

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

CANCIDAS 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.  
CANCIDAS 70 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

CANCIDAS 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.  
Hvert hætteglas indeholder 50 mg caspofungin (som acetat).

CANCIDAS 70 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.  
Hvert hætteglas indeholder 70 mg caspofungin (som acetat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Før rekonstitution er pulveret et fast, hvidt/brækket hvidt pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

- Behandling af invasiv candidiasis hos voksne patienter eller børn.
- Behandling af invasiv aspergillose hos voksne patienter eller børn, der er refraktære eller intolerante over for amphotericin B, lipidformuleringer af amphotericin B og/eller itraconazol. Refraktion defineres som progression af infektion eller manglende bedring efter mindst 7 dages forudgående behandling med terapeutiske doser af effektivt antimykotisk lægemiddel.
- Empirisk behandling af formodede svampeinfektioner (som fx *Candida* eller *Aspergillus*) hos febrile voksne patienter eller børn med neutropeni.

### 4.2 Dosering og administration

Caspofungin skal initieres af en læge, som har erfaring i at behandle invasive svampeinfektioner.

#### Dosering

##### *Voksne patienter*

Der bør gives enkelt mætningsdosis på 70 mg på Dag 1, herefter 50 mg dagligt. Efter den initiale 70 mg mætningsdosis, anbefales caspofungin 70 mg daglig til patienter som vejer mere end 80 kg (se afsnit 5.2). Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af køn og race (se pkt. 5.2).

##### *Pædiatrisk population (12 måneder til 17 år)*

Hos børn (i alderen 12 måneder til 17 år) skal dosis baseres på patientens legemsoverfladeareal (se Instructions for Use in Paediatric Patients, Mosteller<sup>1</sup> Formula). For alle indikationer bør en enkelt mætningsdosis på 70 mg/m<sup>2</sup> (som ikke må overstige en faktisk dosis på 70 mg) administreres på Dag 1 efterfulgt af 50 mg/m<sup>2</sup> dagligt (som ikke må overstige en faktisk dosis på 70 mg dagligt). Hvis den daglige dosis på 50 mg/m<sup>2</sup> tåles godt, men ikke giver tilstrækkeligt klinisk respons, kan den daglige dosis øges til 70 mg/m<sup>2</sup> dagligt (som ikke må overstige den faktiske daglige dosis på 70 mg).

---

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

Caspofungins sikkerhed og virkning hos nyfødte og spædbørn under 12 måneder er ikke tilstrækkeligt undersøgt i kliniske undersøgelser. Forsigtighed tilrådes ved behandling af denne aldersgruppe. Begrænsede data tyder på, at caspofungin 25 mg/m<sup>2</sup> dagligt til nyfødte og spædbørn (under 3 måneder) og 50 mg/m<sup>2</sup> dagligt til små børn (3-11 måneder) kan overvejes (se pkt. 5.2).

#### Varighed af behandling

Varigheden af empirisk behandling skal baseres på patientens kliniske respons. Behandlingen bør fortsættes op til 72 timer efter resolution af neutropeni (ANC $\geq$ 500). Patienter med svampeinfektioner bør modtage behandling i mindst 14 dage og behandlingen bør fortsættes i mindst 7 dage efter resolution af såvel neutropeni som kliniske symptomer.

Behandlingens varighed fastsættes individuelt og bør baseres på patientens kliniske og mikrobiologiske respons. Når tegn og symptomer på invasiv candidiasis er forbedrede, og kulturer er blevet negative, kan skift til oral antimykotisk behandling overvejes. Generelt bør antimykotisk behandling fortsætte i mindst 14 dage efter sidste positive dyrkning.

Behandlingens varighed for invasiv aspergillose fastsættes individuelt og bør baseres på sværhedsgraden af patientens primærsygdom, restitution efter immunosuppression og klinisk respons. Generelt bør behandlingen fortsætte i mindst 7 dage efter symptomresolution.

Information vedrørende sikkerhed ved behandlingsvarighed over 4 uger er begrænset. Tilgængelige data indikerer dog, at caspofungin fortsat er veltolereret ved længere behandlingsforløb (op til 162 dage hos voksne patienter og 87 dage hos pædiatriske patienter).

#### Særlige populationer

##### *Ældre patienter*

Arealet under kurven (AUC) øges med ca. 30% hos ældre patienter ( $\geq$ 65 år). Systematisk dosisjustering er dog ikke nødvendig. Erfaring med behandling af patienter  $\geq$ 65 år er begrænset (se pkt. 5.2).

##### *Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis på baggrund af nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

##### *Nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til voksne patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 5-6). Til voksne patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 7-9) anbefales caspofungin 35 mg dagligt på baggrund af farmakokinetiske data. Initial mætningsdosis på 70 mg bør administreres på Dag 1. Der er ingen klinisk erfaring hos voksne patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh score større end 9) og hos børn med alle grader af nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

#### Samtidig administration af induktorer af metaboliske enzymer

Begrænsede data tyder på, at det bør overvejes at øge den daglige dosis af caspofungin til 70 mg efter mætningsdosis på 70 mg, når caspofungin hos voksne patienter administreres samtidigt med visse induktorer af metaboliske enzymer (se pkt. 4.5). Når caspofungin hos børn (i alderen 12 måneder til 17 år) administreres samtidigt med de samme induktorer af metaboliske enzymer (se pkt. 4.5), bør en dosis caspofungin på 70 mg/m<sup>2</sup> dagligt overvejes (som ikke må overstige en faktisk dosis på 70 mg).

#### Administration

Efter rekonstitution og fortynding skal opløsningen administreres ved langsom intravenøs infusion over ca. 1 time. For vejledning om rekonstitution se pkt. 6.6.

Der findes både 70 mg og 50 mg hætteglas.  
Caspofungin bør gives som infusion en gang dagligt.

### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der er rapporteret om anafylaksi under administration af caspofungin. Hvis dette forekommer, skal caspofungin seponeres, og passende behandling administreres. Der er rapporteret om mulige histaminmedierede reaktioner, herunder udslæt, ansigtshævelse, angioødem, pruritus, varmfornemmelse eller bronkospasmer, som kan kræve seponering og/eller administration af passende behandling.

Begrænsede data tyder på at mindre almindelige ikke-*Candida* gærsvampe og ikke-*Aspergillus* skimmelsvampe ikke dækkes af caspofungin. Effekten af caspofungin over for disse svampepatogener er ikke fastlagt.

Samtidig administration af caspofungin og ciclosporin er blevet evalueret hos raske voksne frivillige og hos patienter. Nogle raske voksne frivillige, der fik ciclosporin 2 doser a 3 mg/kg sammen med caspofungin, viste forbigående stigninger i alanin transaminase (ALAT) og aspartat transaminase (ASAT) på op til 3 gange den øvre grænse i normalområdet, som svandt ved seponering. I en retrospektiv undersøgelse af 40 patienter, som blev behandlet med caspofungin efter markedsføringen og ciclosporin i 1-290 dage (median 17,5 dage), blev der ikke observeret nogen alvorlige hepatiske bivirkninger. Disse data tyder på, at caspofungin kan anvendes hos patienter, der behandles med ciclosporin, hvis de potentielle fordele overstiger de potentielle risici. Tæt monitorering af leverenzymene skal overvejes, hvis caspofungin og ciclosporin administreres samtidigt.

Hos voksne patienter med let til moderat nedsat leverfunktion øgedes AUC med hhv. ca. 20% og 75%. Reduktion af daglig dosis til 35 mg anbefales til voksne med moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen klinisk erfaring med voksne med svært nedsat leverfunktion eller med børn med alle grader af nedsat leverfunktion. En højere eksponering end for moderat nedsat leverfunktion forventes, og caspofungin skal anvendes med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Der er set laboratoriemæssige abnormaliteter i leverfunktionsprøver hos raske frivillige samt voksne og pædiatriske patienter, der er blevet behandlet med caspofungin. Hos nogle voksne og pædiatriske patienter med alvorlige primærsygdomme, som havde fået adskillige samtidige behandlingsregimer med caspofungin, er der rapporteret tilfælde af klinisk signifikant leverdysfunktion, hepatitis og leversvigt; årsagssammenhæng med caspofungin er ikke påvist. Patienter, som får unormale leverfunktionsprøver under behandling med caspofungin, skal monitoreres for tegn på forværring af leverfunktionen, og risiko/fordel ved fortsat caspofungin-behandling skal revurderes.

Efter markedsføring er der set tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ved brug af caspofungin. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med allergiske hudreaktioner i anamnesen (se pkt. 4.8).

#### Anvendelse under renal erstatningsterapi (*renal replacement therapy, RRT*)

Hos patienter, som modtager caspofungin under kontinuerlig RRT, kan anvendelsen af polyacrylonitrilafledte membraner (f.eks. under hemofiltrering eller hemodiafiltrering) resultere i adsorption af lægemidlet, hvilket potentielt kan reducere effekten af caspofungin. En øget dosis kan muligvis ikke forhindre denne effekt. Det anbefales at bruge en alternativ ekstrakorporal membran eller en anden antimykotisk behandling. Risikoen for behandlingssvigt kan føre til forværret infektion og død.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas og anses i det væsentlige for at være natriumfrit.

#### 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

*In-vitro* undersøgelser viser, at caspofungin ikke hæmmer noget enzym i cytokrom P450 (CYP) systemet. I kliniske undersøgelser, inducerede caspofungin ikke CYP3A4 metabolisme af andre stoffer. Caspofungin er ikke et substrat for P-glykoprotein og er et dårligt substrat for CYP-enzymet. Der er dog i farmakologiske, og i kliniske, undersøgelser vist interaktion mellem caspofungin og andre lægemidler (se nedenfor).

I to kliniske undersøgelser med raske voksne frivillige, øgede ciclosporin A (en dosis a 4 mg/kg eller to doser a 3 mg/kg administreret med 12 timers mellemrum) caspofungins AUC med ca. 35%. Disse øgninger i AUC hænger sandsynligvis sammen med reduceret hepatisk optagelse af caspofungin. Caspofungin øgede ikke ciclosporins plasmaniveauer. Der sås, ved samtidig administration af caspofungin og ciclosporin, forbigående stigninger i lever ALAT og ASAT, på op til 3 gange i normalområdet, som svandt ved seponering. I en retrospektiv undersøgelse af 40 patienter, som blev behandlet med caspofungin efter markedsføringen og ciclosporin i 1-290 dage (median 17,5 dage), blev der ikke observeret alvorlige hepatiske bivirkninger (se pkt. 4.4). Tæt monitorering af leverenzymerne skal overvejes, hvis de to produkter administreres samtidigt.

Caspofungin reducerede mindste målte koncentration af tacrolimus med 26% hos frivillige raske voksne. Standardmonitorering af serumkoncentrationer af tacrolimus, samt hensigtsmæssig justering af tacrolimusdosis, skal anvendes til patienter i behandling med begge præparater.

Kliniske undersøgelser med raske voksne frivillige viser, at itraconazol, amphotericin B, mycophenolat, nelfinavir eller tacrolimus ikke ændrer caspofungins farmakokinetik i klinisk relevant grad. Caspofungin havde ingen indvirkning på farmakokinetikken for amphotericin B, itraconazol, rifampicin eller mycophenolat mofetil. Selvom sikkerhedsdata er begrænsede, kræves ingen særlige forholdsregler, når amphotericin B, itraconazol, nelfinavir eller mycophenolat mofetil administreres sammen med caspofungin.

