

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Caspofungin Actavis 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Caspofungin Actavis 70 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Caspofungin-Acetat entsprechend 50 mg Caspofungin.  
Jede Durchstechflasche enthält Caspofungin-Acetat entsprechend 70 mg Caspofungin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Vor der Rekonstitution ist das Pulver ein weißes bis fast weißes Pulver.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung von invasiver Candidiasis bei erwachsenen oder pädiatrischen Patienten.
- Behandlung von invasiver Aspergillose bei erwachsenen oder pädiatrischen Patienten, die auf Therapien mit Amphotericin B, Lipidformulierungen von Amphotericin B und/oder Itraconazol nicht ansprechen oder diese nicht vertragen.  
Ein Nichtansprechen ist definiert als ein Fortschreiten der Infektion, oder wenn nach vorangegangener, mindestens 7-tägiger antimykotischer Therapie in therapeutischen Dosierungen keine Besserung eintritt.
- Empirische Therapie bei Verdacht auf Infektionen durch Pilze (wie Candida oder Aspergillus) bei erwachsenen oder pädiatrischen Patienten mit Fieber und Neutropenie.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Caspofungin ist von einem Arzt einzuleiten, der Erfahrung in der Therapie invasiver Mykosen hat.

#### Dosierung

##### Erwachsene

Am ersten Tag ist eine Initialdosis von 70 mg zu verabreichen und danach eine tägliche Dosis von 50 mg. Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 80 kg wird nach der Initialdosis von 70 mg eine tägliche Dosis von 70 mg Caspofungin empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Es ist keine Dosisanpassung aufgrund von Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### Kinder und Jugendliche (12 Monate bis 17 Jahre)

Die Dosierung bei pädiatrischen Patienten (12 Monate bis 17 Jahre) richtet sich nach der Körperoberfläche des Patienten (siehe Anweisungen zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten, Mosteller<sup>1</sup> Formel). Für alle Indikationen ist die Therapie mit einer Initialdosis am ersten Tag von einmal 70 mg/m<sup>2</sup> (wobei die Dosis von 70 mg nicht überschritten werden darf) einzuleiten und danach mit 50 mg/m<sup>2</sup> täglich (wobei eine Dosis von 70 mg pro Tag nicht überschritten werden darf) fortzusetzen. Wenn die Tagesdosis von 50 mg/m<sup>2</sup> gut vertragen wird, aber nicht zu einem adäquaten

klinischen Ansprechen führt, kann die Tagesdosis auf 70 mg/m<sup>2</sup> erhöht werden (wobei die Dosis von 70 mg pro Tag nicht überschritten werden darf).

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Caspofungin bei Neugeborenen und Säuglingen unter 12 Monaten wurden in klinischen Studien nicht in angemessenem Umfang untersucht. Bei der Behandlung von Patienten dieser Altersgruppe ist Vorsicht geboten. Begrenzt verfügbare Daten deuten darauf hin, dass Caspofungin in einer Dosierung von 25 mg/m<sup>2</sup> pro Tag bei Neugeborenen und Säuglingen unter 3 Monaten und von 50 mg/m<sup>2</sup> pro Tag bei Säuglingen zwischen 3 und 11 Monaten in Betracht gezogen werden kann (siehe Abschnitt 5.2).

### **Dauer der Anwendung**

Die Dauer der empirischen Therapie richtet sich nach dem klinischen Ansprechen des Patienten. Die Therapie ist bis zu 72 Stunden nach Rückgang der Neutropenie (ANC  $\geq$  500) fortzusetzen. Patienten mit einer nachgewiesenen Pilzinfektion müssen mindestens 14 Tage behandelt werden, die Behandlung ist nach Rückgang der Neutropenie und Abklingen der klinischen Symptome mindestens 7 Tage fortzusetzen.

Die Behandlungsdauer der invasiven Candidiasis richtet sich nach dem klinischen und mikrobiologischen Ansprechen des Patienten auf die Behandlung. Nach Abklingen der Anzeichen und Symptome einer invasiven Candidiasis und nach negativem Kulturnachweis kann eine Umstellung auf eine orale Therapie in Erwägung gezogen werden. Generell muss die antimykotische Therapie mindestens 14 Tage nach dem letzten positiven Kulturnachweis fortgesetzt werden.

Die Dauer der Behandlung der invasiven Aspergillose wird je nach Einzelfall nach der Schwere der Grunderkrankung des Patienten, der Erholung von einer Immunsuppression sowie dem Ansprechen auf die Therapie bestimmt. Im Allgemeinen muss die Behandlung mindestens 7 Tage nach Abklingen der Symptome fortgesetzt werden.

Informationen zur Sicherheit einer Behandlungsdauer von über 4 Wochen sind begrenzt. Die vorhandenen Daten legen jedoch nahe, dass Caspofungin bei länger dauernden Therapien (bis zu 162 Tage bei Erwachsenen und bis zu 87 Tage bei Kindern und Jugendlichen) weiterhin gut vertragen wird.

### ***Besondere Patientengruppen:***

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (65 Jahre und älter) ist die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) um ca. 30 % vergrößert. Jedoch ist keine systematische Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten ab 65 Jahren liegen nur begrenzte Therapieerfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.2).

#### Nierenfunktionseinschränkung

Es ist keine Dosisanpassung aufgrund von eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### Leberfunktionseinschränkung

Bei erwachsenen Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score 5–6) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei erwachsenen Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score 7–9) wird basierend auf pharmakokinetischen Daten eine Dosis von täglich 35 mg Caspofungin empfohlen. Am ersten Therapietag wird eine Initialdosis von 70 mg Caspofungin empfohlen. Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei erwachsenen Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score über 9) sowie bei pädiatrischen Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion jeglichen Grades vor (siehe Abschnitt 4.4).

### ***Koadministration mit Induktoren von Stoffwechsellzymen:***

Begrenzte Daten lassen darauf schließen, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Caspofungin mit bestimmten Induktoren von Stoffwechsellzymen bei erwachsenen Patienten die Gabe einer

Tagesdosis von 70 mg Caspofungin im Anschluss an eine Initialdosis von 70 mg zu erwägen ist (siehe Abschnitt 4.5). Soll Caspofungin bei pädiatrischen Patienten (12 Monate bis 17 Jahre) gleichzeitig mit diesen Induktoren von Stoffwechsellenzymen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5), ist eine Caspofungin-Dosis von 70 mg/m<sup>2</sup> täglich (wobei eine Dosis von 70 mg pro Tag nicht überschritten werden darf) in Erwägung zu ziehen.

### **Art der Anwendung**

Nach Rekonstitution und Verdünnung wird die Lösung über ca. 1 Stunde langsam intravenös infundiert. Hinweise zur Rekonstitution siehe Abschnitt 6.6.

Es sind Durchstechflaschen mit 70 mg und 50 mg verfügbar.

Caspofungin ist als einmalige tägliche Infusion zu verabreichen.

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Während der Anwendung von Caspofungin wurde über Anaphylaxie berichtet. Falls diese auftritt, ist die Behandlung mit Caspofungin abzubrechen und eine geeignete Behandlung einzuleiten. Berichtet wurden möglicherweise histamininduzierte Nebenwirkungen wie Hautausschlag, Schwellungen im Gesicht, Angioödem, Pruritus, Wärmegefühl oder Bronchospasmus, die den Abbruch der Behandlung und/oder die Anwendung geeigneter Behandlungsmaßnahmen erfordern können.

Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass weniger verbreitete Hefen (nicht Candida) und Schimmelpilze (nicht Aspergillus) nicht durch Caspofungin erfasst werden. Die Wirksamkeit von Caspofungin gegen diese Pilzerreger wurde nicht untersucht.

Die gleichzeitige Anwendung von Caspofungin mit Ciclosporin wurde bei gesunden erwachsenen Probanden und erwachsenen Patienten untersucht. Bei einigen gesunden erwachsenen Probanden, die 2 Dosen von 3 mg/kg Ciclosporin gleichzeitig mit Caspofungin erhielten, wurden vorübergehend erhöhte Werte der Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) bis zum 3-fachen des oberen Normalwertes (ULN) beobachtet, die nach Absetzen der Therapie reversibel waren. In einer retrospektiven Studie wurden bei 40 Patienten, die nach der Markteinführung Caspofungin und Ciclosporin 1 bis 290 Tage lang (Median 17,5 Tage) erhielten, keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen auf die Leber beobachtet. Diese Daten legen nahe, dass Caspofungin bei Patienten, die Ciclosporin erhalten, eingesetzt werden kann, sofern der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Eine engmaschige Überwachung der Leberenzymwerte ist bei gleichzeitiger Anwendung von Caspofungin und Ciclosporin zu erwägen.

