

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Caspofungin Xellia 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Caspofungin Xellia 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Caspofungin (als Acetat). Die Konzentration der rekonstituierten Lösung in der Durchstechflasche beträgt 5,2 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Das Pulver ist weiß bis cremefarben.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Behandlung der invasiven Candidainfektion bei erwachsenen oder pädiatrischen Patienten.
- Zur Behandlung der invasiven Aspergillose bei erwachsenen oder pädiatrischen Patienten, bei denen eine Therapieresistenz oder Unverträglichkeit gegen Amphotericin B, Lipid-Formulierungen von Amphotericin B und/oder Itraconazol vorliegt. Therapieresistenz wird als Fortschreiten einer Infektion oder das Ausbleiben einer Verbesserung nach mindestens 7-tägiger antimykotischer Therapie in therapeutischen Dosierungen definiert.
- Empirische Therapie bei Verdacht auf Pilzinfektionen (wie etwa Candida oder Aspergillus) bei erwachsenen oder pädiatrischen Patienten mit Fieber und Neutropenie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Caspofungin darf nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung invasiver Pilzinfektionen eingeleitet werden.

Dosierung

Erwachsene Patienten

Die Therapie ist mit einer Initialdosis von 70 mg am ersten Tag einzuleiten und danach mit 50 mg pro Tag fortzusetzen. InitialdosisBei Patienten mit einem Körpergewicht über 80 kg wird nach einerInitialdosisInitialdosis von 70 mg eine Dosis von 70 mg pro Tag empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund von Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Pädiatrische Patienten (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, Mosteller1 Formel). Für alle Indikationen ist die Therapie mit einer Initialdosis von einmal 50 mg/m² (wobei die Dosis von 70 mg nicht überschritten werden darf) am ersten Tag einzuleiten und danach

mit 50 mg/m² pro Tag (wobei eine Dosis von 70 mg pro Tag nicht überschritten werden darf) fortzusetzen. Wenn die Tagesdosis von 50 mg/m² gut vertragen wird, aber nicht zu einem adäquaten klinischen Ansprechen führt, kann die Tagesdosis auf 70 mg/m² (wobei die Dosis von 70 mg pro Tag nicht überschritten werden darf) erhöht werden. Initialdosis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Caspofungin wurden nicht in angemessenem Umfang in klinischen Studien, in denen Neugeborene und Säuglinge unter 12 Monaten eingeschlossen waren, untersucht. Bei der Behandlung von Patienten dieser Altersgruppe ist Vorsicht geboten. Begrenzte Daten legen nahe, dass Caspofungin in einer Dosierung von 25 mg/m² pro Tag bei Neugeborenen und Säuglingen unter 3 Monaten und von 50 mg/m² pro Tag bei Säuglingen zwischen 3 und 11 Monaten in Betracht gezogen werden kann (siehe Abschnitt 5.2).

Dauer der Behandlung

Die Dauer der empirischen Therapie hat sich nach dem klinischen Ansprechen des Patienten beruhen. Die Therapie ist bis zu 72 Stunden nach der Rückbildung der Neutropenie (ANC \geq 500) fortzusetzen. Patienten, bei denen eine Pilzinfektion festgestellt wurde, sind mindestens 14 Tage zu behandeln und die Behandlung ist mindestens 7 Tage nach Rückbildung der Neutropenie und der klinischen Symptome fortzusetzen.

Die Behandlungsdauer der invasiven Candidiasis richtet sich nach dem klinischen und mikrobiologischen Ansprechen des Patienten auf die Behandlung. Nach Abklingen der subjektiven und objektiven Symptome und nach negativem Kulturnachweis ist eine Umstellung auf eine orale Therapie möglich. Im Allgemeinen ist die antimykotische Therapie mindestens 14 Tage nach dem letzten positiven Kulturnachweis fortzusetzen.

Die Dauer der Behandlung der invasiven Aspergillose hängt vom jeweiligen Einzelfall ab und richtet sich nach der Schwere der Grunderkrankung des Patienten, der Erholung von einer Immunsuppression sowie dem Ansprechen auf die Therapie. Im Allgemeinen ist die Behandlung mindestens 7 Tage nach Abklingen der Symptome fortzusetzen.

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

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) ist die Fläche unter der Kurve (engl. area under the curve; kurz AUC) um etwa 30 % vergrößert. Allerdings ist keine systematische Dosisanpassung erforderlich. Es liegen begrenzte Erfahrungen in der Behandlung von Patienten ab einem Alter von 65 Jahren vor (siehe Abschnitt 5.2).

Einschränkung der Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung aufgrund von eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Einschränkung der Leberfunktion

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 35 mg Caspofungin pro Tag 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). Initialdosis.

Gleichzeitige Verabreichung von Induktoren von Stoffwechsellenzymen

Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass eine Erhöhung der täglichen Dosis von Caspofungin auf 70 mg nach der Initialdosis von 70 mg in Erwägung zu ziehen ist, wenn Caspofungin bei erwachsenen Patienten zusammen mit bestimmten Induktoren von Stoffwechsellenzymen verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5). Wenn Caspofungin bei pädiatrischen Patienten (12 Monate bis 17 Jahre) zusammen mit eben diesen Induktoren von Stoffwechsellenzymen verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5), ist eine tägliche Caspofungin-Dosis von 70 mg/m² (wobei eine Dosis von 70 mg pro Tag nicht überschritten werden darf) in Erwägung zu ziehen.

Art der Anwendung

Nach Rekonstitution und Verdünnung muss die Lösung langsam intravenös über ca. 1 Stunde infundiert werden. Hinweise zur Rekonstitution der Infusionslösung siehe Abschnitt 6.6. Es sind Durchstechflaschen zu je 70 mg und 50 mg erhältlich.

Caspofungin ist als einmalige tägliche Infusion zu verabreichen.

¹Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. N Engl J Med 22. Oktober 1987;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

Es wurde über Anaphylaxie während der Anwendung von Caspofungin berichtet. Falls diese auftritt, ist die Behandlung mit Caspofungin zu beenden und eine angemessene Behandlung einzuleiten. Es wurde über mögliche histaminvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich Hautausschlag, geschwollenes Gesicht, Angioödem, Pruritus, Wärmegefühl oder Bronchospasmus, berichtet. Sie können einen Abbruch der Infusion und/oder die Einleitung einer angemessenen Behandlung erforderlich machen.

Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass seltenere Hefen (nicht *Candida*) und Schimmelpilze (nicht *Aspergillus*) nicht durch Caspofungin erfasst werden. Die Wirksamkeit von Caspofungin in Bezug auf diese Pilzerreger wurde nicht untersucht.

Die Anwendung von Caspofungin zusammen mit Cyclosporin wurde bei gesunden erwachsenen Freiwilligen sowie bei erwachsenen Patienten untersucht. Einige gesunde erwachsene Freiwillige, die zwei Dosen von je 3 mg/kg Cyclosporin zusammen mit Caspofungin erhalten hatten, zeigten einen vorübergehenden Anstieg bei Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) von bis zum 3-Fachen der oberen Normgrenze (ONG), was sich mit Beenden der Behandlung zurückbildete. In einer retrospektiven Studie mit 40 Patienten, die nach der Markteinführung Caspofungin und Cyclosporin über einen Zeitraum von 1 bis 290 Tagen (Median 17,5 Tage) erhalten hatten, wurden keine schweren Nebenwirkungen auf die Leber festgestellt. Diese Daten weisen darauf hin, dass Caspofungin bei Patienten, die Cyclosporin erhalten, angewendet werden kann, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Eine engmaschige Überwachung der Leberenzyme ist in Erwägung zu ziehen, wenn Caspofungin und Cyclosporin gleichzeitig angewendet werden.

Bei erwachsenen Patienten mit leichter und mittelschwerer Beeinträchtigung der Leber ist die AUC um etwa 20 % bzw. 75 % erhöht. Eine Senkung der täglichen Dosis auf 35 mg wird für Erwachsene mit mittelschwerer Beeinträchtigung der Leber empfohlen. Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei Erwachsenen mit schwerer Beeinträchtigung der Leber oder bei pädiatrischen Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leber jeglichen Grades vor. Eine höhere Exposition als bei einer mittelschweren

Beeinträchtigung der Leber ist zu erwarten. Caspofungin ist bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Laboranomalien bei Leberfunktionstests wurden bei gesunden Freiwilligen sowie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die mit Caspofungin behandelt wurden, beobachtet. Bei einigen erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit schwerer Grunderkrankung, die mehrere Arzneimittel zusammen mit Caspofungin erhielten, wurde über Fälle von klinisch signifikanter Dysfunktion der Leber, Hepatitis und Leberversagen berichtet; ein Kausalzusammenhang mit Caspofungin wurde nicht nachgewiesen. Patienten, die während der Behandlung mit Caspofungin abnormale Leberfunktionstests zeigen, sind auf Anzeichen für eine sich verschlechternde Leberfunktion zu überwachen, und das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Fortführung der Caspofungin-Therapie ist zu beurteilen.

Doping

Die Anwendung von Caspofungin Sandoz kann bei Doping-Kontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Studien zeigen, dass Caspofungin keines der Enzyme im Cytochrom-P450-System (CYP-System) hemmt. In klinischen Studien induzierte Caspofungin den CYP3A4-Metabolismus anderer Stoffe nicht. Caspofungin ist kein Substrat für P-Glykoprotein und ein schwaches Substrat für Cytochrom-P450-Enzyme. Allerdings wurde in pharmakologischen und klinischen Studien gezeigt, dass Caspofungin Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln hat (siehe unten).

In zwei klinischen Studien mit gesunden erwachsenen Probanden erhöhte Cyclosporin A (eine Dosis von 4 mg/kg oder zwei Dosen von 3 mg/kg im Abstand von 12 Stunden) die AUC von Caspofungin um etwa 35 %. Diese AUC-Anstiege sind wahrscheinlich auf die reduzierte Aufnahme von Caspofungin durch die Leber zurückzuführen. Caspofungin erhöhte die Plasmaspiegel von Cyclosporin nicht. Es kam bei gleichzeitiger Verabreichung von Caspofungin und Cyclosporin zu vorübergehenden Anstiegen der Leberwerte ALT und AST von bis zum 3-Fachen der oberen Normgrenze (ONG), was sich mit Absetzen der Arzneimittel zurückbildete. In einer retrospektiven Studie mit 40 Patienten, die nach der Markteinführung Caspofungin und Cyclosporin über einen Zeitraum von 1 bis 290 Tagen (Median 17,5 Tage) erhalten hatten, wurden keine schweren Nebenwirkungen auf die Leber festgestellt (siehe Abschnitt 4.4). Eine engmaschige Überwachung der Leberenzyme sind in Erwägung zu ziehen, wenn die zwei Arzneimittel gleichzeitig angewendet werden.

Caspofungin reduzierte die Talkonzentration von Tacrolimus bei gesunden, erwachsenen Freiwilligen um 26 %. Bei Patienten, die beide Therapien erhalten, sind eine Standardüberwachung der Tacrolimus-Konzentrationen im Blut sowie angemessene Anpassungen der Tacrolimus-Dosis zwingend notwendig.

Klinische Studien bei gesunden, erwachsenen Freiwilligen zeigen, dass die Pharmakokinetik von Caspofungin durch Itraconazol, Amphotericin B, Mycophenolat, Nelfinavir oder Tacrolimus nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß verändert wird. Caspofungin beeinflusste die Pharmakokinetik von Amphotericin B, Itraconazol, Rifampicin oder Mycophenolat-Mofetil nicht. Obwohl die Sicherheitsdaten begrenzt sind, wird davon ausgegangen, dass keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind, wenn Amphotericin B, Itraconazol, Nelfinavir oder Mycophenolat-Mofetil gleichzeitig mit Caspofungin verabreicht werden.

