gelijktijdig met meerdere andere medicijnen behandeld werden, zijn een klinisch significante leverinsufficiëntie, hepatitis en leverfalen gerapporteerd; een causaal verband met caspofungine is niet aangetoond. Patiënten bij wie zich tijdens behandeling met caspofungine afwijkende leverfunctietesten ontwikkelen, moeten gecontroleerd worden op aanwijzingen van een verslechterende leverfunctie en moet de verhouding tussen risico en voordeel van voortzetting van therapie met caspofungine opnieuw worden geëvalueerd.

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 onder).

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 waarde van het normale bereik (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 de nodige 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 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, 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 hangt mogelijk samen met een initiële remming en daaropvolgende inductie van transporteiwitten. Een soortgelijk effect valt te verwachten voor andere geneesmiddelen die metabole enzymen induceren. Beperkte gegevens uit farmacokinetisch onderzoek bij populaties 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 pediatrie patiënten 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 pediatrie patiënten een soortgelijke verlaging met inductoren zal optreden als bij volwassenen. Als caspofungine bij pediatrie patiënten (12 maanden tot 17 jaar) gelijktijdig wordt toegediend met inductoren van geneesmiddelenklaring, zoals rifampicine, efavirenz, nevirapine, fenytoïne, dexamethason of carbamazepine, moet een dosis caspofungine van dagelijks 70 mg/m² (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 vrouwtjesratten 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 van 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, adult respiratory distress syndrome (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 gelokaliseerde *Candida*-infecties en 394 personen namen deel aan de fase-1-studies. In het onderzoek naar empirische therapie hadden de patiënten wegens een maligniteit chemotherapie gekregen of ze hadden een transplantatie met hematopoëtische stamcellen ondergaan (waaronder 39 allogene transplantaties). In de studies met patiënten met vaststaande *Candida*-infecties had de meerderheid van de patiënten met invasieve *Candida*-infecties ernstige onderliggende aandoeningen (bijvoorbeeld hematologische of andere maligniteit, recente ingrijpende chirurgie, hiv) waarvoor meerdere geneesmiddelen tegelijkertijd nodig waren. De patiënten in de niet-vergelijkende *Aspergillus*-studie hadden vaak ernstige predisponerende aandoeningen (bijvoorbeeld beenmerg- of perifere stamceltransplantaties, hematologische maligniteiten, 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.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld:

[*Zeer vaak* ($\geq 1/10$), *Vaak* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *Soms* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)]

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Vaak: verlaagd hemoglobine, verlaagd hematocriet, verminderd aantal leukocyten

Soms: anemie, trombocytopenie, coagulopathie, leukopenie, verhoogd aantal eosinofielen, verminderd aantal trombocyten, verhoogd aantal trombocyten, verminderd aantal lymfocyten, verhoogd aantal leukocyten, verminderd 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, slapeloosheid

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: hoofdpijn

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

Oogaandoeningen:

Soms: oculaire icterus, wazig zien, oedeem van het ooglid, verhoogde traanvorming

Hartaandoeningen:

Soms: palpitations, 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, bronchospasmen, hoest, paroxysmale dyspneu 's nachts, hypoxie, rhonchi, piepende ademhaling

Maag-darmstelselaandoeningen:

Vaak: misselijkheid, diarree, braken

Soms: buikpijn, pijn in de bovenbuik, droge mond, dyspepsie, last van de maag, opgezwollen buik, ascites, constipatie, dysfagie, winderigheid

Lever- en galaandoeningen:

Vaak: verhoogde leverwaarden (ASAT, ALAT, alkalische fosfatase, direct en totaal bilirubine)

Soms: cholestase, hepatomegalie, hyperbilirubinemie, geelzucht, gestoorde leverfunctie, hepatotoxiciteit, leveraandoening

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: uitslag, pruritus, erytheem, hyperhidrose