Bei erwachsenen Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter Leberfunktion vergrößert sich die AUC um 20 % bzw. 75 %. Für erwachsene Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Verringerung der Tagesdosis auf 35 mg empfohlen. Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei erwachsenen Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion oder bei pädiatrischen Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion jeglichen Grades vor. Zu erwarten ist jedoch eine stärkere Exposition als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion. Caspofungin muss daher bei diesen Patienten unter Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Abweichungen bei den Leberfunktionswerten wurden bei gesunden Probanden sowie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten unter Caspofungin beobachtet. Bei einigen erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit schwerwiegenden Grunderkrankungen, die mehrere Arzneimittel in Kombination mit

Caspofungin erhielten, wurden Fälle von klinisch signifikanten Leberfunktionsstörungen, Hepatitis sowie Leberversagen berichtet. Ein Kausalzusammenhang mit Caspofungin wurde nicht nachgewiesen. Patienten, die während der Therapie mit Caspofungin Abweichungen bei den Leberfunktionswerten entwickeln, sind auf Anzeichen einer Verschlechterung der Leberfunktion zu überwachen und bei Weiterführung der Therapie mit Caspofungin ist das Nutzen/Risiko Verhältnis erneut zu prüfen.

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz oder Saccharose-Isomaltase-Mangel sollten Caspofungin nicht erhalten (siehe Abschnitt 2).

Nach Marktzulassung wurden Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) unter Anwendung von Caspofungin berichtet. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit allergischen Hautreaktionen in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.8).

### **Doping**

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Doping-Kontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

*In-vitro*-Studien zeigen, dass Caspofungin kein Hemmer der Enzyme im Cytochrom-P450(CYP)-System ist. Caspofungin induzierte in klinischen Studien nicht den CYP3A4-Metabolismus anderer Substanzen. Caspofungin ist kein Substrat des Glykoproteins P und ist ein schwaches Substrat für Cytochrom-P450-Enzyme. In pharmakologischen und klinischen Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass Wechselwirkungen zwischen Caspofungin und anderen Arzneimitteln auftreten (siehe unten).

In zwei klinischen Studien mit gesunden erwachsenen Probanden vergrößerte Ciclosporin A (in einer Dosis von 4 mg/kg oder zwei Dosen von 3 mg/kg im zeitlichen Abstand von 12 Stunden) die AUC von Caspofungin um etwa 35 %. Diese Vergrößerung der AUC beruht vermutlich auf der reduzierten Aufnahme von Caspofungin durch die Leber. Caspofungin führte nicht zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Ciclosporin. Bei gleichzeitiger Anwendung von Caspofungin und Ciclosporin kam es zu vorübergehend erhöhten Leberwerten der ALT und AST bis zum 3-fachen des oberen Normalwertes (ULN), die nach Absetzen der Arzneimittel reversibel waren. In einer retrospektiven Studie wurden bei 40 Patienten, die nach der Markteinführung Caspofungin und Ciclosporin zwischen 1 und 290 Tagen (Median 17,5 Tage) erhielten, keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen auf die Leber beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine engmaschige Überwachung der Leberenzymwerte ist bei gleichzeitiger Anwendung von Caspofungin und Ciclosporin zu erwägen.

Caspofungin verringerte die minimale Plasmakonzentration von Tacrolimus bei gesunden erwachsenen Probanden um 26 %. Bei Patienten, die beide Therapien erhalten, sind regelmäßige Kontrollen der Blutkonzentration von Tacrolimus und entsprechende Dosisanpassungen von Tacrolimus unbedingt erforderlich.

Klinische Studien mit gesunden erwachsenen Probanden zeigen, dass die Pharmakokinetik von Caspofungin durch Itraconazol, Amphotericin B, Mycophenolat, Nelfinavir oder Tacrolimus nicht im klinisch relevanten Ausmaß verändert wird. Caspofungin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amphotericin B, Itraconazol, Rifampicin oder Mycophenolatmofetil. Obwohl nur begrenzt Daten zur Sicherheit vorliegen, scheinen keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich zu sein, wenn Amphotericin B, Itraconazol, Nelfinavir oder Mycophenolatmofetil gleichzeitig mit Caspofungin verabreicht werden.

Die Kombination mit Rifampicin führte am ersten Tag zu einer Vergrößerung der AUC von Caspofungin um 60 % und zu einem Anstieg der minimalen Plasmakonzentration von Caspofungin um 170 %, wenn die Behandlung mit beiden Arzneimitteln am gleichen Tag bei gesunden erwachsenen Probanden eingeleitet wurde. Die minimalen Plasmakonzentrationen von Caspofungin nahmen allmählich während wiederholter Anwendung ab. Nach zweiwöchiger Therapie hatte Rifampicin kaum noch eine Wirkung auf die AUC von Caspofungin, allerdings waren die minimalen

Plasmakonzentrationen von Caspofungin um 30 % niedriger als bei erwachsenen Probanden, die Caspofungin allein erhielten. Der Mechanismus der Wechselwirkung könnte auf eine anfängliche Hemmung und nachfolgende Induktion von Transportproteinen beruhen. Eine ähnliche Wirkung ist möglicherweise bei anderen Arzneimitteln, die Stoffwechsellzyeme induzieren, zu erwarten. Begrenzte Patientendaten aus Studien zur Pharmakokinetik deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Caspofungin mit den Induktoren von Stoffwechsellzyemen wie Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Dexamethason, Phenytoin oder Carbamazepin eine Verringerung der AUC von Caspofungin bewirken kann. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Induktoren von Stoffwechsellzyemen ist bei erwachsenen Patienten zu erwägen, die Tagesdosis auf 70 mg Caspofungin im Anschluss an die Initialdosis von 70 mg zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.2).

Alle oben beschriebenen Wechselwirkungsstudien mit Arzneimitteln bei Erwachsenen wurden mit einer Caspofungin-Dosis von 50 mg oder 70 mg pro Tag durchgeführt. Die Wechselwirkungen höherer Caspofungin-Dosen mit anderen Arzneimitteln wurden nicht formal untersucht.

Bei pädiatrischen Patienten legen die Ergebnisse von Regressionsanalysen pharmakokinetischer Daten nahe, dass die gleichzeitige Anwendung von Dexamethason mit Caspofungin zur klinisch relevanten Abnahme der minimalen Konzentrationen von Caspofungin führen kann. Dieses Ergebnis deutet möglicherweise darauf hin, dass es bei pädiatrischen Patienten zu ähnlichen Abnahmen unter Induktoren kommt wie bei Erwachsenen. Soll Caspofungin bei pädiatrischen Patienten (12 Monate bis 17 Jahre) gleichzeitig mit Induktoren der Arzneimittelclearance wie Rifampicin, Efavirenz, Nevirapin, Phenytoin, Dexamethason oder Carbamazepin angewendet werden, ist eine Caspofungin-Tagesdosis von 70 mg/m<sup>2</sup> (wobei die Dosis von 70 mg täglich nicht überschritten werden darf) in Erwägung zu ziehen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Caspofungin bei Schwangeren vor. Caspofungin darf daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Tierexperimentelle Studien zeigten toxische Auswirkungen auf die Embryonalentwicklung (siehe Abschnitt 5.3). In Tierstudien wurde gezeigt, dass Caspofungin die Plazentaschranke passiert.

##### Stillen

Es ist nicht bekannt, ob Caspofungin in die menschliche Muttermilch übergeht. Vorhandene Daten zur Pharmakodynamik und Toxikologie bei Tieren zeigten, dass Caspofungin in die Milch übertritt. Frauen, die mit Caspofungin behandelt werden, dürfen daher nicht stillen.

##### Fertilität

In einer tierexperimentellen Studie wurde bei männlichen und weiblichen Ratten keine Beeinträchtigung der Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Klinische Daten zur Beurteilung der Wirkung von Caspofungin auf die Fertilität sind nicht verfügbar.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Fähigkeit, Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen, durchgeführt.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie und möglicherweise histamininduzierte Nebenwirkungen) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit invasiver Aspergillose wurde auch über Lungenödem, akutes Lungenversagen (ARDS; Adult Respiratory Distress Syndrome) und Infiltrate im Röntgenbild berichtet.