Rifampicin führte am ersten Tag der gleichzeitigen Verabreichung zu einem Anstieg der AUC um 60 % und einem Anstieg der Talkonzentration von Caspofungin um 170 %, wenn die Gabe von beiden Arzneimitteln bei gesunden, erwachsenen Freiwilligen zusammen begonnen wurde. Die Talspiegel von Caspofungin sanken schrittweise nach wiederholter Gabe. Nach zweiwöchiger Verabreichung hatte Rifampicin eine begrenzte Wirkung auf die AUC. Die Talspiegel waren jedoch um 30 % niedriger als bei erwachsenen Probanden, die Caspofungin allein erhielten. Der Mechanismus der

Wechselwirkung könnte möglicherweise auf eine anfängliche Hemmung und darauf folgende Induktion von Transportproteinen zurückzuführen sein. Eine ähnliche Wirkung könnte für andere Arzneimittel, die Stoffwechsellenzyme induzieren, zu erwarten sein. Begrenzte Daten aus populationspharmakokinetischen Studien weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Caspofungin zusammen mit den Induktoren Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Dexamethason, Phenytoin oder Carbamazepin zu einer Senkung der AUC von Caspofungin führen könnte. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Induktoren von Stoffwechsellenzymen ist bei erwachsenen Patienten eine Erhöhung der täglichen Dosis von Caspofungin auf 70 mg nach der Initialdosis von 70 mg in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Alle o. g. Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen bei Erwachsenen wurden mit täglichen Caspofungin-Dosen von 50 oder 70 mg durchgeführt. Die Wechselwirkungen höherer Dosen von Caspofungin mit anderen Arzneimitteln wurden nicht formal untersucht.

Bei pädiatrischen Patienten weisen die Ergebnisse von Regressionsanalysen der pharmakokinetischen Daten darauf hin, dass die gleichzeitige Verabreichung von Dexamethason und Caspofungin zu klinisch bedeutenden Senkungen der Talkonzentrationen von Caspofungin führen kann. Diese Befunde könnten darauf hinweisen, dass pädiatrische Patienten im Zusammenhang mit Induktoren ähnliche Senkungen wie jene, die bei Erwachsenen beobachtet wurden, aufweisen. Wenn Caspofungin bei pädiatrischen Patienten (12 Monate bis 17 Jahre) zusammen mit Induktoren der Arzneimittelclearance, wie etwa Rifampicin, Efavirenz, Nevirapin, Phenytoin, Dexamethason oder Carbamazepin, verabreicht wird, ist eine tägliche Caspofungin-Dosis von 70 mg/m² täglich (wobei eine Dosis von 70 mg pro Tag nicht überschritten werden darf) in Erwägung zu ziehen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Caspofungin stehen keine oder nur eingeschränkte Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft zur Verfügung. Caspofungin darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Tierexperimentelle Studien haben eine Entwicklungstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). In tierexperimentellen Studien zeigte sich außerdem, dass Caspofungin die Plazentaschranke passiert.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Caspofungin in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Caspofungin in die Milch übergeht. Frauen, die Caspofungin erhalten, dürfen nicht stillen.

Fertilität

In Studien mit männlichen und weiblichen Ratten zeigten sich bei Caspofungin keine Wirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Klinische Daten zur Beurteilung der Wirkung von Caspofungin auf die Fertilität stehen nicht zur Verfügung.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie und mögliche histaminvermittelte Nebenwirkungen) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit invasiver Aspergillose wurde zudem über Lungenödeme, akutes respiratorisches Distress-Syndrom (ARDS) und radiologische Infiltrate berichtet.

Erwachsene Patienten

In klinischen Studien erhielten 1.865 Erwachsene eine Einzeldosis oder Mehrfachdosen von Caspofungin: 564 Patienten mit febriler Neutropenie (Studie mit empirischer Therapie), 382 Patienten mit invasiver Candidainfektion, 228 Patienten mit invasiver Aspergillose, 297 Patienten mit lokalisierten *Candida*-Infektionen und 394 Probanden in Phase-I-Studien. In der empirischen Therapiestudie hatten die Patienten eine Chemotherapie zur Behandlung eines malignen Tumors erhalten oder sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen (einschließlich 39 allogener Transplantationen). In den Studien unter Beteiligung von Patienten mit dokumentierten *Candida*-Infektionen litten die meisten Patienten mit invasiven *Candida*-Infektionen an schweren Grunderkrankungen (z. B. hämatologische oder andere bösartige Erkrankungen, vor kurzem stattgefundenere größere Operation, HIV), die mehrere gleichzeitig zu verabreichende Arzneimittel erforderten. Patienten in der nicht komparativen Studie zu *Aspergillus* litten oft an schweren prädisponierenden Erkrankungen (z. B. Knochenmarks- oder periphere Stammzellentransplantationen, hämatologische bösartige Erkrankungen, solide Tumore oder Organtransplantationen), die mehrere gleichzeitig zu verabreichende Arzneimittel erforderten.

Phlebitis war eine häufig berichtete lokale Nebenwirkung an der Injektionsstelle in allen Patientenpopulationen. Andere lokale Reaktionen waren Erythem, Schmerz/Druckschmerz, Jucken, Absonderungen und Brennen.

Die berichteten klinischen und Laboranomalien bei allen Erwachsenen, die mit Caspofungin behandelt wurden (insgesamt 1.780), waren im allgemeinen leicht und führten selten zum Behandlungsabbruch.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden berichtet:

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Häufig: erniedrigtes Hämoglobin, erniedrigter Hämatokrit, erniedrigte Leukozytenzahl

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Hypokaliämie

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

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Angst, Verwirrung, Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Schwindelgefühl, Geschmacksstörung, Parästhesie, Somnolenz, Tremor, Hypoästhesie

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: okulärer Ikterus, verschwommenes Sehen, Augenlidödem, verstärkte Tränensekretion

Herzerkrankungen:

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

Gefäßerkrankungen:

Häufig: Phlebitis

Gelegentlich: Thrombophlebitis, Hitzegefühl, Hitzewallung, Hypertonie, Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufig: Dyspnoe

Gelegentlich: Nasenverstopfung, Kehlkopfschmerz, Tachypnoe, Bronchospasmus, Husten, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Hypoxie, Lungenrasseln, Giemen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen

Gelegentlich: Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Magenbeschwerden, aufgetriebener Bauch, Aszites, Obstipation, Dysphagie, Flatulenz

Leber- und Gallenerkrankungen:

Häufig: erhöhte Leberwerte (Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, alkalische Phosphatase im Blut, Bilirubin konjugiert, Bilirubin im Blut)

Gelegentlich: Cholestase, Hepatomegalie, Hyperbilirubinämie, Ikterus, Leberfunktion anormal, Lebertoxizität, Lebererkrankung, Gamma-Glutamyltransferase erhöht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Hautausschlag, Pruritus, Erythem, Hyperhidrosis

Gelegentlich: Erythema multiforme, makulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, Urtikaria, allergische Dermatitis, generalisierter Pruritus, erythematöser Hautausschlag, generalisierter Ausschlag, morbilliformer Ausschlag, Hautläsion

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Arthralgie

Gelegentlich: Rückenschmerzen, Schmerz in einer Extremität, 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 an der Katheterstelle, Ermüdung, Kältegefühl, Wärmegefühl, Erythem an der Infusionsstelle, Induration an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Schwellung an der Infusionsstelle, Phlebitis an der Injektionsstelle, peripheres Ödem, Druckschmerz, Brustkorbschmerzen, Brustkorbschmerz, Gesichtsoedem, Gefühl der Körpertemperaturänderung, Induration, Extravasat an der Infusionsstelle, Irritation an der Infusionsstelle, Phlebitis an der Infusionsstelle, Ausschlag 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 Prothombinzeit, 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 täglichen Dosen von 150 mg (über einen Zeitraum von bis zu 51 Tagen) bei 100 erwachsenen Patienten untersucht (siehe Abschnitt 5.1). In der Studie wurden Caspofungin in Dosen von 50 mg täglich (im Anschluss an eine Initialdosis von 70 mg an Tag 1) und 150 mg täglich bei der Behandlung invasiver Candidainfektionen verglichen. In dieser Patientengruppe war die Sicherheit von Caspofungin in diesen höheren Dosen anscheinend im Allgemeinen der Sicherheit bei Patienten ähnlich, die täglich Caspofungin-Dosen von 50 mg erhielten. Der Anteil an Patienten mit einer schwerwiegenden arzneimittelbedingten Nebenwirkung oder einer arzneimittelbedingten Nebenwirkung, die zu einem Behandlungsabbruch führte, war in den 2 Behandlungsgruppen vergleichbar.

Pädiatrische Patienten

Daten aus 5 klinischen Studien unter Beteiligung von 171 pädiatrischen Patienten weisen darauf hin, dass die Gesamtinzidenz klinischer unerwünschter Ereignisse (26,3 %; 95%-KI -19,9; 33,6) nicht schlechter als bei Erwachsenen ist, die mit Caspofungin behandelt wurden (43,1 %; 95%-KI -40,0; 46,2). Allerdings haben pädiatrische Patienten wahrscheinlich ein anderes Nebenwirkungsprofil als erwachsene Patienten. Die meisten häufig auftretenden arzneimittelbedingten klinischen unerwünschten Wirkungen, die bei mit Caspofungin behandelten pädiatrischen Patienten berichtet wurden, waren Fieber (11,7 %), Hautausschlag (4,7 %) und Kopfschmerzen (2,9 %).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden berichtet:

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Häufig: erhöhte Eosinophilenzahl

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen

Herzerkrankungen:

Häufig: Tachykardie

Gefäßkrankungen:

Häufig: Hitzewallung, Hypotonie

Leber- und Gallenerkrankungen:

Häufig: erhöhter Leberenzym Spiegel (AST, ALT)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Ausschlag, Pruritus

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Fieber

Häufig: Schüttelfrost, Schmerzen an der Katheterstelle

Untersuchungen:

Häufig: Kalium erniedrigt, Hypomagnesiämie, Glukose erhöht, Phosphor erniedrigt und Phosphor erhöht

Erfahrungen nach Markteinführung

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung berichtet:

Leber- und Gallenerkrankungen:

Hepatische Dysfunktion, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Schwellung und peripheres Ödem

Untersuchungen:

Hyperkalziämie

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde über die unbeabsichtigte Verabreichung von bis zu 400 mg Caspofungin an einem Tag berichtet. Dies führte zu keinen klinisch wichtigen Nebenwirkungen. Caspofungin ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Caspofungin-Acetat ist eine halbsynthetische Lipopeptidverbindung (Echinocandin), die aus einem Fermentationsprodukt von *Glarea lozoyensis* synthetisiert wird. Caspofungin-Acetat hemmt die Synthese von Beta-(1,3)-D-Glucan, einem wesentlichen Bestandteil der Zellwand vieler Fadenpilze und Hefen. Beta-(1,3)-D-Glucan ist in Säugerzellen nicht vorhanden.

Die fungizide Wirkung von Caspofungin wurde in Bezug auf *Candida*-Hefen nachgewiesen. *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zeigen, dass die Exposition von *Aspergillus* gegenüber Caspofungin zu Lyse und Absterben der Apikalenden und Verzweigungspunkte der Hyphen, wo Zellwachstum und -teilung stattfinden, führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Caspofungin besitzt *In-vitro*-Aktivität gegen *Aspergillus*-spp. (*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*-spp. (*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. Empfindlichkeitstestungen wurden gemäß der 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) vorgenommen. Standardisierte Methoden zur Empfindlichkeitstestung von Hefen wurden von EUCAST festgelegt. Aussagekräftige Grenzwerte (Breakpoints) für Caspofungin wurden von EUCAST jedoch nicht verabschiedet. 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]. Der Resistenzmechanismus wurde als FKS1/FKS2-Genmutation identifiziert. Diese Fälle waren mit schlechten klinischen Ergebnissen verbunden. Eine Resistenzentwicklung gegen Caspofungin *in vitro* wurde für *Aspergillus*-spp. beschrieben. In einer begrenzten Anzahl klinischer Fälle wurde bei Patienten mit invasiver Aspergillose eine Resistenz gegenüber Caspofungin beobachtet. Der Resistenzmechanismus wurde noch nicht geklärt. Die Inzidenz einer Resistenz gegenüber Caspofungin bei verschiedenen klinischen Isolaten von *Candida* und *Aspergillus* ist selten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Invasive Candidainfektion bei erwachsenen Patienten: Zweihundertneununddreißig Patienten wurden in eine initiale Studie zum Vergleich von Caspofungin und Amphotericin B bei der Behandlung der invasiven Candidainfektion eingeschlossen. Vierundzwanzig 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. Im Anschluss an eine Initialdosis von 70 mg