Soms: erythema multiforme, maculaire uitslag, maculopapulaire uitslag, pruritische uitslag, urticaria, allergische dermatitis, gegeneraliseerde pruritus, erythemateuze uitslag, gegeneraliseerde uitslag, morbilliforme uitslag, huidlaesie

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Vaak: artralgie

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

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: nierfalen, acuut nierfalen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: koorts, rillingen, pruritus op infusieplaats

Soms: 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, aangezichtsoedeem, gevoel van een veranderende 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:

Vaak: verlaagd kalium in bloed, verlaagd bloedalbumine

Soms: 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 het 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, gammaglutamyltransferase verhoogd, 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, cilinders in urinesediment, positief op witte bloedcellen in urine en verhoogde pH van urine.

Caspofungine is ook beoordeeld 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 geneesmiddel-gerelateerde bijwerking of een geneesmiddel-gerelateerde bijwerking die tot stopzetting van caspofungine leidde, was in de twee behandelingsgroepen ongeveer gelijk.

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 geneesmiddel-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:

[*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: verhoogde leverenzymen (ASAT, ALAT)

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: uitslag, 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

Postmarketingervaring

Sinds de introductie van het product zijn de volgende bijwerkingen gemeld:

Lever- en galaandoeningen:

Leverinsufficiëntie, gammaglutamyltransferase verhoogd

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zwelling en perifeer oedeem

Onderzoeken:

Hypercalciëmie

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 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 vele 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 onderzoek *in vitro* en *in vivo* 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 actief tegen *Aspergillus*-species (*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*-species (*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 “meervoudige 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*-species) en methode M27-A3 (voor *Candida*-species). Er zijn ook door EUCAST gestandaardiseerde technieken voor gevoeligheidsonderzoek voor gisten vastgesteld.

Echter, interpretatieve breekpunten voor caspofungine zijn niet goedgekeurd door EUCAST. **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/FKS2-genmutatie. Deze cases zijn geassocieerd met slechte klinische resultaten. Het optreden van resistentie *in vitro* tegen caspofungine bij *Aspergillus*-species is geconstateerd. In de beperkte klinische ervaring is er resistentie tegen caspofungine bij patiënten met invasieve aspergillose waargenomen. Het mechanisme van de resistentie is niet vastgesteld. De incidentie van resistentie tegen caspofungine van diverse klinische isolaten van *Candida* en *Aspergillus* is zeldzaam.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Invasieve candidiasis bij volwassen patiënten: 239 patiënten werden geïnccludeerd in een eerste studie voor de vergelijking van caspofungine en amfotericine B bij de behandeling van invasieve candidiasis. Vierentwintig 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. Caspofungine 50 mg 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 symptomatische verdwijning 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 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 therapie.

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 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 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 één 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 resp. 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 hetzij niet reageren op (dat wil zeggen dat er ziekteprogressie was of geen verbetering met andere schimmeldodende therapieën die minstens 7 dagen waren toegediend) (84% van de geïncludeerde patiënten) andere standaard schimmeldodende therapieën 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 stringente definities naar het model van de Mycoses Study Group Criteria gebruikt voor de diagnose van invasieve aspergillose en voor de respons op de therapie (voor een gunstige respons moesten zowel röntgenfoto's als de objectieve en subjectieve symptomen een klinisch significante verbetering te zien geven). De gemiddelde duur van de therapie 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. De frequentie 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 die welke 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 beslist, 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 aan een klinisch onderzoek deel en die werden behandeld hetzij met 50 mg caspofungine eenmaal daags 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 transplantatie met hematopoëtische stamcellen ondergaan en vertoonden neutropenie (< 500 cellen/mm³ gedurende 96 uur) en koorts ($> 38,0^{\circ}\text{C}$) 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 vaststaande 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 vijf dagen behandeling, kon de dosering van het studiegeneesmiddel worden verhoogd tot dagelijks 70 mg caspofungine (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 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 vanwege de volgende, niet vaak voorkomende gisten en schimmels: *Trichosporon*-species (1), *Fusarium*-species (1), *Mucor*-species (1) en *Rhizopus*-species (1).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van caspofungine zijn in twee prospectieve, klinische multicenterstudies onderzocht bij pediatrische patiënten 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 1 dd na een oplaaddosis van 70 mg/m² op dag 1 [niet hoger dan dagelijks 70 mg]) werd vergeleken met liposomale amfotericine B (dagelijks 3 mg/kg IV) in een verhouding van 2:1 (56 op caspofungine, 26 op liposomale amfotericine B) als empirische therapie bij pediatrische patiënten met aanhoudende koorts en neutropenie. De algehele successcores 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 (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 1 dd na een oplaaddosis van 70 mg/m² op dag 1 (niet hoger dan dagelijks 70 mg), 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 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.