### Erwachsene

In klinischen Studien wurden 1.865 erwachsene Personen mit Einzel- oder Mehrfachgaben von Caspofungin behandelt: 564 Patienten mit Fieber und Neutropenie (Studie zur empirischen Therapie), 382 Patienten mit invasiver Candidiasis, 228 Patienten mit invasiver Aspergillose, 297 Patienten mit lokalisierten Candida-Infektionen und 394 Personen in klinischen Phase-I-Studien. In der Studie zur empirischen Therapie hatten Krebspatienten eine Chemotherapie erhalten oder hatten sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (einschließlich 39 allogener Transplantationen) unterzogen. In den Studien, die Patienten mit nachgewiesener Candida-Infektion einschlossen, hatte die Mehrheit der Patienten mit invasiven Candida-Infektionen schwerwiegende Grunderkrankungen (z. B. eine hämatologische oder andere Krebserkrankung, Zustand nach kürzlich erfolgtem größeren operativen Eingriff, HIV-Infektion), die zahlreiche Begleitmedikationen erforderten. Die Patienten der nicht vergleichenden Aspergillose-Studie litten oft an schwerwiegenden, für Aspergillose prädisponierenden Grunderkrankungen (z. B. Knochenmark- oder Stammzelltransplantation, hämatologische Krebserkrankungen, solide Tumoren oder Organtransplantation), die zahlreiche Begleitmedikationen erforderten.

Als häufige lokale Nebenwirkung an der Einstichstelle trat Phlebitis bei allen Patientengruppen auf. Zu den weiteren lokalen Nebenwirkungen zählten Erythem, Schmerzen/Empfindlichkeit, Juckreiz, Sekretion und ein brennendes Gefühl.

Unerwünschte Ereignisse sowie Laborwertveränderungen waren bei allen mit Caspofungin behandelten Erwachsenen (insgesamt 1.780) in der Regel geringgradig und führten selten zum Therapieabbruch.

Folgende Nebenwirkungen wurden berichtet:

[Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )]

### ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems***

Häufig: erniedrigtes Hämoglobin, erniedrigter Hämatokrit, erniedrigte Leukozytenzahl

Gelegentlich: Anämie, Thrombozytopenie, Gerinnungsstörung, Leukopenie, erhöhte Eosinophilenzahl, erniedrigte Thrombozytenzahl, erhöhte Thrombozytenzahl, erniedrigte Lymphozytenzahl, erhöhte Leukozytenzahl, erniedrigte Neutrophilenzahl

### ***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen***

Häufig: Hypokaliämie

Gelegentlich: Überwässerung, Hypomagnesiämie, Anorexie, Elektrolytstörungen, Hyperglykämie, Hypokalzämie, metabolische Azidose

### ***Psychiatrische Erkrankungen***

Gelegentlich: Angst, Desorientiertheit, Schlaflosigkeit

### ***Erkrankungen des Nervensystems***

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Schwindelgefühl, Geschmacksstörung, Parästhesien, Schläfrigkeit, Tremor, Hypästhesie

### ***Augenerkrankungen***

Gelegentlich: okulärer Ikterus, Verschwommensehen, Augenlidödem, vermehrte Tränenproduktion

### ***Herzerkrankungen***

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie, Arrhythmie, Vorhofflimmern, kongestive Herzinsuffizienz

### ***Gefäßerkrankungen:***

Häufig: Phlebitis

Gelegentlich: Thrombophlebitis, Flush, Hitzewallung, Hypertonie, Hypotonie

### ***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums***

Häufig: Dyspnoe

Gelegentlich: verstopfte Nase, Schmerzen in Rachen und Kehlkopf, Tachypnoe, Bronchospasmus, Husten, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Hypoxie, Rasseln, keuchende Atmung

### ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts***

Häufig: Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen

Gelegentlich: Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, trockener Mund, Dyspepsie, Magenbeschwerden, Blähungen, Aszites, Obstipation, Dysphagie, Flatulenz

### ***Leber- und Gallenerkrankungen***

Häufig: erhöhte Leberwerte (ALT, AST, alkalische Phosphatase, konjugiertes Bilirubin und Gesamt-Bilirubin im Blut)

Gelegentlich: Cholestase, Hepatomegalie, Hyperbilirubinämie, Gelbsucht, abnormale Leberfunktion, Hepatotoxizität, Lebererkrankung, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase

### ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes***

Häufig: Exanthem, Pruritus, Erythem, Hyperhidrose

Gelegentlich: Erythema multiforme, makuläres Exanthem, makulo-papulöses Exanthem, juckendes Exanthem, Urtikaria, allergische Dermatitis, generalisierter Juckreiz, erythematöses Exanthem, generalisiertes Exanthem, morbiliformes Exanthem, Hautläsionen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Toxische epidermale Nekrolyse und Stevens-Johnson-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)

### ***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen***

Häufig: Arthralgie

Gelegentlich: Rückenschmerzen, Schmerzen in den Gliedmaßen, Knochenschmerzen, Muskelschwäche, Myalgie

### ***Erkrankungen der Nieren und Harnwege***

Gelegentlich: Nierenversagen, akutes Nierenversagen

### ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort***

Häufig: Fieber, Schüttelfrost, Juckreiz an der Infusionsstelle

Gelegentlich: Schmerzen, Schmerzen am liegenden Katheter, Fatigue, Frösteln, Hitzegefühl, Erythem an der Infusionsstelle, Verhärtung an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Schwellung an der Infusionsstelle, Phlebitis an der Injektionsstelle, peripheres Ödem, Schmerzhaftigkeit, Beschwerden im Brustkorb, Schmerzen im Brustkorb, Gesichtsoedem, Gefühl einer veränderten Körpertemperatur, Verhärtung, Paravasation an der Infusionsstelle, Reizung an der Infusionsstelle, Phlebitis an der Infusionsstelle, Exanthem an der Infusionsstelle, Urtikaria an der Infusionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Ödem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Unwohlsein, Ödem

### ***Untersuchungen***

Häufig: erniedrigtes Serum-Kalium, erniedrigtes Serum-Albumin

Gelegentlich: erhöhtes Serum-Kreatinin, Nachweis von Erythrozyten im Urin, vermindertes Gesamtprotein, Protein im Urin, verlängerte Prothrombinzeit, verkürzte Prothrombinzeit, vermindertes Serum-Natrium, erhöhtes Serum-Natrium, erniedrigtes Serum-Calcium, erhöhtes Serum-Calcium, vermindertes Serum-Chlorid, erhöhte Serum-Glucose, Hypomagnesiämie, erniedrigtes Serum-Phosphat, erhöhtes Serum-Phosphat, erhöhter Serum-Harnstoff, Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit, erniedrigtes Serum-Bicarbonat, erhöhtes Serum-Chlorid, erhöhtes Serum-Kalium, erhöhter Blutdruck, erniedrigte Serum-Harnsäure, Blut im Urin, anomale Atemgeräusche, erniedrigtes Kohlendioxid, erhöhte Konzentration immunsuppressiver Arzneimittel, erhöhte INR, Harnzylinder, positiver Nachweis von Leukozyten im Urin, erhöhter pH-Wert des Urins

Caspofungin wurde auch in einer Dosis von 150 mg pro Tag (für bis zu 51 Tage) bei 100 erwachsenen Patienten untersucht (siehe Abschnitt 5.1). In der Studie wurde Caspofungin in einer Dosis von 50 mg pro Tag (nach einer Initialdosis von 70 mg an Tag 1) mit einer Dosis von 150 mg pro Tag bei der

Behandlung der invasiven Candidiasis verglichen. In dieser Patientengruppe erschien die Sicherheit von Caspofungin in dieser höheren Dosierung generell der bei Patienten unter einer Tagesdosis von 50 mg Caspofungin vergleichbar. Der Anteil an Patienten mit einer schwerwiegenden Nebenwirkung oder einer Nebenwirkung, die zum Abbruch der Therapie mit Caspofungin führte, war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich.

#### Kinder und Jugendliche

Daten aus 5 abgeschlossenen klinischen Studien mit 171 pädiatrischen Patienten lassen darauf schließen, dass die Gesamtinzidenz klinischer Nebenwirkungen (26,3 %; 95%-KI –19,9, 33,6) bei Kindern und Jugendlichen nicht höher liegt als die bei Erwachsenen unter Caspofungin berichteten (43,1 %; 95%-KI –40,0, 46,2). Jedoch besitzen Kinder und Jugendliche vermutlich ein im Vergleich zu Erwachsenen unterschiedliches Nebenwirkungsprofil. Die häufigsten arzneimittelbezogenen berichteten klinischen Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen unter Caspofungin waren Fieber (11,7 %) Exanthem (4,7 %) und Kopfschmerzen (2,9 %).