wurden einmal täglich 50 mg Caspofungin 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, mit einer Streubreite 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) für das Ansprechen bei Beendigung der intravenösen Therapie mit der Studienmedikation wurden 224 Patienten eingeschlossen. Die Ansprechraten in der Behandlung der invasiven Candidainfektion waren für Caspofungin (73 % [80/109]) und Amphotericin B (62 % [71/115]) vergleichbar [Unterschied 12,7 % (95,6%-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 Candidainfektion tägliche Dosen von 50 mg Caspofungin/Tag (im Anschluss an eine 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). In dieser Studie waren Patienten mit Verdacht auf *Candida-Endokarditis*, -Meningitis oder -Osteomyelitis ausgeschlossen. Da es sich um eine Primärtherapiestudie handelte, waren Patienten, die nicht auf vorangegangene antimykotische Therapien angesprochen hatten, ebenfalls ausgeschlossen. Die Anzahl der Patienten mit Neutropenie, die an der Studie teilnahmen, war ebenso begrenzt (8,0 %). 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 eingeschlossen. Die Gesamtansprechraten am Ende der Caspofungin-Therapie waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich: 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: Neunundsechzig Patienten (zwischen 18 und 80 Jahren) mit invasiver Aspergillose wurden in eine offene, nicht vergleichende Studie eingeschlossen, um Unbedenklichkeit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Caspofungin zu untersuchen. Es wurden Patienten eingeschlossen, die auf andere antimykotische Standardbehandlungen entweder nicht ansprachen (Progression der Erkrankung oder keine Verbesserung unter anderen antimykotischen Therapien einer Dauer von mindestens 7 Tage) (84 % der eingeschlossenen Patienten) oder diese nicht vertrugen (16 % der eingeschlossenen Patienten). Die meisten der Patienten litten an Grunderkrankungen (hämatologische bösartige Erkrankungen [n = 24], allogene Knochenmarkstransplantation 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 Symptome). Die mittlere Dauer der Therapie betrug 33,7 Tage, mit einer Streubreite von 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 mehr als 7 Tage lang mit Caspofungin behandelt wurden, wurde bei 50 % (26/52) ein Therapieerfolg verzeichnet. Der Therapieerfolg betrug bei denjenigen Patienten, die auf vorangegangene Therapien nicht ansprachen, 36 % (19/53), und bei denjenigen, die diese nicht vertrugen, 70 % (7/10). Obwohl bei 5 Patienten, die Dosen der vorangegangenen antimykotischen Therapien, auf die diese nicht angesprochen hatten, niedriger waren als die sonst bei invasiver Aspergillose oft verabreichten, war die Therapieerfolgsrate unter Caspofungin ähnlich derjenigen bei den restlichen Patienten, die auf vorangegangene Therapien nicht angesprochen hatten (2/5 vs. 17/48). Bei Patienten mit Lungenmanifestation lag die Ansprechraten bei 47 % (21/45) und bei Patienten mit extrapulmonaler Manifestation bei 28 % (5/18). Unter den Patienten mit extrapulmonaler

Manifestation 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 Neutropenie eingeschlossen und entweder mit 50 mg Caspofungin einmal täglich nach Initialdosis von 70 mg oder mit liposomalem Amphotericin B 3,0 mg/kg/Tag behandelt. Die für diese Studie auswählbaren Patienten hatten eine Chemotherapie aufgrund Malignitäten erhalten oder sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen und wiesen eine Neutropenie (<500 Zellen/mm³ seit 96 Stunden) und Fieber ($>38,0^{\circ}$ C) auf, das nicht auf eine parenterale antibakterielle Therapie von mindestens 96 Stunden ansprach. Die Patienten mussten bis zu 72 Stunden nach Rückgang der Neutropenie behandelt werden. Die maximale Behandlungsdauer betrug 28 Tage. Patienten mit einer nachgewiesenen Pilzinfektion konnten jedoch länger behandelt werden. Wenn das Arzneimittel gut vertragen wurde, das Fieber eines Patienten jedoch 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. Insgesamt 1.095 Patienten wurden in die primäre „Modified Intention-To-Treat (MITT)“-Wirksamkeits-Analyse hinsichtlich des insgesamt positiven Ansprechens einbezogen: Caspofungin (33,9 %) war so 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 einer bei Baseline vorliegenden Pilzinfektion (Caspofungin 51,9 % [14/27], liposomales Amphotericin B 25,9 % [7/27]), (2) kein Durchbruch von 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 betragen 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 ähnlich wie in den entsprechenden Studien bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

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/m² intravenös einmal täglich im Anschluss an eine Initialdosis von 70 mg/m² an Tag 1 [wobei eine Dosis von 70 mg pro Tag nicht überschritten werden durfte]) und liposomalem Amphotericin B (3 mg/kg intravenös täglich) in einer 2:1-Behandlungsverteilung (56 mit Caspofungin, 26 mit liposomalem Amphotericin B) als empirische Therapie bei pädiatrischen Patienten mit anhaltendem Fieber und Neutropenie. Die nach Risikogruppen bereinigten Gesamterfolgsraten 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 Candidainfektion, ösophagealer Candidose und invasiver Aspergillose (als „Salvage“-Therapie). Neunundvierzig Patienten wurden eingeschlossen und mit Caspofungin 50 mg/m² intravenös einmal täglich im Anschluss an eine Initialdosis von 70 mg/m² an Tag 1 (wobei eine Dosis