5.2 Farmacokinetische gegevens

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; het is momenteel niet mogelijk een nauwkeurige schatting te maken van het distributievolume van caspofungine.

Biotransformatie

Caspofungine ondergaat een spontane afbraak tot 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 voor P-glycoproteïne en is een slecht substraat voor 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 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 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 gedurende de tijd die nodig is om de steady state te bereiken.

Bijzondere populaties

Een verhoogde blootstelling aan caspofungine werd gezien bij volwassen patiënten met een nierinsufficiëntie en lichte leverinsufficiëntie, 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 leverinsufficiëntie of bij patiënten met een hoger gewicht 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 leverinsufficiëntie is de AUC met ongeveer 20% respectievelijk 75% verhoogd. Er is geen klinische ervaring bij volwassen patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie en bij pediatrie patiënten met een 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 leverinsufficiëntie een AUC op te leveren die overeenkwam met die bij volwassen proefpersonen met een normale leverfunctie die de standaardbehandeling kregen (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie: In een klinische studie met eenmalige doses van 70 mg was de farmacokinetiek van caspofungine bij volwassen vrijwilligers 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 één dosis een matige verhoging van de plasmaconcentratie van caspofungine (bereik: 30-49% voor AUC). Maar 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 nierinsufficiëntie te zien op de concentraties van caspofungine. Voor patiënten met een 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 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 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 waren.

Pediatrische patiënten:

Bij adolescenten (leeftijd 12-17 jaar) die caspofungine kregen als dagelijks 50 mg/m² (maximaal dagelijks 70 mg) was de plasma-AUC_{0-24u} van caspofungine over het algemeen vergelijkbaar met die welke werd gezien 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 lager dan bij volwassenen die 70 mg/dag kregen, de meest aan adolescenten toegediende dosis.

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

Bij jonge pediatrische patiënten en peuters (leeftijd 12-23 maanden) die caspofungine als dagelijks 50 mg/m² (maximaal dagelijks 70 mg) 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 pediatrische patiënten (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 dagelijks 50 mg/m² kreeg, viel de AUC_{0-24u} binnen hetzelfde bereik als is gezien bij oudere pediatrische patiënten en volwassenen die de dosis 50 mg/m² resp. 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 dagelijks 25 mg/m² 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 welke werden gezien bij volwassenen die caspofungine als 50 mg/dag kregen. Op dag 1 was de C_{1u} vergelijkbaar en C_{24u} bij deze pasgeborenen en zuigelingen matig verhoogd (36%) ten opzichte van volwassenen. Maar er was wel sprake van variabiliteit voor zowel de C_{1u} (geometrisch gemiddelde op dag 4: 11,73 microgram/ml, bereik 2,63 tot 22,05 microgram/ml) en C_{24u} (geometrisch gemiddelde dag 4: 3,55 microgram/ml, bereik 0,13 tot 7,17 microgram/ml). Meting van de AUC_{0-24u} werd in dit onderzoek niet gedaan vanwege de beperkte monstername 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 toxische effecten op de ontwikkeling 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 cervicalribben opgemerkt. Bij *in vitro*-testen was caspofungine negatief voor wat betreft potentiële genotoxiciteit; datzelfde gold voor de chromosoomtest op muisbotmerg *in vivo*. Er is geen langdurig dieronderzoek verricht naar het carcinogeen potentieel. Voor caspofungine waren er in onderzoeken bij mannetjes- en vrouwtjesratten tot