Rifampicin forårsagede en 60% øgning i AUC og 170% øgning i mindste målte koncentration af caspofungin på den første dag med co-administration når lægemidlerne blev initieret samtidigt hos raske voksne frivillige. Det mindste målte niveau for caspofungin faldt gradvist efter gentagen administration. Efter to ugers administration havde rifampicin begrænset effekt på AUC, mens det mindste målte niveau var 30% lavere end hos voksne patienter, som fik caspofungin alene. Interaktionsmekanismen kan muligvis skyldes en initial hæmning og efterfølgende induktion af transportproteiner. En lignende effekt kan forventes for andre lægemidler, der inducerer metaboliske enzymer. Begrænsede data fra populations-farmakokinetiske undersøgelser indikerer, at samtidig administration af caspofungin og induktorerne efavirenz, nevirapin, rifampicin, dexamethason, fenytoin eller carbamazepin kan resultere i et fald i caspofungins AUC. Det bør overvejes at øge den daglige dosis af caspofungin til 70 mg hos voksne patienter, efter mætningsdosis på 70 mg, når induktorer af metaboliske enzymer administreres samtidigt (se pkt. 4.2).

Alle lægemiddelinteraktionsundersøgelser hos voksne, som er beskrevet ovenfor, blev udført med en daglig caspofungindosis på 50 eller 70 mg. Interaktion mellem højere doser af caspofungin og andre lægemidler er ikke formelt undersøgt.

Resultaterne fra regressionsanalyser af farmakokinetiske data tyder på, at samtidig administration af dexamethason og caspofungin kan medføre klinisk betydningsfulde fald i dalkoncentrationer af caspofungin hos børn. Dette fund kan indikere, at børn vil få de samme fald med induktorer som voksne. Når caspofungin administreres til børn (12 måneder til 17 år) sammen med induktorer af lægemiddelelimination, som rifampicin, efavirenz, nevirapin, phenytoin, dexamethason eller carbamazepin, bør en caspofungindosis på 70 mg/m<sup>2</sup> dagligt overvejes (må ikke overstige en faktisk daglig dosis på 70 mg).

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af caspofungin hos gravide kvinder. Caspofungin må ikke anvendes under graviditet, med mindre dette er klart nødvendigt. Dyreforsøg har påvist udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3). Caspofungin er vist at passere placentabarrieren i dyreforsøg.

### Amning

Det er ukendt, om caspofungin udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at caspofungin udskilles i mælk. Kvinder, der får caspofungin, bør ikke amme.

### Fertilitet

I studier udført med han- og hunrotter var der ingen virkning på fertiliteten med caspofungin (se pkt. 5.3). Der er ingen kliniske data for caspofungin til vurdering af dets indvirkning på fertiliteten.

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke lavet undersøgelser af, hvorvidt CANCIDAS påvirker evnen til at føre bil og betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

Der er rapporteret om overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi og mulige histaminmedierede reaktioner) (se pkt. 4.4).

Hos patienter med invasiv aspergillose er der også rapporteret om lungeødemer, ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) samt radiografiske infiltrationer.

### Voksne patienter

I alt 1.865 voksne personer modtog i kliniske undersøgelser enkeltdoser eller gentagne doser caspofungi: 564 patienter med febril neutropeni (undersøgelse med empirisk behandling), 382 patienter med invasiv candidiasis, 228 patienter med invasiv aspergillose, 297 patienter med lokaliserede *Candida* infektioner og 394 personer blev inkluderet i fase I undersøgelser. Patienterne i undersøgelsen med empirisk behandling havde modtaget kemoterapi for malignitet eller havde fået hæmatopoietisk stamcelle transplantation (inklusive 39 allogene transplantationer). I undersøgelserne med patienter med dokumenterede *Candida* infektioner havde de fleste patienter med invasive *Candida*-infektioner alvorlige primærsygdomme (for eksempel hæmatologisk eller anden malignitet, nyligt større kirurgisk indgreb, HIV), med behov for adskillige samtidige behandlingsregimer. Patienterne i den non-komparative *Aspergillus*-undersøgelse havde ofte alvorlige prædisponerende tilstande (for eksempel knoglemarvs- eller stamcelletransplantation, malign hæmatologisk sygdom, solide tumorer eller organtransplantation), med behov for adskillige samtidige behandlingsregimer.

Phlebitis var, hos alle patientpopulationer, en hyppigt rapporteret bivirkning fra infusionsstedet. Andre lokale reaktioner inkluderede erythem, smerter/ømhed, kløe, væsken samt brændende fornemmelse.

Indberettede kliniske og laboratoriemæssige abnormaliteter blandt alle voksne, der er behandlet med caspofungin (i alt 1.780), var sædvanligvis milde og krævede sjældent seponering.

### Bivirkningstabel

Følgende bivirkninger er rapporteret under kliniske studier og/eller efter markedsføring:

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Almindelig (<math>\geq 1/100</math> til <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Ikke almindelig (<math>\geq 1/1.000</math> til <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)</b>
--------------------------	--	--	---

<b>Blod og lymfesystem</b>	Nedsat hæmoglobin, nedsat hæmatokrit, nedsat antal hvide blodlegemer	Anæmi, trombocytopeni, koagulopati, leukopeni, forhøjet eosinofiltal, fald i trombocytal, forhøjet trombocytal, fald i lymfocytal, forhøjet antal hvide blodlegemer, fald i neutrofiltal	
<b>Metabolisme og ernæring</b>	Hypokaliæmi	Overhydrering, hypomagnesiæmi, anoreksi, elektrolytforstyrrelser, hyperglykæmi, hypokalcæmi, metabolisk acidose	
<b>Psykiske forstyrrelser</b>		Angst, desorientering, søvnløshed	
<b>Nervesystemet</b>	Hovedpine	Svimmelhed, dysgeusi, paræstesi, dødsighed, tremor, hypæstesi	
<b>Øjne</b>		Okulær icterus, sløret syn, øjenlågsødem, øget tåresekretion	
<b>Hjerte</b>		Palpitationer, takykardi, arytm, atrieflimren, kongestiv hjerteinsufficiens	
<b>Vaskulære sygdomme</b>	Flebit	Tromboflebit, ansigtsrødme, hedetur, hypertension, hypotension	
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	Dyspnø	Næsetilstopning, faryngolaryngeal smerte, takypnø, bronkospasmer, hoste, paroksysmatisk natlig dyspnø, hypoksi, rhonchi, hvæsende vejrtrækning	
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Kvalme, diarré, opkastning	Abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, mundtørhed, dyspepsi, abdominalgener, abdominal udspiling, ascites, obstipation, dysfagi, flatulens	
<b>Lever og galdeveje</b>	Forhøjede levertal (ALAT, ASAT, alkalisk fosfatase, konjugeret bilirubin, blodbilirubin)	Kolestase, hepatomegali, hyperbilirubinæmi, gulsot, unormal leverfunktion, levertoksicitet, leversygdom, forhøjet gamma-glutamyltransferase	
<b>Hud og subkutane væv</b>	Udslæt, pruritus, erytem, hyperhidrose	Erythema multiforme, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, kløende udslæt, urticaria, allergisk dermatitis, universel pruritus, erytematøst udslæt, universelt udslæt, morbilliformt udslæt, hudlæsioner	Toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrom (se pkt. 4.4)
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Artralgi	Rygsmarter, ekstremitetssmerter, knoglesmerter, muskelsvaghed, myalgi	
<b>Nyrer og urinveje</b>		Nedsat nyrefunktion, akut nyresvigt	
<b>Almene symptomer og reaktioner på</b>	Pyreksi, kuldegysninger,	Smerter, smerter på kateterstedet, træthed,	

<i>administrationsstedet</i>	kløe på infusionsstedet	kuldefølelse, varmfølelse, erytem på infusionsstedet, induration på infusionsstedet, smerte på infusionsstedet, hævelse på infusionsstedet, flebit på infusionsstedet, perifert ødem, ømhed, gener i brystet, bryst smerter, ansigtsødem, følelse af temperaturændring, induration, ekstravasation på infusionsstedet, irritation på infusionsstedet, flebit på infusionsstedet, udslæt på infusionsstedet, urticaria på infusionsstedet, erytem på infusionsstedet, ødem på infusionsstedet, smerter på infusionsstedet, hævelse på infusionsstedet, utilpashed, ødemer.	
<i>Undersøgelser</i>	Nedsat kalium i blodet, nedsat albumin i blodet	Forhøjet blodkreatinin, positiv test for røde blodlegemer i urinen, nedsat totalprotein, protein i urinen, forlænget protrombintid, forkortet protrombintid, nedsat natrium i blodet, forhøjet natrium i blodet, nedsat calcium i blodet, forhøjet calcium i blodet, nedsat chlorid i blodet, forhøjet blodglucose, nedsat magnesium i blodet, nedsat phosphor i blodet, forhøjet phosphor i blodet, forhøjet urinstof i blodet, forlænget aktiveret partiel tromboplastintid, nedsat hydrogencarbonat i blodet, forhøjet indhold af chlorid i blodet, forhøjet kalium i blodet, forhøjet blodtryk, nedsat urinsyre i blodet, blod i urinen, unormale vejrtrækningslyde, fald i carbondioxid, stigning i koncentrationen af immunsuppresiva, stigning i INR, cylindre i urinen, positiv test for hvide blodlegemer i urinen, øget pH i urinen.	

Caspofungin er også blevet vurderet ved 150 mg dagligt (i op til 51 dage) hos 100 voksne patienter (se pkt. 5.1). Undersøgelsen sammenlignede caspofungin 50 mg dagligt (efter en startdosis på 70 mg på dag 1) versus 150 mg dagligt i behandlingen af invasiv candidiasis. I denne patientgruppe var sikkerheden for caspofungin ved den høje dosis generelt den samme som hos de patienter, der fik caspofungin i en daglig dosis på 50 mg. Den del af patienterne, der fik en alvorlig lægemiddelrelateret bivirkning eller en lægemiddelrelateret bivirkning, som førte til seponering af caspofungin, var sammenlignelig i de to behandlingsgrupper.

### Pædiatriske patienter

Data fra 5 kliniske studier hos 171 børn indikerer, at den overordnede incidens af kliniske bivirkninger (26,3%; 95%CI-19,9, 33,6) ikke er værre end for voksne i behandling med caspofungin (43,1%; 95% CI-40,0, 46,2). Dog har børn sandsynligvis en anden bivirkningsprofil i forhold til voksne patienter. De mest almindelige lægemiddelrelaterede kliniske bivirkninger, der er rapporteret hos børn behandlet med caspofungin var pyreksi (11,7%), udslæt (4,7%) og hovedpine (2,9%).

### Bivirkningstabel

Der er rapporteret følgende bivirkninger:

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Meget almindelig (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Almindelig (<math>\geq 1/100</math> til <math>&lt; 1/10</math>)</b>
<b>Blod og lymfesystem</b>		Forhøjet eosinofiltal
<b>Nervesystemet</b>		Hovedpine
<b>Hjerte</b>		Takykardi
<b>Vaskulære sygdomme</b>		Ansigtssrødme, hypotension
<b>Lever og galdeveje</b>		Forhøjede leverenzymmer (ASAT, ALAT)
<b>Hud og subkutane væv</b>		Udslæt, pruritus
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Feber	Kuldegysninger, smerter ved kateterstedet
<b>Undersøgelser</b>		Nedsat kalium i blodet, hypomagnesiæmi, forhøjet glucose, fald i phosphor og stigning i phosphor

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er rapporteret utilsigtet administration af op til 400 mg caspofungin i løbet af en dag. Disse tilfælde har ikke resulteret i klinisk vigtige bivirkninger. Caspofungin er ikke dialyserbart.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimykotikum til systemisk anvendelse ATC-kode: J02AX04

#### Virkningsmekanisme

Caspofungin er et semisyntetisk lipopeptid (echinocandin), syntetiseret fra et fermenteringsprodukt af *Glarea lozoyensis*. Caspofunginacetat hæmmer syntesen af beta (1,3)-D-glucan, en vigtig bestanddel af cellevæggen i mange trådsvampe og i gær. Beta (1,3)-D-glucan findes ikke i pattedyrsceller.