von 70 mg pro Tag nicht überschritten werden durfte) behandelt; 48 von ihnen wurden in die MITT-Wirksamkeitsanalyse einbezogen. Davon hatten 37 Patienten eine invasive Candidainfektion, 10 Patienten eine invasive Aspergillose und 1 Patient hatte eine ösophageale Candidose. Die Ansprechraten am Ende der Caspofungin-Therapie lagen in der MITT- Wirksamkeitsanalyse je Indikation bei folgenden Werten: 81 % (30/37) bei invasiver Candidainfektion, 50 % (5/10) bei invasiver Aspergillose und 100 % (1/1) bei ösophagealer Candidose.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Caspofungin bindet weitgehend an Albumin. Der Anteil von ungebundenem Caspofungin im Plasma reicht von 3,5 % bei gesunden Probanden bis zu 7,6 % bei Patienten mit invasiver Candidainfektion. 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 1,5–2 Tage nach Verabreichung ihr Maximum. Zu diesem Zeitpunkt waren 92 % der Dosis in die Gewebe verteilt. Wahrscheinlich kehrt nur ein Bruchteil des ins Gewebe aufgenommenen Caspofungins 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 zersetzt. 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 Caspofungin 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 für P-Glykoprotein und ein schwaches Substrat für 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 nach einstündigen intravenösen Einzelinfusionen mehrphasig 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: 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 (ca. 1,4 % einer Dosis).

Caspofungin zeigt eine mittlere nichtlineare 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 Bevölkerungsgruppen

Es war zu beobachten, dass erwachsene Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung oder leichter Leberinsuffizienz, Frauen sowie ältere Patienten eine verstärkte Exposition gegenüber Caspofungin aufwiesen. Im Allgemeinen handelte es sich nur um einen mäßigen Anstieg der Konzentration, der

nicht ausreicht, um eine Dosisanpassung zu rechtfertigen. Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz oder bei Patienten mit höherem Körpergewicht kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe unten).

Gewicht: In der populationspharmakokinetischen Analyse stellte sich heraus, dass das Körpergewicht die Pharmakokinetik von Caspofungin bei erwachsenen Candidiasis-Patienten beeinflusst. Die Plasma-Konzentrationen nehmen mit zunehmendem Gewicht ab. Die durchschnittliche Exposition eines erwachsenen Patienten mit 80 kg ist wahrscheinlich ca. 23 % niedriger zu veranschlagen als die eines erwachsenen Patienten mit 60 kg (siehe Abschnitt 4.2).

Beeinträchtigung der Leber: Bei erwachsenen Patienten mit leichter und mittelschwerer Beeinträchtigung der Leber ist die AUC um etwa 20 % bzw. 75 % erhöht. Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei erwachsenen Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber und bei pädiatrischen Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leber jeglichen Grades vor. In einer Studie mit mehrmaligen Dosen 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).

Nierenfunktionsbeeinträchtigung: In einer klinischen Studie mit Einzeldosen von 70 mg war die Pharmakokinetik von Caspofungin bei erwachsenen Probanden mit leichter Nierenfunktionsbeeinträchtigung (Kreatininclearance 50-80 ml/min) und Kontrollpersonen vergleichbar. Mäßige Nierenfunktionsbeeinträchtigung (Kreatininclearance 31-49 ml/min), fortgeschrittene Nierenfunktionsbeeinträchtigung (Kreatininclearance 5-30 ml/min) und Nierenfunktionsbeeinträchtigung im Endstadium (Kreatininclearance <10 ml/min und Dialyse) erhöhten die Plasmakonzentrationen von Caspofungin mäßig nach Anwendung einer Einzeldosis (im Bereich von 30-49 % bezogen auf die AUC). Bei erwachsenen Patienten mit invasiver Candidainfektion, Candidose des Ösophagus oder invasiver Aspergillose, die mehrmals Tagesdosen von Caspofungin 50 mg erhielten, wurde jedoch keine signifikante Auswirkung einer leichten bis fortgeschrittenen Nierenfunktionsbeeinträchtigung auf die Plasmakonzentrationen von Caspofungin festgestellt. Für Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung ist daher keine Dosisanpassung erforderlich. Caspofungin ist nicht dialysierbar, so dass nach einer Hämodialyse keine zusätzliche Dosis erforderlich ist.

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

Ältere Menschen: Bei älteren Männern wurde ein leichter Anstieg der AUC (28 %) und der C_{24 h} (32 %) im Vergleich zu jüngeren Männern beobachtet. Bei empirisch behandelten Patienten oder Patienten mit invasiver Candidainfektion 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).

Pädiatrische Patienten:

Bei Jugendlichen (12-17 Jahre), die täglich 50 mg/m² (höchstens 70 mg pro Tag) Caspofungin erhielten, war die AUC_{0-24 h} von Caspofungin im Plasma im Allgemeinen mit der bei Erwachsenen unter 50 mg pro Tag 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 geringer als die bei Erwachsenen unter 70 mg/Tag, der meist verwendeten Dosis für Jugendliche.

Bei Kindern (2 bis 11 Jahre), die täglich 50 mg/m² (höchstens 70 mg pro Tag) Caspofungin erhielten, war die AUC_{0-24h} von Caspofungin im Plasma nach Mehrfachdosen mit der bei Erwachsenen unter 50 mg/Tag vergleichbar.

Bei jüngeren Kindern und Kleinkindern (12 bis 23 Monate), die täglich 50 mg/m² (höchstens 70 mg pro Tag) Caspofungin erhielten, war die AUC_{0-24h} von Caspofungin im Plasma nach Mehrfachdosen mit der bei Erwachsenen unter 50 mg/Tag und bei älteren Kindern (2 bis 11 Jahre) unter 50 mg/m²/Tag vergleichbar.

Insgesamt sind die Daten zu Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit für Patienten von 3 bis 10 Monaten begrenzt. Pharmakokinetische Daten eines 10 Monate alten Kindes unter 50 mg/m² pro Tag weisen auf eine AUC_{0-24h} im gleichen Bereich wie die bei älteren Kindern unter 50 mg/m² und von Erwachsenen unter 50 mg hin, wohingegen die AUC_{0-24h} eines 6 Monate alten Kindes unter 50 mg/m² etwas höher lag.