5 mg/kg/dag geen effecten op de vruchtbaarheid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sacharose
Mannitol
Barnsteenzuur
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 Genfarma niet stabiel. In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

Gereconstitueerd concentraat: moet onmiddellijk worden gebruikt. Houdbaarheidsonderzoek wijst uit dat het concentraat voor oplossing voor infusie tot 24 uur kan worden bewaard als de injectieflacon wordt bewaard bij minder dan 25°C en wordt gereconstitueerd met water voor injecties. De chemische en fysische stabiliteit is aangetoond tot 24 uur wanneer het flesje wordt bewaard bij minder dan 25°C en gereconstitueerd met water.

Verdunde, aan de patiënt toe te dienen infusieoplossing: moet onmiddellijk worden gebruikt. Houdbaarheidsonderzoek wijst uit dat het product binnen 24 uur kan worden gebruikt als het wordt bewaard bij 25°C of minder, of binnen 48 uur als de intraveneuze infusiezak (fles) gekoeld wordt bewaard (2-8°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 Genfarma bevat geen conserveringsmiddelen. De chemische en fysische stabiliteit in gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 25 ° C vóór het gebruik. 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 2-8 °C, tenzij reconstitutie en verdunning hebben plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

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

Caspofungine Genfarma 50 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Glazen injectieflacon van 10 ml Type I met grijze broombutylrubber stop en een rode aluminium flip-off dop.

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

Glazen injectieflacon van 10 ml Type I met broombutylrubber stop en een geel aluminium flip-off dop.

Beschikbaar in verpakkingen met 1 injectieinjectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie van Caspofungine Genfarma

GEBRUIK GEEN OPLOSMIDDELEN DIE GLUCOSE BEVATTEN omdat Caspofungine Genfarma in oplosmiddelen met glucose niet stabiel is. **CASPOFUNGINE GENFARMA MAG NIET MET ANDERE GENEESMIDDELEN WORDEN GEMENGD OF GELIJKTIJDIG WORDEN GEÏNFUNDEERD**

omdat er geen gegevens beschikbaar zijn over de verenigbaarheid van Caspofungine Genfarma met andere intraveneuze stoffen, toevoegingsmiddelen of geneesmiddelen. Controleer de infusieoplossing visueel op deeltjes of verkleuring.

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

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK BIJ VOLWASSEN PATIËNTEN
(Caspofungine Genfarma 50 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie)

Stap 1 Reconstitutie van conventionele injectieflacons

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

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

Stap 2 Toevoeging van gereconstitueerd Caspofungine Genfarma 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 infusiezak of -fles van 250 ml. Een lager infusievolume in 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 bezinksel bevat.

BEREIDING VAN DE OPLOSSING VOOR INFUSIE BIJ VOLWASSENEN

DOSIS*	Volume gereconstitueerd Caspofungine Genfarma voor overheveling in intraveneuze zak of fles	Standaardbereiding (gereconstitueerd Caspofungine Genfarma toegevoegd aan 250 ml) uiteindelijke concentratie	Infusie van lager volume (gereconstitueerd Caspofungine Genfarma toegevoegd aan 100 ml) uiteindelijke concentratie
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg bij lager volume	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg voor matige leverinsufficiëntie (uit een injectieflacon van 50 mg)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg voor matige leverinsufficiëntie (uit een injectieinjectieflacon van 50 mg) bij lager volume	7 ml	-	0,34 mg/ml

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

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK BIJ VOLWASSEN PATIËNTEN

(Caspofungine Genfarma 70 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie)

Stap 1 Reconstitutie van conventionele injectieflacons

Om het poeder te reconstitueren, moet de injectieflacon eerst op kamertemperatuur worden gebracht, waarna aseptisch 10,5 ml water voor injecties wordt toegevoegd. De concentratie van de gereconstitueerde injectieflacon wordt dan 7,2 mg/ml.