Folgende Nebenwirkungen wurden berichtet:  
Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

#### ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems***

Häufig: erhöhte Eosinophilenzahl

#### ***Erkrankungen des Nervensystems***

Häufig: Kopfschmerzen

#### ***Herzerkrankungen***

Häufig: Tachykardie

#### ***Gefäßerkrankungen***

Häufig: Hitzewallung (Flush), Hypotonie

#### ***Leber- und Gallenerkrankungen***

Häufig: erhöhte Leberenzymwerte (AST, ALT)

#### ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes***

Häufig: Exanthem, Pruritus

#### ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort***

Sehr häufig: Fieber

Häufig: Schüttelfrost, Schmerzen an der Einstichstelle

#### ***Untersuchungen***

Häufig: vermindertes Serum-Kalium, Hypomagnesiämie, erhöhte Glucosewerte, erhöhtes und erniedrigtes Phosphat

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 Wien  
Österreich  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## 4.9 Überdosierung

Versehentliche Gaben von bis zu 400 mg Caspofungin an einem Tag wurden berichtet, ohne dass klinisch bedeutende Nebenwirkungen aufgetreten sind. Caspofungin ist nicht dialysierbar.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung, ATC-Code: J02AX04

#### **Wirkmechanismus**

Caspofunginacetat ist eine halbsynthetische Lipopeptid-Verbindung (Echinocandin), synthetisiert aus einem Fermentationsprodukt aus *Glarea lozoyensis*. Caspofunginacetat hemmt die Synthese von beta-(1,3)-D-Glukan, einem Hauptbestandteil der Zellwand vieler Fadenpilze und Hefen. Beta-(1,3)-D-Glukan ist in Säugetierzellen nicht vorhanden.

Eine fungizide Wirkung von Caspofungin wurde gegen *Candida*-Hefen nachgewiesen. *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zeigen, dass es zu Lyse und Absterben der Apikalenden und Verzweigungspunkte der Hyphen, wo Zellwachstum und -teilung stattfinden, führt, wenn *Aspergillus* Caspofungin ausgesetzt wird.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Caspofungin besitzt *In-vitro*-Aktivität gegen *Aspergillus*-Spezies (*Aspergillus fumigatus* [n = 75], *Aspergillus flavus* [n = 111], *Aspergillus niger* [n = 31], *Aspergillus nidulans* [n = 8], *Aspergillus terreus* [n = 52] und *Aspergillus candidus* [n = 3]). Caspofungin besitzt ebenfalls *In-vitro*-Aktivität gegen *Candida*-Spezies (*Candida albicans* [n = 1.032], *Candida dubliniensis* [n = 100], *Candida glabrata* [n = 151], *Candida guilliermondii* [n = 67], *Candida kefyr* [n = 62], *Candida krusei* [n = 147], *Candida lipolytica* [n = 20], *Candida lusitanae* [n = 80], *Candida parapsilosis* [n = 215], *Candida rugosa* [n = 1] und *Candida tropicalis* [n = 258]), einschließlich der Isolate mit transportbedingter multipler Resistenz und jener mit erworbener oder intrinsischer Resistenz gegen Fluconazol, Amphotericin B und 5-Flucytosin. Die Empfindlichkeitstests wurden in Anlehnung an die vom Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, vormals National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS]) herausgegebenen Methoden M38-A2 (für *Aspergillus*-Spezies) und M27-A3 (für *Candida*-Spezies) durchgeführt. Von EUCAST wurden standardisierte Methoden für Empfindlichkeitstests bei Hefen etabliert. EUCAST-Grenzwerte (Breakpoints) wurden für Caspofungin aufgrund signifikanter laborübergreifender Abweichungen zur Bestimmung der MHK bislang nicht festgelegt. Anstelle von Grenzwerten sollten *Candida*-Isolate, die sowohl empfindlich gegen Anidulafungin als auch gegen Micafungin sind, als empfindlich gegenüber Caspofungin angesehen werden. Ebenso können *C. parapsilosis*-Isolate, die mäßig empfindlich gegen Anidulafungin und Micafungin sind, als mäßig empfindlich gegen Caspofungin betrachtet werden.

#### Resistenzmechanismus

Während der Therapie wurden bei einer kleinen Anzahl von Patienten *Candida*-Isolate mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Caspofungin identifiziert [MHK-Werte für Caspofungin > 2 mg/l (4- bis 30-fache Erhöhung des MHK-Werts) wurden unter Anwendung standardisierter, CLSI-anerkannter MHK-Testmethoden berichtet]. Als Resistenzmechanismus wurden FKS1-und/oder FKS2- (für *C. glabrata*) Genmutationen identifiziert. Diese Fälle wurden mit einer schlechten klinischen Prognose in Verbindung gebracht. Eine Resistenzentwicklung *in vitro* von *Aspergillus* spp. gegen Caspofungin wurde festgestellt. Bei der begrenzten klinischen Erfahrung bei Patienten mit invasiver Aspergillose wurde eine Resistenz gegenüber Caspofungin beobachtet. Der Resistenzmechanismus ist jedoch nicht klar. Die Inzidenz einer Resistenz gegenüber Caspofungin bei verschiedenen klinischen Isolaten von *Aspergillus* ist selten. Eine Caspofungin-Resistenz wurde für *Candida* beobachtet, allerdings kann die Inzidenz je nach Spezies oder Region abweichen.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

*Invasive Candidiasis bei erwachsenen Patienten:* 239 Patienten wurden in eine initiale Studie zum Vergleich von Caspofungin und Amphotericin B bei der Behandlung der invasiven Candidiasis eingeschlossen. 24 Patienten litten an Neutropenie. Die häufigsten Diagnosen waren Infektionen des Blutkreislaufs (Candidämie) (77 %; n = 186) und Candida-Peritonitis (8 %; n = 19); Patienten mit Candida-Endokarditis, -Osteomyelitis oder -Meningitis waren von dieser Studie ausgeschlossen. Caspofungin wurde den Patienten nach einer Initialdosis von 70 mg als tägliche Dosen von 50 mg verabreicht, während Amphotericin B in Dosierungen von 0,6–0,7 mg/kg/Tag bei nicht neutropenischen Patienten bzw. von 0,7–1,0 mg/kg/Tag bei neutropenischen Patienten angewendet wurde. Die mittlere Dauer der intravenösen Therapie betrug 11,9 Tage im Bereich von 1 Tag bis zu 28 Tagen. Für einen Therapieerfolg waren sowohl ein Abklingen der klinischen Symptome als auch die mikrobiologische Eradikation der Candida-Infektion erforderlich. In die primäre Wirksamkeitsanalyse (MITT-Analyse) des Ansprechens bei Beendigung der intravenösen Therapie mit der Studienmedikation wurden 224 Patienten einbezogen. Die Ansprechraten bei der Behandlung der invasiven Candidiasis waren für Caspofungin (73 % [80/109]) und Amphotericin B (62 % [71/115]) vergleichbar [Unterschied 12,7 % (95,6 %-Konfidenzintervall KI –0,7; 26,0)]. Bei den Patienten mit Candidämie waren die Ansprechraten in der primären Wirksamkeitsanalyse (MITT-Analyse) bei Beendigung der intravenösen Therapie mit der Studienmedikation unter Caspofungin (72 % [66/92]) und unter Amphotericin B (63 % [59/94]) vergleichbar [Unterschied 10,0 % (95,0 %-KI –4,5; 24,5)]. Die Datenlage zur Behandlung von Patienten mit Infektionen außerhalb des Blutkreislaufs war begrenzter. Die Ansprechraten bei neutropenischen Patienten betrugen 7/14 (50 %) in der Caspofungin-Gruppe und 4/10 (40 %) in der Amphotericin-B-Gruppe. Diese begrenzten Daten werden durch die Ergebnisse der empirischen Therapiestudie unterstützt.