Caspofungin virker fungicid mod *candidagær*. *In vitro* og *in vivo* undersøgelser viser, at når *Aspergillus* udsættes for caspofungin, resulterer det i lysering og død af svampetrådenes apikale spidser og punkter ved cellevækst og celledeling.

#### Farmakodynamisk virkning

Caspofungin virker *in vitro* mod *Aspergillus*arter (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52] og *Aspergillus candidus* [N = 3]). Caspofungin virker *in vitro* også mod *Candida*arter (*Candida albicans* [N = 1032], *Candida dubliensis* [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] og *Candida tropicalis* [N = 258]), inklusive isolater med multiresistente transportmutationer og dem med erhvervet eller egenstimulerende resistens mod fluconazol, amphotericin B og 5-flucytosin. Der blev udført følsomhedstest i overensstemmelse med en modifikation af såvel Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI tidligere kendt som National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCSL]) M38-A2-metoden (for *Aspergillus*arter) og M27-A3-metoden (for *Candida*arter).

EUCAST har fastlagt standardiserede teknikker for følsomhedstest for gærsvampe. EUCAST-grænseværdier er endnu ikke fastlagt for caspofungin på grund af en betydelig variation mellem laboratorierne i grænseværdier for den mindste hæmmende koncentration (MIC-værdier). I stedet for grænseværdier skal *Candida*-isolater, som er følsomme for anidulafungin så vel som for micafungin, anses for at være følsomme for caspofungin. Ligeledes kan *C. parapsilosis*-isolater, som er intermediært følsomme for anidulafungin og micafungin, anses for at være intermediært følsomme for caspofungin.

### Resistensmekanisme

Under behandling er der identificeret *Candida*-isolater med reduceret følsomhed over for caspofungin hos et lille antal patienter (MIC-værdier for caspofungin > 2 mg/l (stigning på 4 til 30 gange i MIC) er rapporteret ved anvendelse af standardiserede MIC-testteknikker godkendt af CLSI). Den resistensmekanisme, der blev identificeret, er FKS1- og/eller FKS2-genmutationer (for *C. glabrata*). Disse tilfælde har været associeret med dårlige kliniske resultater.

Udvikling af *in vitro* resistens over for caspofungin af *Aspergillus*arter er identificeret. I begrænset klinisk erfaring er resistens over for caspofungin set hos patienter med invasiv aspergillose. Resistensmekanismen er ikke fastlagt. Incidensen af resistens over for caspofungin ved forskellige kliniske isolater af *Aspergillus* er sjælden. Caspofungin-resistens hos *Candida* er observeret, men incidensen kan variere alt efter art og region.

### Klinisk virkning og sikkerhed

*Invasiv Candidiasis hos voksne patienter:* Der blev inkluderet 239 patienter i en initial undersøgelse med henblik på at sammenligne caspofungin med amphotericin B til behandling af invasiv candidiasis. 24 patienter havde neutropeni. Den hyppigste diagnose var blodforgiftning (candidaæmi) (77%, n=186) og *Candida*-peritonitis (8%, n=19); patienter med *Candida* endocarditis, osteomyelitis eller meningitis blev holdt ude af denne undersøgelse. Der administreredes, efter en mætningsdosis på 70 mg, caspofungin 50 mg, en gang dagligt, mens amphotericin B administreredes med 0,6-0,7 mg/kg/dag til patienter uden neutropeni og 0,7-1,0 mg/kg/dag til patienter med neutropeni. Gennemsnitsvarigheden af intravenøs behandling var 11,9 dage, med et variationsområde på 1-28 dage. Et gunstigt respons krævede både resolution af symptomer og mikrobiologisk clearance af *candida*-infektionen. 224 patienter blev inkluderet i den primære effektanalyse (MITT analyse) af respons efter afslutning af IV-behandling; positive responsrater for behandling af invasiv candidiasis var sammenlignelige for caspofungin (73% [80/109]) og amphotericin B (62% [71/115]) [% forskel 12,7 (95,6% CI -0,7; 26,0)]. Blandt patienter med candidaæmi, var den positive respons rate efter endt IV-behandling sammenlignelig for caspofungin (72% (66/92)) og amphotericin B (63% (59/94)) i den primære effektanalyse (MITT analyse) [% forskel 10,0 (95,0% CI -4,5; 24,5)] Data fra patienter med ikke-blod infektionssteder var mere begrænsede. Gunstige responsrater hos patienter med neutropeni var 7/14 (50%) i caspofungin-gruppen og 4/10 (40%) i amphotericin B-gruppen.. Disse begrænsede data støttes af resultatet af undersøgelsen af empirisk behandling.

I en anden undersøgelse fik patienter med invasiv candidiasis caspofungin 50 mg/dag (efter en startdosis på 70 mg på dag 1) eller caspofungin 150 mg/dag (se pkt. 4.8). I denne undersøgelse blev caspofungindosen administreret over 2 timer (i stedet for standardadministrationen over 1 time). Undersøgelsen udelukkede patienter, hvor der var mistanke om *Candida* endocarditis, meningitis eller osteomyelitis. Da denne var en primær undersøgelse, blev patienter, som var refraktære over for tidligere antimykotisk behandling, også udelukket. Antallet af patienter med neutropeni var også begrænset i denne undersøgelse (8,0%). Effekt var et andet sekundært endpoint i denne undersøgelse. De patienter, der opfyldte inklusionskriterierne og fik en eller flere doser caspofungin, blev inkluderet

i effektanalysen. Den samlede positive respons ved afslutningen af caspofunginbehandlingen var den samme i de to behandlingsgrupper: 72% (73/102) og 78% (74/95) i behandlingsgrupperne med henholdsvis caspofungin 50 mg og 150 mg (difference 6,3% [95% konfidensinterval -5,9; 18,4]).

*Invasiv Aspergillose hos voksne patienter:* 69 voksne patienter (i alderen 18-80) med invasiv aspergillose blev inkluderet i en åben, non-komparativ undersøgelse, med henblik på at vurdere sikkerhed, tolerabilitet samt effekt af caspofungin. Patienterne skulle være enten refraktære (sygdomsprogression eller manglende bedring ved andre antimykotiske behandlinger givet i mindst 7 dage) (84% af de inkluderede patienter), eller intolerante (16% af de inkluderede patienter) over for andre antimykotiske standardbehandlinger. De fleste patienter havde primærsygdomme (malign hæmatologisk sygdom [N = 24], allogen knoglemarvstransplantation eller stamcelletransplantation [N = 18], organtransplantation [N = 8], solid tumor [N = 3], eller andre tilstande [N = 10]). Der anvendtes faste definitioner, fastsat efter "Mycoses Study Group" kriterier, til at diagnosticere invasiv aspergillose og til behandlingsrespons (gunstigt respons krævede klinisk signifikant radiografisk forbedring såvel som forbedring i tegn og symptomer). Den gennemsnitlige varighed af behandlingen var 33,7 dage, inden for en ramme af 1-162 dage. Et uafhængigt ekspertpanel fastslog, at 41% (26/63) af patienterne, der fik mindst en dosis caspofungin, havde gunstigt respons. Af de patienter der fik mere end 7 dages behandling med caspofungin, havde 50% (26/52) gunstigt respons. Raterne af gunstigt respons for patienter som enten var refraktære eller intolerante overfor tidligere behandlinger var hhv. 36% (19/53) og 70% (7/10). Selvom doserne af tidligere anvendt antimykotisk behandling for 5 af patienterne, der var inkluderet som refraktære, var lavere end de doser der ofte gives for invasiv aspergillose, var raterne af gunstigt respons under caspofunginbehandling for disse patienter magen til dem set for resten af de refraktære patienter (henholdsvis 2/5 og 17/48). Responsraterne hos patienter med lungesygdom eller ekstrapulmonal sygdom var hhv. 47% (21/45) og 28% (5/18). Blandt patienterne med ekstrapulmonal sygdom havde 2 ud af 8 patienter, der også havde verificeret, sandsynlig eller mulig CNS-inddragning, gunstigt respons.

*Empirisk behandling af febrile voksne patienter med neutropeni:* I en undersøgelse blev der inkluderet i alt 1.111 patienter med vedholdende feber og neutropeni. Disse blev behandlet enten med caspofungin 50 mg en gang daglig efter mætningsdosis på 70 mg caspofungin eller liposomal amphotericin B 3,0 mg/kg/dag. Egnede patienter havde fået kemoterapi mod malignitet eller havde fået hæmatopoietisk stamcelle transplantation, og havde neutropeni (<500 celler/mm<sup>3</sup> i 96 timer) og havde haft feber (>38,0 °C) uden respons i mere end 96 timer til parenteral antibakteriel behandling. Patienterne skulle behandles i op til 72 timer efter resolution af neutropeni, dog i højst 28 dage. Patienter med påvist svampeinfektion kunne imidlertid behandles i længere tid. Hvis lægemidlet var veltolereret, men feberen var vedholdende og den kliniske tilstand forværredes efter 5 dages behandling, kunne doseringen af studiemedicinen øges til 70 mg/dag caspofungin (13,3% af de behandlede patienter) eller til 5,0 mg/kg/dag liposomal amphotericin B (14,3% af de behandlede patienter). Der inkluderedes 1.095 patienter i den primære MITT (modificeret intention til at behandle) effekt analyse af generelt fordelagtigt respons; caspofungin (33,9%) var lige så effektivt som liposomal amphotericin B (33,7%) [% forskel 0,2 (95,2% CI -5,6; 6,0)]. Et samlet fordelagtigt respons krævede at alle 5 kriterier var opfyldt: (1) succesfuld behandling af enhver baseline svampeinfektion (caspofungin 51,9% [14/27], liposomal amphotericin B 25,9% [7/27]), (2) ingen ny- eller genopstået svampeinfektion under administration af studiemedicinen og i op til 7 dage efter endt behandling (caspofungin 94,8% [527/556], liposomal amphotericin B 95,5% [515/539]), (3) overlevelse i 7 dage efter afsluttet behandling med studiemedicin (caspofungin 92,6% [515/556], liposomal amphotericin B 89,2% [481/539]), (4) ingen afbrydelse af behandling med studiemedicinen på grund af lægemiddelrelateret toksicitet eller manglende effekt caspofungin 89,7% [499/556], liposomal amphotericin B 85,5% [461/539]), og (5) resolution af feber i perioden med neutropeni (caspofungin 41,2% [229/556], liposomal amphotericin B 41,4% [223/539]). Responsraterne for caspofungin og liposomal amphotericin B for baseline infektioner grundet *Aspergillus* arter var henholdsvis 41,7% (5/12) og 8,3% (1/12), og *Candida* arter 66,7% (8/12) og 41,7% (5/12). Patienter i caspofungin-gruppen oplevede gennembrudsinfektioner ved følgende ikke-almindelige gær- og skimmelsvampe: *Trichosporon* arter (1), *Fusarium* arter (1), *Mucor* arter (1) og *Rhizopus* arter (1).