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

Stap 2 Toevoeging van gereconstitueerd Caspofungine Genfarma 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 infusiezak of -fles van 250 ml. Een lager infusievolume in 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 bezinksel bevat.

BEREIDING VAN DE OPLOSSING VOOR INFUSIE BIJ VOLWASSENEN

DOSIS*	Volume gereconstitueerd Caspofungine Genfarma voor overheveling in intraveneuze zak of fles	Standaardbereiding (gereconstitueerd Caspofungine Genfarma toegevoegd aan 250 ml) uiteindelijke concentratie	Infusie van lager volume (gereconstitueerd Caspofungine Genfarma 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 één injectieflacon van 70 mg)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

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

** Als de injectieinjectieflacon van 70 mg niet beschikbaar is, kan de dosis van 70 mg worden bereid uit twee injectieinjectieflacons van 50 mg

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK BIJ PEDIATRISCHE PATIËNTEN (Caspofungine Genfarma 50 mg , poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie)

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

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 pediatrische patiënten > 3 maanden oud (met een injectieflacon 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:
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Oplaaddosis}$
De maximale oplaaddosis op dag 1 mag niet hoger zijn dan 70 mg, ongeacht de voor de patiënt berekende dosis.
2. Laat de gekoelde injectieflacon Caspofungine Genfarma op kamertemperatuur komen.
3. Voeg aseptisch 10,5 ml water voor injecties toe.^a Deze gereconstitueerde oplossing kan maximaal 24 uur lang worden bewaard bij of onder 25°C.^b De concentratie caspofungine in de injectieflacon is uiteindelijk 5,2 mg/ml.
4. Trek de berekende oplaaddosis geneesmiddel uit de injectieflacon op (stap 1). Breng deze hoeveelheid (ml) ^c gereconstitueerde Caspofungine Genfarma aseptisch over in een IV-zak (of -fles) met 250 ml 0,9%, 0,45% of 0,225% natriumchloride oplossing voor infusie of Ringer-lactaat oplossing voor infusie. Ook kan de hoeveelheid (ml) ^c gereconstitueerde Caspofungine Genfarma worden toegevoegd aan een verminderde hoeveelheid 0,9%, 0,45% of 0,225% natriumchloride oplossing voor infusie of Ringer-lactaat oplossing voor infusie, 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 2-8°C binnen 48 uur.

Bereiding van de infusie van 50 mg/m² voor pediatrische patiënten > 3 maanden oud (met een injectieflacon 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:
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Dagelijkse onderhoudsdosis}$
De dagelijkse onderhoudsdosis mag niet hoger zijn dan 70 mg, ongeacht de voor de patiënt berekende dosis.
2. Laat de gekoelde injectieflacon Caspofungine Genfarma op kamertemperatuur komen.
3. Voeg aseptisch 10,5 ml water voor injecties toe.^a Deze gereconstitueerde oplossing kan maximaal 24 uur lang worden bewaard bij of onder 25°C.^b De concentratie caspofungine in de injectieflacon is uiteindelijk 5,2 mg/ml.
4. Trek de berekende dagelijkse onderhoudsdosis geneesmiddel uit de injectieflacon op (stap 1). Breng deze hoeveelheid (ml) ^c gereconstitueerde Caspofungine Genfarma aseptisch over in een IV-zak (of -fles) met 250 ml 0,9%, 0,45% of 0,225% natriumchloride oplossing voor infusie of Ringer-lactaat oplossing voor infusie. Ook kan de hoeveelheid (ml) ^c gereconstitueerde Caspofungine Genfarma worden toegevoegd aan een verminderde hoeveelheid 0,9%, 0,45% of 0,225% natriumchloride oplossing voor infusie of Ringer-lactaat oplossing voor infusie, 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 2-8°C binnen 48 uur.