In einer zweiten Studie erhielten Patienten mit invasiver Candidiasis Tagesdosen von 50 mg Caspofungin/Tag (nach einer Initialdosis von 70 mg an Tag 1) oder von 150 mg Caspofungin/Tag (siehe Abschnitt 4.8). In dieser Studie wurde die Caspofungin-Dosis über einen Zeitraum von 2 Stunden infundiert (anstatt der üblichen Verabreichungsdauer von 1 Stunde). Patienten mit Verdacht auf Candida-Endokarditis, -Meningitis oder -Osteomyelitis wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Da es sich um eine Studie zur Primärtherapie handelte, wurden Patienten, die nicht auf vorangegangene antimykotische Therapien angesprochen hatten, ebenfalls ausgeschlossen. Begrenzt war auch die Anzahl der in die Studie aufgenommenen Patienten mit Neutropenie (8,0 %). Die Wirksamkeit war ein sekundärer Endpunkt in dieser Studie. Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten und eine oder mehrere Dosen der Studientherapie Caspofungin erhielten, wurden in die Wirksamkeitsanalyse einbezogen. Die positiven Gesamtansprechraten am Ende der Caspofungin-Therapie waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar: 72 % (73/102) in der Gruppe unter 50 mg Caspofungin und 78 % (74/95) in der Gruppe unter 150 mg Caspofungin (Unterschied von 6,3 % [95 % KI –5,9; 18,4]).

*Invasive Aspergillose bei erwachsenen Patienten:* 69 erwachsene Patienten zwischen 18 und 80 Jahren mit invasiver Aspergillose wurden in eine offene, nicht vergleichende Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Caspofungin aufgenommen. Die aufgenommenen Patienten sprachen entweder auf andere antimykotische Standardbehandlungen nicht an (Fortschreiten der Krankheit oder keine Verbesserung unter anderen antimykotischen Therapien über mindestens 7 Tage) (84 % der eingeschlossenen Patienten) oder vertrugen diese nicht (16 % der eingeschlossenen Patienten). Die meisten der Patienten litten an Grunderkrankungen (hämatologische Malignome [n = 24], allogene Knochenmarktransplantation oder Stammzellentransplantation [n = 18], Organtransplantation [n = 8], solider Tumor [n = 3] oder andere Erkrankungen [n = 10]). Strenge Definitionen, die den Kriterien der Mycoses Study Group folgten, wurden der Diagnose der invasiven Aspergillose und dem Ansprechen auf die Therapie zugrunde gelegt (ein Therapieerfolg erforderte eine klinisch signifikante Verbesserung im Röntgenbefund sowie der Anzeichen und Symptome). Die mittlere Therapiedauer betrug 33,7 Tage im Bereich zwischen 1 Tag bis zu 162 Tagen. Ein unabhängiges Expertengremium stellte bei 41 % (26/63) der Patienten, die mindestens eine Dosis Caspofungin erhielten, einen Therapieerfolg fest. Bei jenen Patienten, die länger als 7 Tage mit Caspofungin behandelt wurden, wurde bei 50 % (26/52) ein Therapieerfolg verzeichnet. Die positiven Ansprechraten betrugen bei Patienten, die auf vorangegangene Therapien nicht ansprachen oder die diese nicht vertrugen 36 % (19/53) bzw. 70 % (7/10). Obwohl 5 der als refraktär in die Studie aufgenommenen Patienten zuvor niedrigere Dosen

erhalten hatten als sie sonst bei invasiver Aspergillose verabreicht werden, war deren Therapieerfolgsrate unter Caspofungin vergleichbar mit denen bei den restlichen refraktären Patienten (2/5 vs. 17/48). Bei Patienten mit Lungenmanifestation lag die Ansprechrate bei 47 % (21/45) und bei Patienten mit extrapulmonaler Manifestation bei 28 % (5/18). Unter den Patienten mit extrapulmonaler Erkrankung war die Therapie bei 2 von 8 Patienten mit gesicherter, wahrscheinlicher oder möglicher ZNS-Beteiligung erfolgreich.

*Empirische Therapie bei erwachsenen Patienten mit Fieber und Neutropenie:* In eine klinische Studie wurden insgesamt 1.111 Patienten mit anhaltendem Fieber und mit Neutropenie eingeschlossen und entweder mit 50 mg Caspofungin/Tag im Anschluss an eine Initialdosis von 70 mg Caspofungin oder mit liposomalem Amphotericin B 3,0 mg/kg/Tag behandelt. Zur Teilnahme an dieser Studie berechnigte Patienten hatten eine Chemotherapie aufgrund bösartiger Tumoren erhalten oder sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen und wiesen eine Neutropenie (< 500 Zellen/mm<sup>3</sup> seit 96 Stunden) und Fieber (> 38,0 °C) auf, das nicht auf eine parenterale antibakterielle Therapie von mindestens 96 Stunden ansprach. Die Patienten wurden für bis zu 72 Stunden nach Rückgang der Neutropenie behandelt, die maximale Behandlungsdauer betrug 28 Tage. Patienten mit dokumentierter Pilzinfektion konnten jedoch länger behandelt werden. Wenn das Arzneimittel zwar gut vertragen wurde, aber das Fieber eines Patienten bestehen blieb und sich der klinische Zustand nach 5 Tagen Therapie verschlechterte, konnte die Studienmedikation auf 70 mg Caspofungin/Tag (13,3 % der behandelten Patienten) oder 5,0 mg/kg/Tag liposomales Amphotericin B (14,3 % der behandelten Patienten) erhöht werden. 1.095 Patienten wurden in die primäre „Modified Intention-To-Treat (MITT)“ Wirksamkeitsanalyse hinsichtlich des insgesamt positiven Ansprechens einbezogen: Caspofungin (33,9 %) war ebenso wirksam wie liposomales Amphotericin B (33,7 %) [0,2 % Differenz (95,2 %-KI -5,6; 6,0)]. Ein insgesamt positives Ansprechen erforderte das Erfüllen aller folgenden 5 Kriterien: (1) die erfolgreiche Behandlung jeglicher bei Einschluss in die Studie vorliegender Pilzinfektion (Baseline-Infektion) (Caspofungin 51,9 % [14/27], liposomales Amphotericin B 25,9 % [7/27]), (2) keine Durchbruch-Pilzinfektionen während der Verabreichung der Studienmedikation oder innerhalb von 7 Tagen nach Abschluss der Behandlung (Caspofungin 94,8 % [527/556], liposomales Amphotericin B 95,5 % [515/539]), (3) ein Überleben 7 Tage nach Abschluss der Studientherapie (Caspofungin 92,6 % [515/556], liposomales Amphotericin B 89,2 % [481/539]), (4) kein Abbruch der Studienmedikation infolge arzneimittelinduzierter Toxizität oder fehlender Wirksamkeit (Caspofungin 89,7 % [499/556], liposomales Amphotericin B 85,5 % [461/539]), (5) Entfieberung während der Dauer der Neutropenie (Caspofungin 41,2 % [229/556], liposomales Amphotericin B 41,4 % [223/539]). Die Ansprechraten auf Caspofungin und liposomales Amphotericin B bei durch *Aspergillus* spp. verursachten Baseline-Infektionen betrugen 41,7 % (5/12) bzw. 8,3 % (1/12), und bei den durch *Candida* spp. verursachten 66,7 % (8/12) bzw. 41,7 % (5/12). Bei den Patienten in der Caspofungin-Gruppe traten Durchbruchinfektionen mit folgenden seltenen Hefen oder Schimmelpilzen auf: *Trichosporon* spp. (1), *Fusarium* spp. (1), *Mucor* spp. (1) und *Rhizopus* spp. (1).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Caspofungin wurden bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren in zwei prospektiven, multizentrischen klinischen Studien untersucht. Studiendesign, Diagnosekriterien und Kriterien zur Bewertung der Wirksamkeit waren mit denjenigen bei entsprechenden Studien mit erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1) vergleichbar.

Die erste Studie, in die 82 Patienten zwischen 2 und 17 Jahren eingeschlossen wurden, war eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Caspofungin (50 mg/m<sup>2</sup> intravenös einmal täglich nach einer Initialdosis von 70 mg/m<sup>2</sup> am ersten Tag [nicht über 70 mg pro Tag]) und liposomalem Amphotericin B (3 mg/kg intravenös einmal täglich) in einer 2:1-Behandlungsverteilung (56 unter Caspofungin, 26 unter liposomalem Amphotericin B) als empirische Therapie bei pädiatrischen Patienten mit anhaltendem Fieber und Neutropenie. Die risikoadjustierten Gesamterfolgsraten der Ergebnisse der MITT-Wirksamkeitsanalyse waren wie folgt: 46,6 % (26/56) unter Caspofungin und 32,2 % (8/25) unter liposomalem Amphotericin B.