### Pædiatrisk population

Caspofungins sikkerhed og effekt blev vurderet hos børn i alderen 3 måneder til 17 år i to prospektive, kliniske multicenterundersøgelser. Designet for undersøgelsen, diagnostiske kriterier og kriterierne for vurdering af effekten var de samme som i de tilsvarende undersøgelser for voksne patienter (se pkt. 5.1).

Den første undersøgelse, som inkluderede 82 patienter i alderen 2-17 år, var en randomiseret, dobbeltblind undersøgelse, som sammenlignede caspofungin (50 mg/m<sup>2</sup> iv en gang dagligt efter en 70 mg/m<sup>2</sup> mætningsdosis på Dag 1 [som ikke må overstige 70 mg dagligt] med liposomal amphotericin B (3 mg/kg iv dagligt) på en 2:1 behandlingsmåde (56 på caspofungin, 26 på liposomal amphotericin B) som empirisk behandling hos børn med vedvarende feber og neutropeni. Overordnet var succesraten i MITT-analyseresultaterne, justeret i henhold til risikostrata, følgende: 46,6% (26/56 for caspofungin og 32,2% (8/25) for liposomal amphotericin B.

Den anden undersøgelse var en prospektiv, åben, ikke-komparativ undersøgelse til vurdering af caspofungins sikkerhed og effekt hos børn (i alderen 6 måneder til 17 år) med invasiv candidiasis, candidiasis i øsofagus og invasiv aspergillose (som livsreddende behandling). 49 patienter blev inkluderet og fik caspofungin 50 mg/m<sup>2</sup> iv en gang dagligt efter en mætningsdosis på 70 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 (som ikke måtte overstige 70 mg dagligt), hvoraf 48 blev inkluderet i MITT-analysen. Af disse patienter havde 37 invasiv candidiasis, 10 havde invasiv aspergillose og 1 patient havde candidiasis i øsofagus. Den gunstige responsfordeling, i henhold til indikation, var ved afslutningen af caspofunginbehandlingen følgende i MITT-analysen: 81% (30/37) ved invasiv candidiasis, 50% (5/10) ved invasiv aspergillose og 100% (1/1) ved candidiasis i øsofagus.

I et dobbeltblindet, randomiseret (2:1) komparator-kontrolleret studie blev caspofungins sikkerhed, tolerabilitet og virkning (2 mg/kg/dag intravenøst, infunderet over 2 timer) *versus* amphotericin B deoxycholat (1 mg/kg/dag) evalueret hos nyfødte og spædbørn under 3 måneder med invasiv candidiasis (bekræftet ved dyrkning). På grund af ringe indrullering af patienter blev studiet afsluttet før tid, og kun 51 patienter blev randomiseret. Andelen af patienter med overlevelse uden svampeinfektion 2 uger efter behandlingen i behandlingsgruppen med caspofungin (71,0%) var sammenlignelig med andelen, der blev set i behandlingsgruppen med amphotericin B deoxycholat (68,8%). Der kan ikke gives dosisbefalinger for nyfødte og spædbørn på basis af dette studie.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Fordeling

Caspofungin bindes i udstrakt grad til albumin. Den ubundne fraktion af caspofungin i plasma varierer fra 3,5% i raske frivillige til 7,6% i patienter med invasiv candidiasis. Distributionen er hovedansvarlig for caspofungins plasmafarmakokinetik og er det hastighedskontrollerende trin i både alfa- og beta-dispositionsfasen. Distribution til væv toppede 1,5-2 dage efter dosering, hvor 92% af dosis var distribueret til vævet. Det er sandsynligt, at kun en lille del af det caspofungin, der optages i vævene, senere vender tilbage til plasma som det oprindelige stof. Derfor sker eliminationen uden en distributionslignevægt, og et estimat af det sande fordelingsvolumen for caspofungin er i øjeblikket umuligt at opnå.

### Biotransformation

Caspofungin nedbrydes spontant til en åben ringstruktur. Yderligere metabolisme involverer peptidhydrolyse og N-acetylering. To mellemprodukter, dannet under nedbrydningen af caspofungin ved ringåbning, danner kovalente adduktorer til plasmaproteiner, resulterende i irreversibel binding til plasmaproteiner i mindre grad.

*In vitro* undersøgelser viser, at caspofungin ikke hæmmer CYP-enzymet 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4. I kliniske undersøgelser hverken inducerede eller hæmmede caspofungin CYP3A4 metabolisme af andre lægemidler. Caspofungin er ikke substrat for P-glykoprotein, og er et dårligt substrat for CYP-enzymet.

### Elimination

Eliminationen af caspofungin fra plasma er langsom med en clearance på 10-12 ml/min.

Plasmakoncentrationen af caspofungin falder i et polyfasisk mønster efter enkelt 1-times intravenøs infusion. Der opstår en kortvarig alfa-fase umiddelbart efter infusion, efterfulgt af en beta-fase med en halveringstid på 9-11 timer. Der opstår ligeledes yderligere en gamma-fase med en halveringstid på 45 timer. Distribution er, frem for ekskretion og biotransformation, den dominerende mekanisme der påvirker plasmaclearance.

Ca. 75% af en radioaktivt mærket dosis blev genfundet i løbet af 27 dage: 41% i urinen og 34% i fæces. Caspofungin udskilles og biotransformerer i ringe grad inden for de første 30 timer efter administration. Udskillelsen er langsom, med en terminal halveringstid af radioaktivitet på 12-15 dage. En lille mængde af caspofungin udskilles uændret i urinen (ca. 1,4% af dosis).

Caspofungin udviser moderat non-lineær farmakokinetik med øget akkumulering ved stigende doser, og tiden indtil steady-state opnås, efter administration af gentagne doser.

### Særlige populationer

Der er set øget optagelse af caspofungin hos voksne patienter med nedsat nyrefunktion eller let nedsat leverfunktion, hos kvindelige patienter samt hos ældre patienter. Generelt var øgningen beskeden og ikke tilstrækkelig til at nødvendiggøre dosisjustering. Hos voksne patienter med moderat nedsat leverfunktion eller høj vægt kan en dosisjustering være nødvendig (se nedenfor).

**Vægt:** I populationsfarmakokinetiske undersøgelser hos voksne candidiasispatienter blev det fundet, at vægten havde en indvirkning på caspofungins farmakokinetik. Plasmakoncentrationerne falder med øget vægt. Den gennemsnitlige eksponering for en voksen patient med en kropsvægt på 80 kg var forudsagt til at være ca. 23% lavere end for en voksen patient med en kropsvægt på 60 kg (se pkt. 4.2).

**Nedsat leverfunktion:** Hos voksne patienter med let til moderat nedsat leverfunktion øgedes AUC med hhv. ca. 20 og 75%. Der er ingen klinisk erfaring hos voksne patienter med svært nedsat leverfunktion og hos børn med alle grader af nedsat leverfunktion. Det er i en undersøgelse med gentagne doser vist, at en dosisreduktion af daglig dosis til 35 mg til voksne patienter med moderat nedsat leverfunktion giver et AUC svarende til det, der ses hos voksne forsøgspersoner med normal leverfunktion, der modtog standardbehandling (se pkt. 4.2).

**Nedsat nyrefunktion:** I en klinisk undersøgelse med enkeltdosis 70 mg, svarede caspofungins farmakokinetik hos raske voksne frivillige med let nedsat nyrefunktion (creatininclearance 50-80 ml/min) til, hvad der sås hos kontrolgruppen. Moderat nedsat nyrefunktion (creatininclearance 31-49 ml/min), fremskreden nyreinsufficiens (creatininclearance 5-30 ml/min) samt nedsat nyrefunktion i slutstadiet (creatininclearance <10 ml/min og dialyseafhængig) øgede i moderat grad plasmakoncentrationer af caspofungin efter administration af enkeltdosis (30 – 49% for AUC). Hos voksne patienter med invasiv candidiasis, esophageal candidiasis eller invasiv aspergillose, som fik gentagne, daglige doser caspofungin 50 mg, havde let til fremskreden nedsat nyrefunktion dog ingen betydelig effekt på koncentrationen af caspofungin. Det er ikke nødvendigt at justere dosis til patienter med nedsat nyrefunktion. Caspofungin er ikke dialyserbart, og yderligere dosering er derfor ikke nødvendig efter hæmodialyse.

**Køn:** Plasmakoncentrationer af caspofungin var gennemsnitligt 17-38% højere hos kvinder end hos mænd.

**Ældre patienter:** Der sås beskeden stigning i AUC (28%) og  $C_{24t}$  (32%) hos ældre, mandlige patienter sammenlignet med unge, mandlige patienter. Der er, hos patienter som behandlede empirisk eller som havde invasiv candidiasis, set en tilsvarende beskeden stigning hos ældre patienter sammenlignet med yngre.

**Race:** Patientfarmakokinetiske data indikerer at der ikke er set klinisk signifikante forskelle i caspofungins farmakokinetik hos patienter af europæisk, negroid, sydamerikansk og sydamerikansk/indiansk afstamning.

Pædiatriske patienter: Hos unge (12-17 år), der fik caspofungin 50 mg/m<sup>2</sup> (max. 70 mg dagligt), var caspofungins AUC<sub>0-24t</sub> i plasma generelt den samme som hos voksne, der fik caspofungin 50 mg dagligt. Alle de unge fik doser >50 mg dagligt, og faktisk fik 6 ud af 8 den maksimale dosis på 70 mg/dag. Caspofungins plasmakoncentration hos disse unge faldt relativt i forhold til de voksne, der fik 70 mg dagligt, som var den dosis, der oftest blev givet til unge.

Hos børn (2-11 år), der fik caspofungin 50 mg/m<sup>2</sup> (max. 70 mg dagligt), var caspofungins AUC<sub>0-24t</sub> i plasma efter flere doser den samme som hos voksne, der fik caspofungin 50 mg/dag.

Hos små børn (12-23 måneder), der fik caspofungin 50 mg/m<sup>2</sup> dagligt (max. 70 mg dagligt), var caspofungins AUC<sub>0-24t</sub> i plasma efter flere doser den samme som hos voksne, der fik caspofungin 50 mg dagligt og som hos større børn (2-11 år), der fik 50 mg/m<sup>2</sup> dagligt.

Generelt er de data, der er tilgængelige vedrørende farmakokinetik, effekt og sikkerhed begrænsede hos patienter i alderen 3-10 måneder. Farmakokinetiske data fra ét 10-måneders barn, der fik 50 mg/m<sup>2</sup>, viste et AUC<sub>0-24t</sub>, der lå inden for samme område, som det der var set hos større børn og voksne ved henholdsvis 50 mg/m<sup>2</sup> og en dosis på 50 mg, mens AUC<sub>0-24t</sub> hos ét 6-måneders barn, der fik 50 mg/m<sup>2</sup>, var noget højere.

Hos nyfødte og spædbørn (<3 måneder), der fik caspofungin 25 mg/m<sup>2</sup> dagligt (svarende til en daglig gennemsnitsdosis på 2,1 mg/kg), var caspofungins højeste koncentration (C<sub>1t</sub>) og caspofungins laveste koncentration (C<sub>24t</sub>) efter flere doser den samme som hos voksne, der fik caspofungin 50 mg dagligt. På Dag 1 var C<sub>1t</sub> den samme, og C<sub>24t</sub> var let forhøjet (36%) hos disse nyfødte og spædbørn i forhold til voksne. Dog sås variationer både i C<sub>1t</sub> (Dag 4 geometrisk gennemsnit 11,73 µg/ml, spænd 2,63 til 22,05 µg/ml) og C<sub>24t</sub> (Dag 4 geometrisk gennemsnit 3,55 µg/ml, spænd 0,13 til 7,17 µg/ml). Målinger vedrørende AUC<sub>0-24t</sub> blev ikke udført i denne undersøgelse på grund af ringe mængde plasmaprøver. Bemærk at caspofungins effekt og sikkerhed ikke er blevet undersøgt i prospektive kliniske undersøgelser med nyfødte og spædbørn under 3 måneder.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Undersøgelser vedrørende toksicitet ved gentagne doser udført med rotter og aber, hvor der anvendtes doser på op til 7-8 mg/kg givet intravenøst, viste reaktioner fra injektionsstedet hos rotter og aber, tegn på histaminfrigørelse hos rotter, samt tegn på leverbivirkninger hos aber. Udviklingstoksicitetsundersøgelser med rotter viste, at caspofungin forårsagede nedsat føtalvægt samt øgning i forekomsten af ufuldstændig ossifikation af vertebra, sternebra og kranie ved doser på 5 mg/kg, hvilket blev forbundet med maternelle bivirkninger så som tegn på histaminfrigørelse hos gravide rotter. Der sås også en øgning i forekomsten af cervikale ribben. Caspofungin er i *in vitro* undersøgelser negativ med henblik på genotoksicitet, såvel som i *in vivo* undersøgelser med knoglemarvskromosom hos mus. Der er ikke udført langtidsundersøgelser med dyr med henblik på at vurdere caspofungins carcinogene potentiale. I studier udført med han- og hunrotter var der ingen virkning på fertiliteten med caspofungin op til 5 mg/kg/dag.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpestoffer

Saccharose  
Mannitol (E421)  
Eddikesyre  
Natriumhydroxid (til justering af pH)

## 6.2 Uforligneligheder

Må ikke blandes med solvens indeholdende glucose, da CANCIDAS ikke er stabilt i solvens indeholdende glucose. På grund af manglende kompatibilitetsstudier må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

## 6.3 Opbevaringstid

2 år

Rekonstitueret koncentrat: Skal anvendes straks. Holdbarhedsundersøgelser har vist, at koncentratet til infusionsvæske kan opbevares i op til 24 timer, hvis det opbevares ved 25°C eller mindre og rekonstitueres med vand til injektion.

Fortyndet infusionsvæske til patienten: Skal anvendes straks. Holdbarhedsundersøgelser har vist at produktet kan anvendes inden for 24 timer hvis det opbevares ved 25°C eller mindre, eller inden for 48 timer hvis den intravenøse infusionspose (flaske) opbevares i køleskab (2-8 °C) og fortyndet med natrium chlorid 9 mg/ml (0,9%), 4,5 mg/ml (0,45%) eller 2,25 mg/ml (0,225%) infusionsvæske eller Ringer-lactatinfusionsvæske.

CANCIDAS indeholder ingen konserveringsmidler. Af mikrobiologiske grunde bør produktet anvendes straks. Hvis opløsningen ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold før anvendelse brugerens ansvar og bør normalt ikke være længere end 24 timer ved 2-8°C, med mindre rekonstitution og fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

## 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Uåbnede hætteglas: Opbevares i køleskab (2 – 8 °C).

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

CANCIDAS 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
10 ml hætteglas (type-I glas) med grå butylgummiprop og plastiklåg med rødt aluminiumbånd.

CANCIDAS 70 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
10 ml hætteglas (type-I glas) med grå butylgummiprop og plastiklåg med orange aluminiumbånd.

Leveres i pakning med 1 hætteglas.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

### Rekonstitution af CANCIDAS

BRUG IKKE SOLVENS INDEHOLDENDE GLUCOSE, da CANCIDAS ikke er stabilt i solvens indeholdende glucose. CANCIDAS MÅ IKKE BLANDES ELLER INFUNDERES SAMMEN MED ANDEN MEDICIN, da der ikke findes data vedrørende forlignelighed mellem CANCIDAS og andre intravenøse substanser, tilsætningsstoffer eller lægemidler. Efterse infusionsvæsken for partikler eller misfarvning.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **CANCIDAS 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

### **VEJLEDNING TIL ANVENDELSE HOS VOKSNE PATIENTER**

#### **Trin 1 Rekonstitution af almindelige hætteglas**

For at rekonstituere pulveret skal hætteglasset opnå stuetemperatur, og 10,5 ml vand til injektionsvæsker tilsættes aseptisk. Koncentrationen i det rekonstituerede hætteglas vil være 5,2 mg/ml.

Det hvide/brækket hvide kompakte frysetørrede pulver vil opløses fuldstændig. Bland forsigtigt, indtil der fremkommer en klar opløsning. Det rekonstituerede koncentrat skal undersøges visuelt for partikler eller misfarvning. Det rekonstituerede koncentrat kan opbevares i op til 24 timer ved 25°C eller derunder.

#### **Trin 2 Tilsætning af rekonstitueret CANCIDAS til infusionsvæske til patienten**

Solvens til den endelige infusionsvæske er: Natriumchlorid-infusionsvæske eller Ringer-lactat-infusionsvæske. Infusionsvæsken fremstilles ved aseptisk at tilsætte et passende volumen rekonstitueret koncentrat (som vist i tabellen nedenfor) til en 250 ml infusionspose eller -flaske. Infusion af et reduceret volumen på 100 ml kan anvendes ved daglige doser på 50 mg eller 35 mg, hvis dette er nødvendigt af medicinske årsager. Infusionsvæsken må ikke anvendes, hvis den er uklar, eller hvis der er bundfald.

### **FREMSTILLING AF INFUSIONSVÆSKE TIL VOKSNE**

<b>DOSIS*</b>	<b>Volumen af rekonstitueret CANCIDAS til overførsel til intravenøs pose eller flaske</b>	<b>Standard-fremstilling (rekonstitueret CANCIDAS overført til 250 ml) endelig koncentration</b>	<b>Reduceret infusionsvolumen (rekonstitueret CANCIDAS overført til 100 ml) endelig koncentration</b>
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg ved reduceret volumen	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg ved moderat nedsat leverfunktion (fra et 50 mg hætteglas)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg ved moderat nedsat leverfunktion (fra et 50 mg hætteglas) ved reduceret volumen	7 ml	-	0,34 mg/ml

\* der skal anvendes 10,5 ml ved rekonstitution af alle hætteglas.

### **VEJLEDNING TIL ANVENDELSE HOS BØRN**

#### ***Beregning af legemsoverfladeareal mhp. dosering til børn***

Før fremstilling af infusionsvæske skal patientens legemsoverfladeareal beregnes ved hjælp af følgende formel: (Mostellerformlen)

$$\text{Legemsoverfladeareal (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Højde (cm)} \times \text{vægt (kg)}}{3600}}$$

#### ***Fremstilling af 70 mg/m<sup>2</sup> infusionsvæske til børn >3 måneder (ved brug af 50-mg hætteglas)***

- Bestem den mætningsdosis, der skal anvendes til barnet, ved hjælp af patientens legemsoverfladeareal (som beregnet ovenfor) og følgende ligning:  
Legemsoverfladeareal (m<sup>2</sup>) x 70 mg/m<sup>2</sup> = Mætningsdosis  
Den maksimale mætningsdosis på Dag 1 må ikke overstige 70 mg uanset den beregnede dosis.
- Det køleskabskolde hætteglas med CANCIDAS bringes til stuetemperatur.

3. Tilsæt aseptisk 10,5 ml vand til injektionsvæsker<sup>a</sup>. Dette giver en endelig caspofunginkoncentration i hætteglasset på 5,2 mg/ml. Det rekonstituerede koncentrat kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C eller derunder<sup>b</sup>.
4. Udtag det volumen af lægemidlet, der svarer til den beregnede mætningsdosis (Trin 1), fra hætteglasset. Overfør aseptisk dette volumen (ml)<sup>c</sup> rekonstitueret CANCIDAS til en i.v.-pose (eller flaske) med 250 ml 0,9%, 0,45% eller 0,225% natriumchloridinfusionsvæske eller Ringer-lactatinfusionsvæske. Alternativt kan voluminet (ml)<sup>c</sup> af rekonstitueret CANCIDAS overføres til en reduceret mængde 0,9%, 0,45% eller 0,225% natriumchloridinfusionsvæske eller Ringer-lactatinfusionsvæske, men den endelige koncentration af infusionsvæsken må ikke overstige 0,5 mg/ml. Infusionsvæsken skal anvendes inden for 24 timer, hvis den opbevares ved 25 °C eller derunder, og inden for 48 timer, hvis den opbevares i køleskab ved 2-8 °C.

**Fremstilling af 50 mg/m<sup>2</sup> infusionsvæske til børn >3 måneder (ved brug af 50-mg hætteglas)**

1. Bestem den daglige vedligeholdelsesdosis, der skal anvendes til barnet, ved hjælp af patientens legemsoverfladeareal (som beregnet ovenfor) og følgende ligning:  

$$\text{Legemsoverfladeareal (m}^2\text{)} \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Daglig vedligeholdelsesdosis}$$
 Den daglige vedligeholdelsesdosis må ikke overstige 70 mg uanset den beregnede dosis.
2. Det køleskabskolde hætteglas med CANCIDAS bringes til stuetemperatur.
3. Tilsæt aseptisk 10,5 ml vand til injektionsvæsker<sup>a</sup>. Dette giver en endelig caspofunginkoncentration i hætteglasset på 5,2 mg/ml. Det rekonstituerede koncentrat kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C eller derunder<sup>b</sup>.
4. Udtag det volumen af lægemidlet, der svarer til den beregnede daglige vedligeholdelsesdosis (Trin 1), fra hætteglasset. Overfør aseptisk dette volumen (ml)<sup>c</sup> rekonstitueret CANCIDAS til en i.v.-pose (eller flaske) med 250 ml 0,9%, 0,45% eller 0,225% natriumchloridinfusionsvæske eller Ringer-lactatinfusionsvæske. Alternativt kan voluminet (ml)<sup>c</sup> af rekonstitueret CANCIDAS overføres til en reduceret mængde 0,9%, 0,45% eller 0,225% natriumchloridinfusionsvæske eller Ringer-lactatinfusionsvæske, men den endelige koncentration af infusionsvæsken må ikke overstige 0,5 mg/ml. Infusionsvæsken skal anvendes inden for 24 timer, hvis den opbevares ved 25 °C eller derunder, og inden for 48 timer, hvis den opbevares i køleskab ved 2-8 °C.

***Bemærkninger vedrørende fremstilling:***

- a. Det hvide/brækket hvide pulver vil opløses fuldstændigt. Bland forsigtigt, indtil en klar opløsning fremkommer.
- b. Kontroller visuelt den rekonstituerede opløsning for partikler og misfarvning under rekonstitutionen og før infusion. Anvend ikke koncentratet/infusionsvæsken, hvis det/den er uklart eller der er bundfald.
- c. CANCIDAS er formuleret mhp. at kunne give den fulde dosis, der er angivet på hætteglassets etiket (50 mg), når 10 ml trækkes op af hætteglasset.

**CANCIDAS 70 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**VEJLEDNING TIL ANVENDELSE HOS VOKSNE PATIENTER**

**Trin 1 Rekonstitution af almindelige hætteglas**

For at rekonstituere pulveret, skal hætteglasset opnå stuetemperatur, og 10,5 ml vand til injektionsvæsker tilsættes aseptisk. Koncentrationen i det rekonstituerede hætteglas vil være 7,2 mg/ml.

Det hvide/brækket hvide kompakte frysetørrede pulver vil opløses fuldstændigt. Bland forsigtigt, indtil der fremkommer en klar opløsning. Det rekonstituerede koncentrat skal undersøges visuelt for partikler eller misfarvning. Det rekonstituerede koncentrat kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C eller derunder.

## Trin 2 Tilsætning af rekonstitueret CANCIDAS til infusionsvæske til patienten

Solvens til den endelige infusionsvæske er: Natriumchlorid-infusionsvæske eller Ringer-lactat-infusionsvæske. Infusionsvæsken fremstilles ved aseptisk at tilsætte et passende volumen af rekonstitueret koncentrat (som vist i tabellen nedenfor) til en 250 ml infusionspose eller -flaske. Infusion af et reduceret volumen på 100 ml kan anvendes ved daglige doser på 50 eller 35 mg, hvis dette er nødvendigt af medicinske årsager. Infusionsvæsken må ikke anvendes, hvis den er uklar, eller hvis der er bundfald.

## FREMSTILLING AF INFUSIONSVÆSKE TIL VOKSNE

DOSIS*	Volumen af rekonstitueret CANCIDAS til overførsel til intravenøs pose eller flaske	Standard-fremstilling (rekonstitueret CANCIDAS overført til 250 ml) endelig koncentration	Reduceret infusionsvolumen (rekonstitueret CANCIDAS overført til 100 ml) endelig koncentration
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Anbefales ikke
70 mg (fra to 50 mg hætteglas)**	14 ml	0,28 mg/ml	Anbefales ikke
35 mg ved moderat nedsat leverfunktion (fra et 70 mg hætteglas)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

\* der skal anvendes 10,5 ml ved rekonstitution af alle hætteglas

\*\*hvis 70 mg hætteglas ikke er tilgængeligt, kan 70 mg dosis fremstilles ud fra to 50 mg hætteglas

## VEJLEDNING TIL ANVENDELSE HOS BØRN

### Beregning af legemsoverfladeareal mhp. dosering til børn

Før fremstilling af infusionsvæske skal patientens legemsoverfladeareal beregnes ved hjælp af følgende formel: (Mostellerformlen)

$$\text{Legemsoverfladeareal (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Højde (cm)} \times \text{vægt (kg)}}{3600}}$$

### Fremstilling af 70 mg/m<sup>2</sup> infusionsvæske til børn >3 måneder (ved brug af 70-mg hætteglas)

- Bestem den mætningsdosis, der skal anvendes til barnet, ved hjælp af patientens legemsoverfladeareal (som beregnet ovenfor) og følgende ligning:  
Legemsoverfladeareal (m<sup>2</sup>) x 70 mg/m<sup>2</sup> = Mætningsdosis  
Den maksimale mætningsdosis på Dag 1 må ikke overstige 70 mg uanset den beregnede dosis.
- Det køleskabskolde hætteglas med CANCIDAS bringes til stuetemperatur.
- Tilsæt aseptisk 10,5 ml vand til injektionsvæsker<sup>a</sup>. Dette giver en endelig caspofunginkoncentration i hætteglasset på 7,2 mg/ml. Det rekonstituerede koncentrat kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C eller derunder<sup>b</sup>.
- Udtag det volumen af lægemidlet, der svarer til den beregnede mætningsdosis (Trin 1), fra hætteglasset. Overfør aseptisk dette volumen (ml)<sup>c</sup> rekonstitueret CANCIDAS til en i.v.-pose (eller flaske) med 250 ml 0,9%, 0,45% eller 0,225% natriumchloridinfusionsvæske eller Ringer-lactatinfusionsvæske. Alternativt kan voluminet (ml)<sup>c</sup> af rekonstitueret CANCIDAS overføres til en reduceret mængde 0,9%, 0,45% eller 0,225% natriumchloridinfusionsvæske eller Ringer-lactatinfusionsvæske, men den endelige koncentration af infusionsvæsken må ikke overstige 0,5 mg/ml. Infusionsvæsken skal anvendes inden for 24 timer, hvis den opbevares ved 25 °C eller derunder, og inden for 48 timer, hvis den opbevares i køleskab ved 2-8 °C.

### Fremstilling af 50 mg/m<sup>2</sup> infusionsvæske til børn >3 måneder (ved brug af 70-mg hætteglas)

- Bestem den daglige vedligeholdelsesdosis, der skal anvendes til barnet, ved hjælp af patientens legemsoverfladeareal (som beregnet ovenfor) og følgende ligning:  
Legemsoverfladeareal (m<sup>2</sup>) x 50 mg/m<sup>2</sup> = Daglig vedligeholdelsesdosis  
Den daglige vedligeholdelsesdosis må ikke overstige 70 mg uanset den beregnede dosis.

2. Det køleskabskolde hætteglas med CANCIDAS bringes til stuetemperatur.
3. Tilsæt aseptisk 10,5 ml vand til injektionsvæsker<sup>a</sup>. Dette giver en endelig caspofunginkoncentration i hætteglasset på 7,2 mg/ml. Det rekonstituerede koncentrat kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C eller derunder<sup>b</sup>.
4. Udtag det volumen af lægemidlet, der svarer til den beregnede daglige vedligeholdelsesdosis (Trin 1), fra hætteglasset. Overfør aseptisk dette volumen (ml)<sup>c</sup> rekonstitueret CANCIDAS til en i.v.-pose (eller flaske) med 250 ml 0,9%, 0,45% eller 0,225% natriumchloridinfusionsvæske eller Ringer-lactatinfusionsvæske. Alternativt kan voluminet (ml)<sup>c</sup> af rekonstitueret CANCIDAS overføres til en reduceret mængde 0,9%, 0,45% eller 0,225% natriumchloridinfusionsvæske eller Ringer-lactatinfusionsvæske, men den endelige koncentration af infusionsvæsken må ikke overstige 0,5 mg/ml. Infusionsvæsken skal anvendes inden for 24 timer, hvis den opbevares ≤25 °C eller derunder, og inden for 48 timer, hvis den opbevares i køleskab ved 2-8 °C.

***Bemærkninger vedrørende fremstilling:***

- a. Det hvide/brækket hvide pulver vil opløses fuldstændigt. Bland forsigtigt, indtil en klar opløsning fremkommer.
- b. Kontroller visuelt den rekonstituerede opløsning for partikler og misfarvning under rekonstitutionen og før infusion. Anvend ikke koncentratet/infusionsvæsken, hvis det/den er uklart eller der er bundfald.
- c. CANCIDAS er formuleret mhp. at kunne give den fulde dosis, der er angivet på hætteglassets etiket (70 mg), når 10 ml trækkes op af hætteglasset.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/01/196/001  
EU/1/01/196/003

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. oktober 2001.  
Dato for seneste fornyelse: 7. september 2011.

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Holland  
eller

FAREVA Mirabel, Route de Marsat-Riom, 63963 Clermont-Ferrand Cedex 9, Frankrig

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cancidas 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
caspofungin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder: 50 mg caspofungin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder saccharose, mannitol (E421), eddikesyre og natriumhydroxid.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/01/196/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Cancidas 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
caspofungin  
Intravenøs anvendelse i.v.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cancidas 70 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
caspofungin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder: 70 mg caspofungin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder saccharose, mannitol (E421), eddikesyre og natriumhydroxid.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/01/196/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Cancidas 70 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
caspofungin  
Intravenøs anvendelse i.v.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Cancidas 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning Cancidas 70 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning caspofungin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Cancidas
3. Sådan får du Cancidas
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### 1. Virkning og anvendelse

#### Virkning

Cancidas indeholder et aktivt stof, der hedder caspofungin. Det tilhører en gruppe af svampedræbende lægemidler.

#### Anvendelse

Cancidas anvendes til at behandle følgende infektioner hos børn, unge og voksne:

- alvorlige svampeinfektioner i væv eller organer (kaldet "invasiv candidiasis"). Denne infektion forårsages af en gærsvamp, som kaldes *Candida*.  
Personer, der kan få denne type infektion, er bl.a. nyopererede personer og personer med svagt immunforsvar. Feber og kuldegysninger, som ikke reagerer på antibiotika, er de mest almindelige tegn på denne type infektion.
- svampeinfektion i næse, bihuler eller lunger (kaldet "invasiv aspergillosis"), hvis andre behandlinger mod svamp ikke har virket eller har givet bivirkninger. Denne infektion forårsages af en skimmelsvamp, som kaldes *Aspergillus*.  
Personer, der kan få denne type infektion er bl.a. personer, der får kemoterapi, er blevet transplanteret, eller hvis immunforsvar er svagt.
- mistænkt svampeinfektion med feber og nedsat antal hvide blodlegemer, som ikke reagerer på behandling med antibiotika. Personer med risiko for at få en svampeinfektion er bl.a. nyopererede personer og personer med svagt immunforsvar.

#### Sådan virker Cancidas

Cancidas svækker svampecellerne og forhindrer dermed svampen i at vokse. Dette forhindrer infektionen i at sprede sig og giver kroppens naturlige forsvar en chance for helt at komme af med infektionen.

## 2. Det skal du vide, før du får Cancidas

### Du må ikke få Cancidas

- hvis du er allergisk over for caspofungin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Cancidas (angivet i punkt 6).

Er du i tvivl, så spørg lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, før du får dette lægemiddel.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, før du får Cancidas, hvis:

- du er allergisk over for anden medicin
- du nogensinde har haft leverproblemer – du skal måske have en anden dosis af lægemidlet
- du er i behandling med ciclosporin (anvendes til at forhindre afstødning af et transplanteret organ eller til at undertrykke immunforsvaret) – da det kan være nødvendigt, at lægen tager ekstra blodprøver under behandlingen
- du nogensinde har haft andre helbredsmæssige problemer.

Kontakt lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller du er i tvivl), før du får Cancidas.

Cancidas kan også medføre alvorlige bivirkninger på huden såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN).

### Brug af anden medicin sammen med Cancidas

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler. Dette skyldes, at Cancidas kan påvirke måden, andre lægemidler virker på. Andre lægemidler kan også påvirke måden, Cancidas virker på.

Fortæl det til lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- ciclosporin eller tacrolimus (medvirker til at forhindre afstødning af et transplanteret organ eller til at undertrykke immunforsvaret), da det kan være nødvendigt, at lægen tager ekstra blodprøver under behandlingen
- medicin mod hiv, f.eks. efavirenz eller nevirapin
- phenytoin eller carbamazepin (anvendes til behandling af epilepsi)
- dexamethason (et steroid)
- rifampicin (et antibiotikum).

Tal med lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller du er i tvivl), før du får Cancidas.

### Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

- Cancidas er ikke undersøgt hos gravide kvinder. Gravide kvinder må kun få Cancidas, hvis det skønnes, at fordelene opvejer den mulige risiko for det ufødte barn.
- Kvinder, der får Cancidas, må ikke amme.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Der findes ingen oplysninger om, at Cancidas påvirker evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

### Cancidas indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### 3. Sådan får du Cancidas

Det er altid sygeplejersken, der vil fremstille og give dig Cancidas. Du vil få Cancidas:

- en gang dagligt
- ved langsom indgivelse i en blodåre (intravenøs infusion)
- i løbet af ca. 1 time.

Lægen bestemmer behandlingens varighed, og hvor meget Cancidas du skal have hver dag. Lægen vil kontrollere, hvordan medicinen virker hos dig. Hvis du vejer mere end 80 kg, skal du måske have en anden dosis.

#### Brug til børn og unge

Dosis til børn og unge kan være forskellig fra den dosis, der bruges til voksne.

#### Hvis du har fået for meget Cancidas

Lægen bestemmer, hvor meget Cancidas, du har brug for og hvor lang tid hver dag. Hvis du er bekymret for, om du måske har fået for meget Cancidas, skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken med det samme.

Hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af denne medicin, skal du spørge lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.

### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### Kontakt straks lægen eller sygeplejersken, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger – du kan have brug for omgående lægehjælp:

- udslæt, kløe, varmekølelse, hævelse af ansigt, læber eller svælg eller vejrtrækningsbesvær – du kan have fået en histaminreaktion på medicinen.
- vejrtrækningsbesvær med hiven efter vejret eller forværring af udslæt – du kan have fået en allergisk reaktion på medicinen.
- hoste, alvorlige vejrtrækningsproblemer – hvis du er voksen og har invasiv aspergillose, kan du få alvorlige vejrtrækningsproblemer, som kan medføre åndedrætssvigt.
- udslæt, hudafskalning, sår på slimhinder, nældefeber, store områder med afskalning af huden.

Som med al anden receptmedicin, kan nogle bivirkninger være alvorlige. Spørg lægen om yderligere information.

Andre bivirkninger hos voksne:

**Almindelige:** kan berøre op til 1 ud af 10 personer:

- Nedsat indhold af hæmoglobin i blodet (det stof, der fører ilt rundt i blodet), nedsat antal hvide blodlegemer
- Nedsat indhold af albumin (et protein) i blodet, nedsat indhold (lav koncentration) af kalium i blodet
- Hovedpine
- Årebetændelse
- Åndenød
- Diarré, kvalme eller opkastning
- Ændringer i nogle blodprøver (herunder forhøjede værdier af visse levertal)
- Kløe, udslæt, hudrødme eller større svedtendens end normalt
- Ledsmerter

- Kuldegysninger, feber
- Kløe på injektionsstedet.

**Ikke almindelige:** kan berøre op til 1 ud af 100 personer:

- Ændringer i nogle blodprøver (herunder blodplader, røde og hvide blodlegemer samt forstyrrelser i blodets størkningsevne)
- Appetitløshed, stigning i mængden af kropsvæske, forstyrrelser i kroppens saltbalance, højt indhold af sukker i blodet, lavt indhold af calcium i blodet, forhøjet calcium i blodet, lavt indhold af magnesium i blodet, stigning i syreindholdet i blodet
- Desorientering, nervøsitet, søvnløshed
- Svimmelhed, nedsat følelse eller følsomhed (specielt i huden), rysten, søvnighed, smagsændring, snurrende eller sovende fornemmelse
- Sløret syn, tåreflåd, hævede øjenlåg, gulfarvning af det hvide i øjnene
- Fornemmelse af hurtige og uregelmæssige hjerteslag, hurtigt hjerteslag, uregelmæssigt hjerteslag, unormal hjerterytme, hjertesvigt
- Ansigtsrødme, hedeture, forhøjet blodtryk, lavt blodtryk, rødme langs med en blodåre, som er meget øm ved berøring
- Stramning af musklerne omkring luftvejene, som medfører hiven efter vejret eller hoste, hurtigt åndedræt, åndenød, der får patienten til at vågne om natten, mangel på ilt i blodet, unormale vejrtrækningslyde, rallende lyde i lungerne, hvæsende vejrtrækning, stoppet næse, hoste, smerter i halsen
- Mavesmerter, smerter i øverste del af maven, oppustethed, forstoppelse, synkeproblemer, mundtørhed, fordøjelsesproblemer, luftafgang fra tarmen, mavegener, hævelse pga. ophobning af væske rundt om maven
- Nedsat mængde galde, forstørret lever, gulfarvning af huden og/eller det hvide i øjnene, leverskader forårsaget af et lægemiddel eller kemikalier, leversygdom
- Unormalt hudvæv, udbredt kløe, nældefeber, forskellige former for udslæt, unormal hud, røde og ofte kløende pletter på arme og ben og af og til i ansigtet og på resten af kroppen
- Rygsmerter, smerter i arm eller ben, knoglesmerter, muskelsmerter, muskelsvaghed
- Nedsat nyrefunktion, akut nyresvigt
- Smerter på kateterindstiksstedet, gener på injektionsstedet (rødme, hård knude, smerter, hævelse, irritation, udslæt, nældefeber, udsivning af væske fra kateter til væv), betændelse i blodåren på injektionsstedet
- Forhøjet blodtryk og ændringer i nogle blodprøver (herunder elektrolytter i nyrerne og koagulationstest), forhøjet koncentration af de lægemidler, De tager, som svækker immunsystemet
- Gener i brystet, brystsmerter, følelse af temperaturforandring i kroppen, generel utilpashed, udbredt smerte, hævelse i ansigtet, hævede ankler, hænder eller fødder, hævelse, ømhed, træthed.

### **Bivirkninger hos børn og unge**

**Meget almindelige:** kan berøre flere end 1 ud af 10 personer:

- Feber

**Almindelige:** kan berøre op til 1 ud af 10 personer:

- Hovedpine
- Hurtige hjerteslag (hurtig puls)
- Ansigtsrødme, lavt blodtryk
- Ændringer i nogle blodprøver (forhøjede værdier af visse levertal)
- Kløe, udslæt
- Smerter på kateterindstiksstedet
- Kuldegysninger
- Ændringer i nogle blodprøver.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og hætteglasset efter EXP (de første 2 cifre angiver måneden; de næste 4 cifre angiver året). Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab ved 2-8 °C.

Når Cancidas er fremstillet, skal det anvendes med det samme. Dette skyldes, at det ikke indeholder konserveringsmiddel. Kun uddannet sundhedspersonale, som har læst den fuldstændige vejledning, må fremstille medicinen (se nedenfor "Brugsvejledning til rekonstitution og fortynding af Cancidas").

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Cancidas indeholder:**

- Aktivt stof: caspofungin.

Cancidas 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
Et hætteglas Cancidas indeholder 50 mg caspofungin.

Cancidas 70 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
Et hætteglas Cancidas indeholder 70 mg caspofungin.

- Øvrige indholdsstoffer: saccharose, mannitol (E421), eddikesyre og natriumhydroxid (se punkt 2 Det skal du vide, før du får Cancidas).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Cancidas er et sterilt, hvidt/brækket hvidt kompakt pulver.

Hver pakning indeholder 1 hætteglas med pulver.

## **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

### **Fremstiller**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

eller

FAREVA Mirabel  
Route de Marsat-Riom  
63963 Clermont-Ferrand Cedex 9  
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. +370 5 2780 247  
dpoc\_lithuania@msd.com

### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf.: +45 4482 4000  
dkmail@msd.com

### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

### **Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500  
medinfo@msd.de

### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372 614 4200  
dpoc.estonia@msd.com

### **Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
medinfo.norway@msd.com

### **Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

### **Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@msd.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
dpoc.italy@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel.: + 371 67025300  
dpoc.latvia@msd.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 520 4201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s.r.o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@msd.com

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

---

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Brugsvejledning til rekonstitution og fortynding af Cancidas:

**Rekonstitution af Cancidas:**

BRUG IKKE SOLVENS INDEHOLDENDE GLUCOSE da CANCIDAS ikke er stabilt i solvens indeholdende glucose. CANCIDAS MÅ IKKE BLANDES ELLER INFUNDERES SAMMEN MED ANDEN MEDICIN, da der ikke findes data vedrørende forlidelighed mellem Cancidas og andre

intravenøse substanser, tilsætningsstoffer eller medicin. Efterse infusionsvæsken for partikler eller misfarvning.

### **Cancidas 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

#### **VEJLEDNING TIL ANVENDELSE HOS VOKSNE PATIENTER (50 mg hætteglas)**

##### **Trin 1 Rekonstitution af almindelige hætteglas**

For at rekonstituere pulveret, skal hætteglasset opnå stuetemperatur, og 10,5 ml vand til injektionsvæsker tilsættes aseptisk. Koncentrationen i det rekonstituerede hætteglas vil være 5,2 mg/ml.

Det hvide/brækket hvide kompakte frysetørrede pulver vil opløses fuldstændig. Bland forsigtigt, indtil der fremkommer en klar opløsning. Det rekonstituerede koncentrat skal undersøges visuelt for partikler eller misfarvning. Det rekonstituerede koncentrat kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C eller derunder.

##### **Trin 2 Tilsætning af rekonstitueret Cancidas til infusionsvæske til patienten**

Solvens til den endelige infusionsvæske er: Natriumchlorid-infusionsvæske eller Ringer-lactat-infusionsvæske. Infusionsvæsken fremstilles ved aseptisk at tilsætte et passende volumen af rekonstitueret koncentrat (som vist i tabellen nedenfor) til en 250 ml infusionspose eller -flaske. Infusion af et reduceret volumen på 100 ml kan anvendes ved daglige doser på 50 mg eller 35 mg, hvis dette er nødvendigt af medicinske årsager. Infusionsvæsken må ikke anvendes, hvis den er uklar, eller hvis der er bundfald.

#### **50 mg HÆTTEGLAS: FREMSTILLING AF INFUSIONSVÆSKE TIL VOKSNE**

<b>DOSIS*</b>	<b>Volumen af rekonstitueret Cancidas til overførsel til intravenøs pose eller flaske</b>	<b>Standard-fremstilling</b> (rekonstitueret Cancidas overført til 250 ml) endelig koncentration	<b>Reduceret infusionsvolumen</b> (rekonstitueret Cancidas overført til 100 ml) endelig koncentration
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg ved reduceret volumen	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg ved moderat nedsat leverfunktion (fra et 50 mg hætteglas)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg ved moderat nedsat leverfunktion (fra et 50 mg hætteglas) ved reduceret volumen	7 ml	-	0,34 mg/ml

\* der skal anvendes 10,5 ml ved rekonstitution af alle hætteglas.

#### **VEJLEDNING TIL ANVENDELSE HOS BØRN (50 mg hætteglas)**

##### *Beregning af legemsoverfladeareal mhp. dosering til børn*

Før fremstilling af infusionsvæske skal patientens legemsoverfladeareal beregnes ved hjælp af følgende formel: (Mostellerformlen<sup>1</sup>)

$$\text{Legemsoverfladeareal (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Højde (cm)} \times \text{vægt (kg)}}{3600}}$$

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

### **Fremstilling af 70 mg/m<sup>2</sup> infusionsvæske til børn >3 måneder (ved brug af 50-mg hætteglas)**

1. Bestem den mætningsdosis, der skal anvendes til barnet, ved hjælp af patientens legemsoverfladeareal (som beregnet ovenfor) og følgende ligning:  
Legemsoverfladeareal (m<sup>2</sup>) x 70 mg/m<sup>2</sup> = Mætningsdosis  
Den maksimale mætningsdosis på Dag 1 må ikke overstige 70 mg uanset den beregnede dosis.
2. Det køleskabskolde hætteglas med Cancidas bringes til stuetemperatur.
3. Tilsæt aseptisk 10,5 ml vand til injektionsvæsker<sup>a</sup>. Dette giver en endelig caspofunginkoncentration i hætteglasset på 5,2 mg/ml. Det rekonstituerede koncentrat kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C eller derunder<sup>b</sup>.
4. Udtag det volumen af lægemidlet, der svarer til den beregnede mætningsdosis (Trin 1), fra hætteglasset. Overfør aseptisk dette volumen (ml)<sup>c</sup> rekonstitueret Cancidas til en i.v.-pose (eller flaske) med 250 ml 0,9%, 0,45% eller 0,225% natriumchloridinfusionsvæske eller Ringer-lactatinfusionsvæske. Alternativt kan voluminet (ml)<sup>c</sup> af rekonstitueret Cancidas overføres til en reduceret mængde 0,9%, 0,45% eller 0,225% natriumchloridinfusionsvæske eller Ringer-lactatinfusionsvæske, men den endelige koncentration af infusionsvæsken må ikke overstige 0,5 mg/ml. Infusionsvæsken skal anvendes inden for 24 timer, hvis den opbevares ved 25 °C eller derunder, og inden for 48 timer, hvis den opbevares i køleskab ved 2-8 °C.

### **Fremstilling af 50 mg/m<sup>2</sup> infusionsvæske til børn >3 måneder (ved brug af 50-mg hætteglas)**

1. Bestem den daglige vedligeholdelsesdosis, der skal anvendes til barnet, ved hjælp af patientens legemsoverfladeareal (som beregnet ovenfor) og følgende ligning:  
Legemsoverfladeareal (m<sup>2</sup>) x 50 mg/m<sup>2</sup> = Daglig vedligeholdelsesdosis  
Den daglige vedligeholdelsesdosis må ikke overstige 70 mg uanset den beregnede dosis.
2. Det køleskabskolde hætteglas med Cancidas bringes til stuetemperatur.
3. Tilsæt aseptisk 10,5 ml vand til injektionsvæsker<sup>a</sup>. Dette giver en endelig caspofunginkoncentration i hætteglasset på 5,2 mg/ml. Det rekonstituerede koncentrat kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C eller derunder<sup>b</sup>.
4. Udtag det volumen af lægemidlet, der svarer til den beregnede daglige vedligeholdelsesdosis (Trin 1), fra hætteglasset. Overfør aseptisk dette volumen (ml)<sup>c</sup> rekonstitueret Cancidas til en i.v.-pose (eller flaske) med 250 ml 0,9%, 0,45% eller 0,225% natriumchloridinfusionsvæske eller Ringer-lactatinfusionsvæske. Alternativt kan voluminet (ml)<sup>c</sup> af rekonstitueret Cancidas overføres til en reduceret mængde 0,9%, 0,45% eller 0,225% natriumchloridinfusionsvæske eller Ringer-lactatinfusionsvæske, men den endelige koncentration af infusionsvæsken må ikke overstige 0,5 mg/ml. Infusionsvæsken skal anvendes inden for 24 timer, hvis den opbevares ved 25 °C eller derunder, og inden for 48 timer, hvis den opbevares i køleskab ved 2-8 °C.

#### ***Bemærkninger vedrørende fremstilling:***

- a. Det hvide/brækket hvide pulver vil opløses fuldstændigt. Bland forsigtigt, indtil en klar opløsning fremkommer.
- b. Kontroller visuelt den rekonstituerede opløsning for partikler og misfarvning under rekonstitutionen og før infusion. Anvend ikke koncentratet/infusionsvæsken, hvis det/den er uklar eller der er bundfald.
- c. Cancidas er formuleret mhp. at kunne give den fulde dosis, der er angivet på hætteglassets etiket (50 mg), når 10 ml trækkes op af hætteglasset.

## **Cancidas 70 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

### **VEJLEDNING TIL ANVENDELSE HOS VOKSNE PATIENTER (70 mg hætteglas)**

#### **Trin 1 Rekonstitution af almindelige hætteglas**

For at rekonstituere pulveret, skal hætteglasset opnå stuetemperatur, og 10,5 ml vand til injektionsvæsker tilsættes aseptisk. Koncentrationen i det rekonstituerede hætteglas vil være 7,2 mg/ml.

Det hvide/brækket hvide kompakte frysetørrede pulver vil opløses fuldstændig. Bland forsigtigt, indtil der fremkommer en klar opløsning. Det rekonstituerede koncentrat skal undersøges visuelt for partikler eller misfarvning. Det rekonstituerede koncentrat kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C eller derunder.

#### **Trin 2 Tilsætning af rekonstitueret Cancidas til infusionsvæske til patienten**

Solvens til den endelige infusionsvæske er: Natriumchlorid-infusionsvæske eller Ringer-lactat-infusionsvæske. Infusionsvæsken fremstilles ved aseptisk at tilsætte et passende volumen rekonstitueret koncentrat (som vist i tabellen nedenfor) til en 250 ml infusionspose eller -flaske. Infusion af et reduceret volumen på 100 ml kan anvendes ved daglige doser på 50 mg eller 35 mg, hvis dette er nødvendigt af medicinske årsager. Infusionsvæsken må ikke anvendes, hvis den er uklar, eller hvis der er bundfald.

### **70 mg HÆTTEGLAS: FREMSTILLING AF INFUSIONSVÆSKE TIL VOKSNE**

<b>DOSIS*</b>	<b>Volumen af rekonstitueret Cancidas til overførsel til intravenøs pose eller flaske</b>	<b>Standard-fremstilling (rekonstitueret Cancidas overført til 250 ml) endelig koncentration</b>	<b>Reduceret infusionsvolumen (rekonstitueret Cancidas overført til 100 ml) endelig koncentration</b>
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Anbefales ikke
70 mg (fra to 50 mg hætteglas)**	14 ml	0,28 mg/ml	Anbefales ikke
35 mg ved moderat nedsat leverfunktion (fra et 70 mg hætteglas)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

\* der skal anvendes 10,5 ml ved rekonstitution af alle hætteglas

\*\*hvis 70 mg hætteglas ikke er tilgængeligt, kan 70 mg dosis fremstilles ud fra to 50 mg hætteglas

### **VEJLEDNING TIL ANVENDELSE HOS BØRN (70 mg hætteglas)**

#### **Beregning af legemsoverfladeareal mhp. dosering til børn**

Før fremstilling af infusionsvæske skal patientens legemsoverfladeareal beregnes ved hjælp af følgende formel: (Mostellerformlen<sup>1</sup>)

$$\text{Legemsoverfladeareal (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Højde (cm)} \times \text{vægt (kg)}}{3600}}$$

#### **Fremstilling af 70 mg/m<sup>2</sup> infusionsvæske til børn >3 måneder (ved brug af 70-mg hætteglas)**

- Bestem den mætningsdosis, der skal anvendes til barnet, ved hjælp af patientens legemsoverfladeareal (som beregnet ovenfor) og følgende ligning:  
Legemsoverfladeareal (m<sup>2</sup>) x 70 mg/m<sup>2</sup> = Mætningsdosis  
Den maksimale mætningsdosis på Dag 1 må ikke overstige 70 mg uanset den beregnede dosis.
- Det køleskabskolde hætteglas med Cancidas bringes til stuetemperatur.

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

3. Tilsæt aseptisk 10,5 ml vand til injektionsvæsker<sup>a</sup>. Dette giver en endelig caspofunginkoncentration i hætteglasset på 7,2 mg/ml. Det rekonstituerede koncentrat kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C eller derunder<sup>b</sup>.
4. Udtag det volumen af lægemidlet, der svarer til den beregnede mætningsdosis (Trin 1), fra hætteglasset. Overfør aseptisk dette volumen (ml)<sup>c</sup> rekonstitueret Cancidas til en i.v.-pose (eller flaske) med 250 ml 0,9%, 0,45% eller 0,225% natriumchloridinfusionsvæske eller Ringer-lactatinfusionsvæske. Alternativt kan voluminet (ml)<sup>c</sup> af rekonstitueret Cancidas overføres til en reduceret mængde 0,9%, 0,45% eller 0,225% natriumchloridinfusionsvæske eller Ringer-lactatinfusionsvæske, men den endelige koncentration af infusionsvæsken må ikke overstige 0,5 mg/ml. Infusionsvæsken skal anvendes inden for 24 timer, hvis den opbevares ved 25 °C eller derunder, og inden for 48 timer, hvis den opbevares i køleskab ved 2-8 °C.

**Fremstilling af 50 mg/m<sup>2</sup> infusionsvæske til børn >3 måneder (ved brug af 70-mg hætteglas)**

1. Bestem den daglige vedligeholdelsesdosis, der skal anvendes til barnet ved hjælp af patientens legemsoverfladeareal (som beregnet ovenfor) og følgende ligning:  

$$\text{Legemsoverfladeareal (m}^2\text{)} \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Daglig vedligeholdelsesdosis}$$
 Den daglige vedligeholdelsesdosis må ikke overstige 70 mg uanset den beregnede dosis.
2. Det køleskabskolde hætteglas med Cancidas bringes til stuetemperatur.
3. Tilsæt aseptisk 10,5 ml vand til injektionsvæsker<sup>a</sup>. Dette giver en endelig caspofunginkoncentration i hætteglasset på 7,2 mg/ml. Det rekonstituerede koncentrat kan opbevares i op til 24 timer ved 25 °C eller derunder<sup>b</sup>.
4. Udtag det volumen af lægemidlet, der svarer til den beregnede daglige vedligeholdelsesdosis (Trin 1), fra hætteglasset. Overfør aseptisk dette volumen (ml)<sup>c</sup> rekonstitueret Cancidas til en i.v.-pose (eller flaske) med 250 ml 0,9%, 0,45% eller 0,225% natriumchloridinfusionsvæske eller Ringer-lactatinfusionsvæske. Alternativt kan voluminet (ml)<sup>c</sup> af rekonstitueret Cancidas overføres til en reduceret mængde 0,9%, 0,45% eller 0,225% natriumchloridinfusionsvæske eller Ringer-lactatinfusionsvæske, men den endelige koncentration af infusionsvæsken må ikke overstige 0,5 mg/ml. Infusionsvæsken skal anvendes inden for 24 timer, hvis den opbevares ved 25 °C eller derunder, og inden for 48 timer, hvis den opbevares i køleskab ved 2-8 °C.

***Bemærkninger vedrørende fremstilling:***

- a. Det hvide/brækket hvide pulver vil opløses fuldstændigt. Bland forsigtigt, indtil en klar opløsning fremkommer.
- b. Kontroller visuelt den rekonstituerede opløsning for partikler og misfarvning under rekonstitutionen og før infusion. Anvend ikke koncentratet/infusionsvæsken, hvis det/den er uklart eller der er bundfald.
- c. Cancidas er formuleret mhp. at kunne give den fulde dosis, der er angivet på hætteglassets etiket (70 mg), når 10 ml trækkes op af hætteglasset.

## **BILAG IV**

### **VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSENE**

## Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for caspofungin er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

På baggrund af tilgængelige data om behandlingssvigt med caspofungin under kontinuerlig renal erstatningsterapi (*continuous renal replacement therapy*, CRRT) med polyacrylonitrilmembraner (PAN-membraner) fra litteraturen, spontane indberetninger (inklusive i 5 tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng og dødelige udfald), og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme (adsorption af den frie lægemiddelfraktion af PAN-membraner, der fører til subterapeutisk eksponering), vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem caspofungin og behandlingssvigt under CRRT med PAN-membraner som minimum kan være en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder caspofungin, skal ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

### Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for caspofungin er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende caspofungin forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.