Opmerkingen bij bereiding:

- a. De witte tot gebroken witte koek lost geheel op. Roer voorzichtig 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 bezinksel bevat.
- c. Caspofungine Genfarma levert de volledige dosis op het flaconetiket (50 mg) als er 10 ml uit de

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK BIJ PEDIATRISCHE PATIËNTEN (Caspofungine Genfarma 70 mg)

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

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 pediatrische patiënten > 3 maanden oud (met een injectieflacon van 70 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:
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Oplaaddosis}$
De maximale oplaaddosis op dag 1 mag niet hoger zijn dan 70 mg, ongeacht de voor de patiënt berekende dosis.
2. Laat de gekoelde injectieflacon Caspofungine Genfarma op kamertemperatuur komen.
3. Voeg aseptisch 10,5 ml water voor injecties toe.^a Deze gereconstitueerde oplossing kan maximaal 24 uur lang worden bewaard bij of onder 25°C.^b De concentratie caspofungine in de injectieflacon is uiteindelijk 7,2 mg/ml.
4. Trek de berekende oplaaddosis geneesmiddel uit de injectieflacon op (stap 1). Breng deze hoeveelheid (ml) ^c gereconstitueerde Caspofungine Genfarma aseptisch over in een IV-zak (of -fles) met 250 ml 0,9%, 0,45% of 0,225% natriumchloride oplossing voor infusie of Ringer-lactaat oplossing voor infusie. Ook kan de hoeveelheid (ml) ^c gereconstitueerde Caspofungine Genfarma worden toegevoegd aan een verminderde hoeveelheid 0,9%, 0,45% of 0,225% natriumchloride oplossing voor infusie of Ringer-lactaat oplossing voor infusie, 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 2-8°C binnen 48 uur.

Bereiding van de infusie van 50 mg/m² voor pediatrische patiënten > 3 maanden oud (met een injectieflacon van 70 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:
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{dagelijkse onderhoudsdosis}$
De dagelijkse onderhoudsdosis mag niet hoger zijn dan 70 mg, ongeacht de voor de patiënt berekende dosis.
2. Laat de gekoelde injectieflacon Caspofungine Genfarma op kamertemperatuur komen.
3. Voeg aseptisch 10,5 ml water voor injecties toe.^a Deze gereconstitueerde oplossing kan maximaal 24 uur lang worden bewaard bij of onder 25°C.^b De concentratie caspofungine in de injectieflacon is uiteindelijk 7,2 mg/ml.

4. Trek de berekende dagelijkse onderhoudsdosis geneesmiddel uit de injectieflacon op (stap 1). Breng deze hoeveelheid (ml) ^c gereconstitueerde Caspofungine Genfarma aseptisch over in een IV-zak (of -fles) met 250 ml 0,9%, 0,45% of 0,225% natriumchloride oplossing voor infusie of Ringer-lactaat oplossing voor infusie. Ook kan de hoeveelheid (ml) ^c gereconstitueerde Caspofungine Genfarma worden toegevoegd aan een verminderde hoeveelheid 0,9%, 0,45% of 0,225% natriumchloride oplossing voor infusie of Ringer-lactaat oplossing voor infusie, 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 2-8°C binnen 48 uur.

Opmerkingen bij bereiding:

- a. De witte tot gebroken witte koek lost geheel op. Roer voorzichtig 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 bezinksel bevat.
- c. Caspofungine Genfarma levert de volledige dosis op het flaconetiket (70 mg) als er 10 ml uit de

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

GENFARMA LABORATORIO S.L.
Avda. de la Constitución 198-199
Pol. Industrial Monte Boyal
45950 Casarrubios del Monte (Toledo)
Spanje

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

Caspofungine Genfarma 50 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor
infusie RVG 118791

Caspofungine Genfarma 70 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor
infusie RVG 118794

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 oktober 2016.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 18 januari 2017.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>, en de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: <http://www.cbg-meb.nl/>.