Die zweite Studie war eine prospektive, offene, nicht vergleichende Studie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von Caspofungin bei pädiatrischen Patienten (6 Monate bis 17 Jahre)

mit invasiver Candidiasis, ösophagealer Candidiasis und invasiver Aspergillose (als Salvage-Therapie). 49 Patienten wurden eingeschlossen und mit Caspofungin 50 mg/m<sup>2</sup> intravenös einmal täglich im Anschluss an eine Initialdosis von 70 mg/m<sup>2</sup> am ersten Tag (nicht über 70 mg pro Tag) behandelt, von denen 48 in die MITT-Wirksamkeitsanalyse einbezogen wurden. Davon hatten 37 Patienten eine invasive Candidiasis, 10 Patienten eine invasive Aspergillose und ein Patient hatte eine ösophageale Candidiasis. Die positiven Ansprechraten am Ende der Caspofungin-Therapie lagen in der MITT-Wirksamkeitsanalyse je Indikation bei folgenden Werten: 81 % (30/37) bei invasiver Candidiasis, 50 % (5/10) bei invasiver Aspergillose und 100 % (1/1) bei ösophagealer Candidiasis.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Verteilung

Caspofungin wird weitgehend an Albumin gebunden. Der Anteil von ungebundenem Caspofungin im Plasma reicht von 3,5 % bei gesunden Probanden bis zu 7,6 % bei Patienten mit invasiver Candidiasis. Die Verteilung spielt die herausragende Rolle in der Plasmapharmakokinetik von Caspofungin und ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sowohl der Alpha- als auch der Beta-Phase. Die Verteilung in die Gewebe erreichte ihren Höchststand nach 1,5–2 Tagen, wobei 92 % der Dosis in die Gewebe verteilt waren. Wahrscheinlich kehrt nur ein Bruchteil des ins Gewebe aufgenommenen Caspofungin unverändert in das Plasma zurück. Daher läuft die Elimination ab, ohne dass es zu einem Verteilungsgleichgewicht kommt. Zurzeit ist es nicht möglich, eine realistische Schätzung des Verteilungsvolumens von Caspofungin vorzunehmen.

### Biotransformation

Caspofungin wird spontan zu einer ringoffenen Verbindung abgebaut. Die weitere Verstoffwechslung umfasst Peptid-Hydrolyse und N-Acetylierung. Zwei Zwischenprodukte, die während des Abbaus von Caspofungin zu dieser offenen Ringverbindung entstehen, bilden kovalente Addukte an Plasmaproteine. Dabei entstehen zu einem geringen Grad irreversible Bindungen an Plasmaproteine.

*In-vitro*-Studien zeigen, dass Caspofunginacetat keines der Enzyme 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 oder 3A4 im Cytochrom-P450-System hemmt. Caspofungin bewirkte in klinischen Studien weder eine Induktion noch eine Inhibition des CYP3A4-Metabolismus anderer Arzneimittel. Caspofungin ist kein Substrat des Glykoproteins P und ist ein schwaches Substrat der Cytochrom-P450-Enzyme.

### Elimination

Die Elimination von Caspofungin aus dem Plasma verläuft langsam mit einer Clearance von 10–12 ml/min. Die Plasmakonzentrationen von Caspofungin nehmen mehrphasig nach einstündigen intravenösen Einzelinfusionen ab. Direkt nach der Infusion tritt eine kurze Alpha-Phase auf, auf die eine Beta-Phase mit einer Halbwertszeit von 9–11 Stunden folgt. Zusätzlich wird noch eine Gamma-Phase mit einer Halbwertszeit von 45 Stunden durchlaufen. Die Verteilung als vorherrschender Mechanismus beeinflusst die Plasma-Clearance mehr als Ausscheidung oder Biotransformation.

Von einer radioaktiv markierten Dosis wurden in 27 Tagen ca. 75 % wieder gefunden, davon 41 % im Urin und 34 % in den Fäzes. Während der ersten 30 Stunden nach Verabreichung von Caspofungin sind Ausscheidung und Biotransformation sehr gering. Die Ausscheidung verläuft langsam und die terminale Halbwertszeit der Radioaktivität betrug 12–15 Tage. Eine geringe Menge Caspofungin wird unverändert im Urin ausgeschieden (etwa 1,4 % einer Dosis).

Caspofungin zeigt eine mäßige, nicht lineare Pharmakokinetik, wobei eine zunehmende Akkumulation mit Ansteigen der Dosis erfolgt und die Zeit, die nach Verabreichung von mehrmaligen Dosen benötigt wird, um den Steady State zu erreichen, dosisabhängig ist.

### Besondere Patientengruppen:

Die Caspofungin-Exposition war bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder leicht eingeschränkter Leberfunktion, Frauen sowie älteren Patienten höher. Im Allgemeinen

handelte es sich nur um einen mäßigen Anstieg der Konzentration, der nicht ausreicht, um eine Dosisanpassung zu rechtfertigen. Für erwachsene Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz oder bei Patienten mit höherem Körpergewicht kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe unten).

#### Gewicht

Während der Analyse der Daten von erwachsenen Candidiasis-Patienten zur Pharmakokinetik wurde festgestellt, dass das Körpergewicht die Pharmakokinetik von Caspofungin beeinflusst. Die Plasmakonzentrationen nehmen mit zunehmendem Gewicht ab. Die durchschnittliche Exposition eines erwachsenen Patienten mit 80 kg ist wahrscheinlich etwa 23 % niedriger als die eines erwachsenen Patienten mit 60 kg (siehe Abschnitt 4.2).

#### Leberinsuffizienz

Bei erwachsenen Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter Leberfunktion vergrößert sich die AUC um 20 % bzw. 75 %. Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei erwachsenen Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion oder bei pädiatrischen Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion jeglichen Grades vor. In einer Studie mit wiederholten Gaben konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion der Tagesdosis auf 35 mg bei erwachsenen Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion zu einer ähnlichen AUC führt, wie sie bei erwachsenen Patienten mit normaler Leberfunktion, die die Standarddosis erhalten, erreicht wird (siehe Abschnitt 4.2).

#### Niereninsuffizienz

In einer klinischen Studie mit Einzeldosen von 70 mg war die Pharmakokinetik von Caspofungin bei erwachsenen Probanden mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) und Kontrollpersonen vergleichbar. Mäßig eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 31–49 ml/min), fortgeschrittene Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 5–30 ml/min) und Niereninsuffizienz im Endstadium (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min und Dialyse) erhöhten die Plasmakonzentrationen von Caspofungin mäßig nach Anwendung einer Einzeldosis (im Bereich von 30 bis 49 % bezogen auf die AUC). Bei erwachsenen Patienten mit invasiver Candidiasis, ösophagealer Candidiasis oder invasiver Aspergillose, die mehrmals Tagesdosen von 50 mg Caspofungin erhielten, wurde jedoch keine signifikante Auswirkung einer leichten bis fortgeschrittenen Einschränkung der Nierenfunktion auf die Plasmakonzentrationen von Caspofungin festgestellt. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist daher keine Dosisanpassung erforderlich. Caspofungin ist nicht dialysierbar, so dass nach einer Hämodialyse keine zusätzliche Gabe erforderlich ist.

#### Geschlecht

Die Plasma-Konzentrationen von Caspofungin waren bei Frauen im Durchschnitt 17–38 % höher als bei Männern.

#### Ältere Patienten

Bei älteren Männern wurde eine geringe Vergrößerung der AUC (28 %) und der  $K_{24h}$  (32 %) im Vergleich zu jüngeren Männern beobachtet. Bei empirisch behandelten Patienten oder Patienten mit invasiver Candidiasis wurde ein ähnlicher, geringer Einfluss des Alters bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten beobachtet.

#### Ethnische Zugehörigkeit

Patientendaten zur Pharmakokinetik zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Caspofungin bei Patienten verschiedener ethnischer Zugehörigkeit (Kaukasier, Afroamerikaner, Hispanier, Mestizen).

#### Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen (12–17 Jahre), die mit 50 mg/m<sup>2</sup> pro Tag (höchstens 70 mg pro Tag) Caspofungin behandelt wurden, war die AUC<sub>0-24h</sub> von Caspofungin im Plasma in der Regel mit der bei Erwachsenen, die 50 mg pro Tag erhielten, vergleichbar. Alle Jugendlichen erhielten Dosen > 50 mg pro Tag, wobei 6 von 8 die Maximaldosis von 70 mg/Tag erhielten. Die Plasmakonzentrationen von Caspofungin bei diesen Jugendlichen waren im Vergleich zu Erwachsenen unter 70 mg/Tag, der meist

bei Jugendlichen verwendeten Dosis, verringert.

Bei Kindern (2 bis 11 Jahre), die 50 mg/m<sup>2</sup> pro Tag (höchstens 70 mg pro Tag) Caspofungin erhielten, war die AUC<sub>0-24h</sub> von Caspofungin im Plasma nach Mehrfachgaben in der Regel mit der bei Erwachsenen unter 50 mg pro Tag vergleichbar.

Bei jüngeren Kindern und Kleinkindern (12 bis 23 Monate), die 50 mg/m<sup>2</sup> pro Tag (höchstens 70 mg pro Tag) Caspofungin erhielten, war die AUC<sub>0-24h</sub> von Caspofungin im Plasma nach Mehrfachgaben mit der bei Erwachsenen, die 50 mg pro Tag erhielten, und bei älteren Kindern (2 bis 11 Jahre), die 50 mg/m<sup>2</sup> pro Tag erhielten, vergleichbar.

Insgesamt sind die Daten zu Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit für Patienten im Alter zwischen 3 und 10 Monaten begrenzt. Pharmakokinetische Daten eines 10 Monate alten Kindes, das 50 mg/m<sup>2</sup> pro Tag erhielt, weisen auf eine AUC<sub>0-24h</sub> im gleichen Bereich wie bei älteren Kindern unter 50 mg/m<sup>2</sup> pro Tag und von Erwachsenen unter 50 mg pro Tag hin, wohingegen die AUC<sub>0-24h</sub> eines 6 Monate alten Kindes, das mit 50 mg/m<sup>2</sup> täglich behandelt wurde, etwas höher lag.

Bei Neugeborenen und Säuglingen (< 3 Monate) unter Caspofungin von 25 mg/m<sup>2</sup> pro Tag (entsprechend einer mittleren Tagesdosis von 2,1 mg/kg) waren die maximale Konzentration von Caspofungin (K<sub>1h</sub>) und die minimale Konzentration von Caspofungin (K<sub>24h</sub>) nach Mehrfachgaben vergleichbar mit denen bei Erwachsenen unter 50 mg Caspofungin pro Tag. Am ersten Tag war bei diesen Neugeborenen und Säuglingen im Vergleich zu Erwachsenen die K<sub>1h</sub> vergleichbar und K<sub>24h</sub> leicht erhöht (36 %). Jedoch wurde bei beiden Werten K<sub>1h</sub> (an Tag 4 geometrisches Mittel 11,73 µg/ml, Bereich von 2,63 bis 22,05 µg/ml) und K<sub>24h</sub> (an Tag 4 geometrisches Mittel 3,55 µg/ml, Bereich von 0,13 bis 7,17 µg/ml) eine Variabilität beobachtet. In dieser Studie wurden wegen der geringen Plasmaprobenanzahl keine Messungen der AUC<sub>0-24h</sub> vorgenommen. Es ist zu beachten, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Caspofungin nicht adäquat in prospektiven klinischen Studien mit Neugeborenen und Säuglingen unter 3 Monaten untersucht wurden.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Toxizitätsstudien an Ratten und Affen mit wiederholt intravenös verabreichten Dosen bis zu 7–8 mg/kg führten zu Reaktionen an der Applikationsstelle bei Ratten und Affen, zu Anzeichen einer Histaminfreisetzung bei Ratten und nachweislichen Nebenwirkungen im Bereich der Leber bei Affen. Studien zu toxischen Auswirkungen auf die Embryonalentwicklung an Ratten zeigten, dass Caspofungin in Dosierungen von 5 mg/kg zu einer Gewichtsabnahme bei den Feten, vermehrt zu unvollständiger Ossifikation an Wirbelsäule, Brustbein und Schädel führte, die bei trächtigen Ratten mit Nebenwirkungen beim Muttertier wie z. B. Anzeichen einer Histaminfreisetzung verbunden waren. Außerdem wurde ein vermehrtes Auftreten von Halsrippen beobachtet. Caspofungin war sowohl in Untersuchungen *in vitro* im Hinblick auf potenzielle genotoxische Wirkungen als auch in dem *in vivo* durchgeführten Chromosomentest an Knochenmarkszellen von Mäusen negativ. Es wurden keine tierexperimentellen Langzeitstudien zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials von Caspofungin durchgeführt. In Studien an männlichen und weiblichen Ratten zeigte Caspofungin bis zu 5 mg/kg/Tag keine Auswirkungen auf die Fertilität.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Sucrose  
Mannitol  
Bernsteinsäure  
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Dieses Arzneimittel darf nicht mit glucosehaltigen Lösungsmitteln gemischt werden, da Caspofungin Actavis in Verdünnungsmitteln, die Glucose enthalten, nicht stabil ist. Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

Rekonstituiertes Konzentrat: Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 25°C nachgewiesen.

Verdünnte Infusionslösung: Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 25°C und für 48 Stunden bei 2 bis 8 °C nachgewiesen, wenn die Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9%iger), 4,5 mg/ml (0,45%iger) oder 2,25 mg/ml (0,225%iger) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder mit Ringer-Lactat-Lösung erfolgt ist.

Die Gesamtaufbewahrungsdauer von Herstellung bis Verwendung der gebrauchsfertigen Lösung darf 24 Stunden bei 25 °C bzw. 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verwenden. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und dürfen normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, Auflösung und Verdünnung finden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Ungeöffnete Durchstechflaschen: im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

10 ml Typ I Glas Durchstechflasche mit Gummistopfen aus Bromobutyl und roter Aluminiumkappe mit transparentem Schnappdeckelverschluss. Erhältlich in Packungen mit 1 Durchstechflasche.

10 ml Typ I Glas Durchstechflasche mit Gummistopfen aus Bromobutyl und roter Aluminiumkappe mit transparentem Schnappdeckelverschluss.

Erhältlich in Packungen mit 1 Durchstechflasche.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

#### Rekonstitution von Caspofungin Actavis

KEINE GLUCOSEHALTIGEN VERDÜNNUNGSMITTEL VERWENDEN, da Caspofungin Actavis in Verdünnungsmitteln, die Glucose enthalten, nicht stabil ist. CASPOFUNGIN ACTAVIS NICHT MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN MISCHEN ODER INFUNDIEREN, da keine Informationen über die Kompatibilität von Caspofungin Actavis mit anderen intravenösen Substanzen, Zusätzen oder Arzneimitteln verfügbar sind. Die Infusionslösung ist auf das Vorhandensein von Partikeln oder Verfärbungen visuell zu überprüfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

### **HINWEISE ZUR ANWENDUNG BEI ERWACHSENEN**

### Schritt 1 - Rekonstitution herkömmlicher Durchstechflaschen

Um das Pulver zu rekonstituieren, zunächst die Durchstechflasche auf Raumtemperatur bringen. Unter aseptischen Bedingungen dann 10,5 ml Wasser für Injektionszwecke hinzufügen. Die Konzentration der rekonstituierten Lösung je Durchstechflasche beträgt 5,2 mg/ml.

Um das Pulver zu rekonstituieren, zunächst die Durchstechflasche auf Raumtemperatur bringen. Unter aseptischen Bedingungen dann 10,5 ml Wasser für Injektionszwecke hinzufügen. Die Konzentration der rekonstituierten Lösung je Durchstechflasche beträgt 7,2 mg/ml.

Das weiße bis fast weiße, kompakte lyophilisierte Pulver löst sich vollständig auf. So lange vorsichtig mischen, bis eine klare Lösung entsteht. Rekonstituierte Lösungen sind visuell auf Partikel und Verfärbungen zu prüfen.

### Schritt 2 - Zugabe des rekonstituierten Caspofungin Actavis zur Infusionslösung für den Patienten

Verdünnungsmittel zur Herstellung der finalen Lösung zur Infusion sind: Natriumchlorid-Injektionslösung oder Ringer-Lactat-Lösung. Die Infusionslösung wird unter aseptischen Bedingungen durch Zugabe einer geeigneten Menge des rekonstituierten Konzentrats (entsprechend der nachfolgenden Tabelle) in einen Infusionsbeutel oder eine Infusionsflasche mit 250 ml Inhalt zubereitet. Wenn klinisch angezeigt, können geringere Infusionsvolumina von 100 ml für tägliche Gaben von 50 mg oder 35 mg verwendet werden.

Lösung nicht verwenden, wenn diese eine Trübung oder einen Niederschlag aufweist.

#### ZUBEREITUNG DER INFUSIONSLÖSUNG FÜR ERWACHSENE

<b>DOSIS*</b>	<b>Volumen des rekonstituierten Caspofungin Actavis zur Überführung in Infusionsbeutel oder Infusionsflasche</b>	<b>Standardzubereitung</b> (rekonstituiertes Caspofungin Actavis zugefügt zu 250 ml) Endkonzentration	<b>Verringertes Infusionsvolumen</b> (rekonstituiertes Caspofungin Actavis zugefügt zu 100 ml) Endkonzentration
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg für volumenreduzierte Dosis	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg bei mäßiger Leberfunktionseinschränkung (aus einer 50 mg-Durchstechflasche)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg bei mäßiger Leberfunktionseinschränkung (aus einer 50 mg-Durchstechflasche) bei reduziertem Volumen	7 ml	-	0,34 mg/ml

\* 10,5 ml ist einheitlich zur Auflösung des Pulvers für alle Durchstechflaschen zu verwenden.

<b>DOSIS*</b>	<b>Volumen des rekonstituierten Caspofungin Actavis zur Überführung in Infusionsbeutel</b>	<b>Standardzubereitung</b> (rekonstituiertes Caspofungin Actavis zugefügt zu 250 ml) Endkonzentration	<b>Verringertes Infusionsvolumen</b> (rekonstituiertes Caspofungin Actavis zugefügt zu 100 ml) Endkonzentration
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Nicht empfohlen.

70 mg (aus zwei 50 mg-Durchstechflaschen)**	14 ml	0,28 mg/ml	Nicht empfohlen.
35 mg bei mäßiger Leberfunktionseinschränkung (aus einer 70 mg-Durchstechflasche)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

\*10,5 ml ist einheitlich zur Auflösung des Pulvers für alle Durchstechflaschen zu verwenden.

\*\*Wenn die 70 mg-Durchstechflasche nicht verfügbar ist, kann die 70 mg-Dosis aus zwei 50 mg-Durchstechflaschen hergestellt werden.

## HINWEISE ZUR ANWENDUNG BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

### Berechnung der Körperoberfläche (KOF) für die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen

Vor der Zubereitung der Infusionslösung wird zunächst die Körperoberfläche (KOF) des Patienten mithilfe der folgenden Formel errechnet: (Mosteller Formel)<sup>1</sup>

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

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

### Zubereitung einer Infusion mit 70 mg/m<sup>2</sup> für pädiatrische Patienten im Alter > 3 Monate (mit einer 50 mg-Durchstechflasche)

### Zubereitung einer Infusion mit 70 mg/m<sup>2</sup> für pädiatrische Patienten im Alter > 3 Monate (mit einer 70 mg-Durchstechflasche)

- Bestimmen Sie die Initialdosis, die für den pädiatrischen Patienten verwendet wird, indem Sie die KOF des Patienten (wie oben berechnet) und folgende Gleichung verwenden:  
 $KOF (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Initialdosis}$   
 Die Maximaldosis am Tag 1 darf ungeachtet der für den Patienten berechneten Dosis 70 mg nicht überschreiten.
- Bringen Sie die gekühlte Durchstechflasche mit Caspofungin Actavis auf Raumtemperatur.
- Unter aseptischen Bedingungen 10,5 ml Wasser für Injektionszwecke hinzufügen. <sup>a,b</sup> Die Endkonzentration von Caspofungin in der Durchstechflasche beträgt dann 5,2 mg/ml.
- Unter aseptischen Bedingungen 10,5 ml Wasser für Injektionszwecke hinzufügen. <sup>a,b</sup> Die endgültige Konzentration von Caspofungin in der Durchstechflasche beträgt dann 7,2 mg/ml.
- Entnehmen Sie der Durchstechflasche das Volumen des Arzneimittels, das der berechneten Initialdosis entspricht (Schritt 1). Überführen Sie unter aseptischen Bedingungen dieses Volumen (ml)<sup>c</sup> des rekonstituierten Caspofungin Actavis in einen Infusionsbeutel (oder -flasche) mit 250 ml 0,9 %iger, 0,45 %iger, oder 0,225 %iger Natriumchloridlösung für Infusionszwecke oder Ringer-Lactat-Lösung für Infusionszwecke. Alternativ kann dieses Volumen (ml)<sup>c</sup> des rekonstituierten Caspofungin Actavis in ein reduziertes Volumen von 0,9 %iger, 0,45 %iger, oder 0,225 %iger Natriumchloridlösung für Infusionszwecke oder Ringer-Lactat-Lösung für Infusionszwecke gegeben werden. Hierbei darf eine Endkonzentration von 0,5 mg/ml nicht überschritten werden.

### Zubereitung einer Infusion mit 50 mg/m<sup>2</sup> für pädiatrische Patienten im Alter > 3 Monate (mit einer 70 mg-Durchstechflasche)

### Zubereitung einer Infusion mit 50 mg/m<sup>2</sup> für pädiatrische Patienten im Alter > 3 Monate (mit einer 70 mg-Durchstechflasche)

1. Bestimmen Sie die tägliche Erhaltungsdosis, die für den pädiatrischen Patienten verwendet wird, indem Sie die KOF des Patienten (wie oben berechnet) und folgende Gleichung verwenden:  
$$\text{KOF (m}^2\text{)} \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{tägliche Erhaltungsdosis}$$
  
Die tägliche Erhaltungsdosis darf ungeachtet der für den Patienten berechneten Dosis 70 mg nicht überschreiten.
2. Bringen Sie die gekühlte Durchstechflasche mit Caspofungin Actavis auf Raumtemperatur.
3. Unter aseptischen Bedingungen 10,5 ml Wasser für Injektionszwecke hinzufügen. <sup>a,b</sup> Die Endkonzentration von Caspofungin in der Durchstechflasche beträgt dann 5,2 mg/ml.
3. Unter aseptischen Bedingungen 10,5 ml Wasser für Injektionszwecke hinzufügen. <sup>a,b</sup> Die Endkonzentration von Caspofungin in der Durchstechflasche beträgt dann 7,2 mg/ml.
4. Entnehmen Sie der Durchstechflasche das Volumen des Arzneimittels, das der berechneten täglichen Erhaltungsdosis entspricht (Schritt 1). Überführen Sie unter aseptischen Bedingungen dieses Volumen (ml)<sup>c</sup> des rekonstituierten Caspofungin Actavis in einen Infusionsbeutel (oder in eine Infusionsflasche) mit 250 ml 0,9 %iger, 0,45 %iger, oder 0,225 %iger Natriumchloridlösung für Infusionszwecke oder Ringer-Lactat-Lösung für Infusionszwecke. Alternativ kann dieses Volumen (ml)<sup>c</sup> des rekonstituierten Caspofungin Actavis in ein reduziertes Volumen von 0,9 %iger, 0,45 %iger, oder 0,225 %iger Natriumchloridlösung für Infusionszwecke oder Ringer-Lactat-Lösung für Infusionszwecke gegeben werden. Hierbei darf eine Endkonzentration von 0,5 mg/ml nicht überschritten werden.

***Hinweise zur Zubereitung:***

- a. Der weiße bis fast-weiße Pulverkuchen löst sich vollständig auf. So lange vorsichtig mischen, bis eine klare Lösung entsteht.
- b. Die rekonstituierte Lösung ist während der Zubereitung und vor der Anwendung für die Infusionslösung auf sichtbare Partikel oder Verfärbungen zu prüfen. Sollte die Lösung trüb sein oder Ausfällungen aufweisen, darf sie nicht verwendet werden.
- c. Caspofungin Actavis ergibt normalerweise die gesamte angegebene Dosis (50 mg), wenn 10 ml der Durchstechflasche entnommen werden.
- c. Caspofungin Actavis ergibt normalerweise die gesamte angegebene Dosis (70 mg), wenn 10 ml der Durchstechflasche entnommen werden.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76 - 78  
220 Hafnarfjörður  
Island

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Caspofungin Actavis 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung – Z. Nr.: 137035

Caspofungin Actavis 70 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung – Z. Nr.: 137036

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.07.2016

## **10. STAND DER INFORMATION**

01/2017

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.