Bei Neugeborenen und Säuglingen (<3 Monate) unter 25 mg/m² Caspofungin pro Tag (entsprechend einer mittleren täglichen Dosis von 2,1 mg/kg) waren die Spitzenkonzentration von Caspofungin (C_{1h}) und der Talspiegel von Caspofungin (C_{24h}) nach Mehrfachdosen vergleichbar mit denen bei Erwachsenen unter 50 mg Caspofungin pro Tag. An Tag 1 war bei diesen Neugeborenen und Säuglingen im Vergleich zu Erwachsenen die C_{1h} vergleichbar und die C_{24h} leicht erhöht (36 %). Jedoch wurde bei beiden Werten, C_{1h} (an Tag 4 geometrisches Mittel 11,73 µg/ml, Bereich von 2,63 bis 22,05 µg/ml) und C_{24h} (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 Plasmaprobenmenge keine Messungen der AUC_{0-24h} vorgenommen. Es ist anzumerken, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Caspofungin nicht adäquat in prospektiven klinischen Studien unter Beteiligung von Neugeborenen und Säuglingen im Alter von 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 Injektionsstelle bei Ratten und Affen, zu Anzeichen einer Histaminfreisetzung bei Ratten und zu Anzeichen für Nebenwirkungen im Bereich der Leber bei Affen. Studien zur Entwicklungstoxizität bei Ratten zeigten, dass Caspofungin in Dosierungen von 5 mg/kg zu einer Abnahme des fetalen Körpergewichts und vermehrt zu unvollständiger Ossifikation an Wirbel, Brustbein und Schädel führte, verbunden mit Nebenwirkungen beim Muttertier, wie z. B. Anzeichen einer Histaminfreisetzung. Außerdem wurde ein vermehrtes Auftreten von Halsrippen beobachtet. Caspofungin war sowohl in *In-vitro*-Assays im Hinblick auf potenzielle Genotoxizität als auch in dem *in vivo* durchgeführten Chromosomentest an Knochenmarkzellen von Mäusen negativ. Es wurden keine tierexperimentellen Langzeitstudien zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials durchgeführt. In Studien mit 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

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

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit glukosehaltigen Lösungsmitteln gemischt werden, da Caspofungin in glukosehaltigen Lösungsmitteln nicht stabil ist. Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Stammlösungs-Konzentrat

Die Lösung ist sofort zu verwenden. Stabilitätsdaten haben gezeigt, dass das Konzentrat zur Herstellung der Infusionslösung bis zu 24 Stunden aufbewahrt werden kann, wenn die Durchstechflasche nicht über 25°C aufbewahrt und das Stammlösungs-Konzentrat mit Wasser für Injektionszwecke hergestellt wird.

Verdünnte Infusionslösung für den Patienten

Die Lösung ist sofort zu verwenden. Stabilitätsdaten haben gezeigt, dass das Produkt innerhalb von 24 Stunden verwendet werden kann, wenn es nicht über 25°C aufbewahrt wird oder innerhalb von 48 Stunden, wenn der (die) Infusionsbeutel (-flasche) gekühlt (2-8°C) aufbewahrt wird, und 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-Laktat-Lösung erfolgte.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verwenden. Wird das Produkt nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen für den Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders, und normalerweise dürfen 24 Stunden bei 2°C - 8°C nicht überschritten werden, 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 weiterer Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Caspofungin Xellia 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: 10 ml Typ-I-Glas-Durchstechflasche mit Bromobutyl-Stopfen und orangefarbenem Aluminiumverschluss mit transparenter abnehmbarer Kappe.

In Packungsgrößen zu je 1 Durchstechflasche erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution von Caspofungin Xellia

KEINE GLUKOSEHALTIGEN VERDÜNNUNGSMITTEL VERWENDEN, da Caspofungin Xellia in glukosehaltigen Verdünnungsmitteln nicht stabil ist. CASPOFUNGIN XELLIA NICHT MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN MISCHEN ODER ZUSAMMEN INFUNDIEREN, da keine Daten zur Kompatibilität von Caspofungin Xellia mit anderen intravenös zu verabreichenden Stoffen, Zusätzen oder Arzneimitteln verfügbar sind. Überprüfen Sie die Infusionslösung visuell auf Partikel oder Verfärbungen.

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

ANWEISUNGEN ZUR ANWENDUNG BEI ERWACHSENEN PATIENTEN

Schritt 1: Rekonstitution bei konventionellen Durchstechflaschen

Um das Pulver aufzulösen, wird die Durchstechflasche auf Raumtemperatur gebracht. Unter aseptischen Bedingungen werden 10,5 ml Wasser für Injektionszwecke zugegeben. Die Konzentration der Lösung in der Durchstechflasche beträgt dann 5,2 mg/ml.

Das weiße bis cremefarbene kompakte, lyophilisierte Pulver löst sich vollständig auf. Es wird so lange vorsichtig gemischt, bis die Lösung klar ist. Diese Stammlösung ist auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Sie kann bis zu 24 Stunden bei □ 25°C aufbewahrt werden.

Schritt 2: Herstellung der Infusionslösung für den Patienten aus der Stammlösung von Caspofungin Xellia

Verdünnungsmittel für die fertige Infusionslösung sind: sterile physiologische Kochsalzlösung für Injektionszwecke oder Ringer-Laktat-Lösung.

Unter aseptischen Bedingungen wird die entsprechende Menge des Stammlösungs-Konzentrates (siehe nachfolgende Tabelle) in eine(n) Infusionsbeutel oder -flasche mit 250 ml Inhalt gegeben. Wenn es medizinisch notwendig ist, können Tagesdosen von 50 mg oder 35 mg auch in ein reduziertes Infusionslösungsvolumen von 100 ml gegeben werden. Sollte die Lösung trüb sein oder Ausfällungen aufweisen, darf sie nicht verwendet werden.

ZUBEREITUNG DER INFUSIONSLÖSUNG FÜR ERWACHSENE

| DOSIS* | Menge des rekonstituierten Caspofungin Xellia für Zugabe in einen IV-Beutel oder eine IV-Flasche | Standardzubereitung (Zugabe des rekonstituierten Caspofungin Xellia zu 250 ml) Endkonzentration | Infusion reduzierten Volumens (Zugabe des rekonstituierten Caspofungin Xellia zu 100 ml) Endkonzentration |
|---|--|---|---|
| 50 mg | 10 ml | 0,20 mg/ml | - |
| 50 mg bei reduziertem Volumen | 10 ml | - | 0,47 mg/ml |
| 35 mg bei mittelschwerer Beeinträchtigung der Leber (aus einer 50 mg Durchstechflasche) | 7 ml | 0,14 mg/ml | - |
| 35 mg bei mittelschwerer Beeinträchtigung der Leber (aus einer 50 mg Durchstechflasche) bei reduziertem Volumen | 7 ml | - | 0,34 mg/ml |

* Zur Rekonstitution aller Durchstechflaschen müssen 10,5 ml verwendet werden.

ANWEISUNGEN ZUR ANWENDUNG BEI PÄDIATRISCHEN PATIENTEN

Berechnung der Körperoberfläche (KOF) für Dosierungen für Kinder und Jugendliche

Berechnen Sie vor der Zubereitung der Infusion die Körperoberfläche (KOF) des Patienten mithilfe der folgenden Formel: (Mosteller-Formel)

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

Zubereitung der 70 -mg/m²-Infusion für pädiatrische Patienten im Alter von >3 Monaten (bei Verwendung einer 70 -mg -Durchstechflasche)

1. Bestimmen Sie die Initialdosis, die für den pädiatrischen Patienten verwendet wird, indem Sie die KOF des Patienten (wie oben berechnet) und folgende Gleichung verwenden:

$$\text{KOF (m}^2\text{)} \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Initialdosis}$$

Die Maximaldosis am ersten Tag darf 70 mg ungeachtet der für den Patienten berechneten Dosis nicht überschreiten.

2. Bringen Sie die gekühlte Durchstechflasche Caspofungin Sandoz auf Zimmertemperatur.
3. Geben Sie unter aseptischen Bedingungen 10,5 ml Wasser für Injektionszwecke hinzu.^a Diese rekonstituierte Lösung kann bis zu 24 Stunden bei maximal 25° C gelagert werden.^b Dies ergibt eine endgültige Konzentration von Caspofungin in der Durchstechflasche von 7,2 mg/ml.
4. Entnehmen Sie der Durchstechflasche das Volumen des Arzneimittels, das der berechneten Initialdosis entspricht (Schritt 1). Unter aseptischen Bedingungen wird dieses Volumen (ml)^c des Caspofungin Sandoz Stammlösungs-Konzentrates in eine(n) Infusionsbeutel (oder -flasche) mit 250 ml 0,9 %-iger, 0,45 %-iger, oder 0,225 %-iger Natriumchloridlösung oder Ringer-Laktat-Lösung gegeben. Alternativ kann dieses Volumen (ml)^c des Caspofungin Sandoz Stammlösungs-Konzentrates in ein reduziertes Volumen von 0,9 %-iger, 0,45 %-iger oder 0,225 %-iger Natriumchloridlösung oder Ringer-Laktat-Lösung gegeben werden, wobei eine Endkonzentration von 0,5 mg/ml nicht überschritten werden darf. Diese Infusionslösung muss innerhalb von 24 Stunden verbraucht werden, wenn sie bei oder unter 25°C aufbewahrt wird, oder innerhalb von 48 Stunden, wenn sie im Kühlschrank bei 2-8°C aufbewahrt wird.

Zubereitung der 50-mg/m²-Infusion für pädiatrische Patienten im Alter von >3 Monaten (bei Verwendung einer 50-mg- oder 70-mg-Durchstechflasche)

1. Bestimmen Sie die Initialdosis, die für den pädiatrischen Patienten verwendet wird, indem Sie die KOF des Patienten (wie oben berechnet) und folgende Gleichung verwenden:

$$\text{KOF (m}^2\text{)} \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Initialdosis}$$

Die Maximaldosis am ersten Tag darf 70 mg ungeachtet der für den Patienten berechneten Dosis nicht überschreiten.

2. Bringen Sie die gekühlte Durchstechflasche Caspofungin Sandoz auf Zimmertemperatur.
3. Geben Sie unter aseptischen Bedingungen 10,5 ml Wasser für Injektionszwecke hinzu.^a Diese rekonstituierte Lösung kann bis zu 24 Stunden bei maximal 25° C gelagert werden.^b Dies ergibt eine endgültige Konzentration von Caspofungin in der Durchstechflasche von 7,2 mg/ml.
4. Entnehmen Sie der Durchstechflasche das Volumen des Arzneimittels, das der berechneten Initialdosis entspricht (Schritt 1). Unter aseptischen Bedingungen wird dieses Volumen (ml)^c des Caspofungin Sandoz Stammlösungs-Konzentrates in eine(n) Infusionsbeutel (oder -flasche) mit 250 ml 0,9 %-iger, 0,45 %-iger, oder 0,225 %-iger Natriumchloridlösung oder Ringer-Laktat-Lösung gegeben. Alternativ kann dieses Volumen (ml)^c des Caspofungin Sandoz Stammlösungs-Konzentrates in ein reduziertes Volumen von 0,9 %-iger, 0,45 %-iger oder 0,225 %-iger Natriumchloridlösung oder Ringer-Laktat-Lösung gegeben werden, wobei eine Endkonzentration von 0,5 mg/ml nicht überschritten werden darf. Diese Infusionslösung muss innerhalb von 24 Stunden verbraucht werden, wenn sie bei oder unter 25°C aufbewahrt wird, oder innerhalb von 48 Stunden, wenn sie im Kühlschrank bei 2-8°C aufbewahrt wird.

Anmerkungen zur Zubereitung:

^a Der weiße bis cremefarbene, kompakte Pulverblock löst sich vollständig auf. Vorsichtig mischen, bis Sie eine klare und farblose Lösung erhalten.

^b Überprüfen Sie die rekonstituierte Lösung während der Rekonstitution und vor der Infusion visuell auf Partikel oder Verfärbung. Nicht verwenden, wenn die zubereitete Lösung trüb ist oder Ausfällungen aufweist.

^c Caspofungin Xellia ist so formuliert, dass eine volle Dosis gemäß Etikett (50 mg) erhalten wird, wenn 10 ml aus der Durchstechflasche entnommen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Xellia Pharmaceuticals ApS
Dalslandsgade 11
2300 Kopenhagen S
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.:

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2016

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten