

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Caspofungin Accord 50 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
Caspofungin Accord 70 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Caspofungin Accord 50 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
Hvert hettuglas inniheldur 50 mg caspófúngín (sem asetat).

Caspofungin Accord 70 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
Hvert hettuglas inniheldur 70 mg caspófúngín (sem asetat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
Hvítt til beinhvítt, þétt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

- Meðferð við ífarandi *Candida* hvítsveppasýkingu (invasive candidiasis) hjá fullorðnum sjúklingum eða hjá börnum.
- Meðferð við ífarandi *Aspergillus* sveppasýkingu (invasive aspergillosis) hjá fullorðnum sjúklingum eða hjá börnum sem hafa ekki svarað meðferð eða þola ekki amfóterísín B, lípíðlausnir með amfóterísíni B og/eða ítrakonazól. Þegar sýkingin versnar eða stendur í stað eftir minnst 7 daga meðferð með virkum skammti af sveppalyfi, telst um meðferðarþol að ræða.
- Raunvís meðferð (empirical therapy) á áætluðum sveppasýkingum (svo sem *Candida* eða *Aspergillus*) hjá fullorðnum sjúklingum eða hjá börnum með hita og daufkyrningafæð (neutropaenic).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Caspófúngín meðferð skal hafin af lækni sem hefur reynslu í meðferð á ífarandi sveppasýkingum.

Skammtar

Fullorðnir sjúklingar

Á fyrsta degi meðferðar skal gefa einn 70 mg hleðsluskammt t, en eftir það skal gefa 50 mg daglega. Ráðlagt er að gefa sjúklingum sem vega meira en 80 kg, caspófúngín 70 mg daglega eftir 70 mg hleðsluskammtinn (sjá kafla 5.2). Aðlögun skammta er ekki nauðsynleg m.t.t. kyns eða kynþáttar (sjá kafla 5.2)

Börn (12 mánaða til 17 ára)

Hjá börnum (12 mánaða til 17 ára) skulu skammtar ákvarðaðir út frá líkams yfirborðsflatarmáli (sjá leiðbeiningar fyrir notkun hjá börnum, Mosteller¹ Formula). Fyrir allar ábendingar gefa stakan 70 mg/m² hleðsluskammt (ekki fara yfir 70 mg skammt), á fyrsta degi, eftir það skal gefa 50 mg/m² daglega (ekki fara yfir daglegan 70 mg skammt). Ef 50 mg/m² daglegi skammturinn þolist vel, en gefur ekki nægilega klíníska svörun, má auka skammtinn í 70 mg/m² daglega (ekki fara yfir 70 mg skammt).

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

Öryggi og verkun caspófúngins hefur ekki verið nægilega rannsökuð í klínískum rannsóknum þar sem nýburar og ungabörn yngri en 12 mánaða hafa verið þátttakendur. Gæta skal varúðar þegar þessi aldurshópur er meðhöndlaður. Takmarkaðar upplýsingar benda til að íhuga megi caspófúngin 25 mg/m² gjöf daglega hjá nýburum og ungabörnum (yngri en 3ja mánaða) og 50 mg/m² gjöf daglega hjá ungum börnum (3-11 mánaða) (sjá kafla 5.2).

Lengd meðferðar

Lengd raunvísrar meðferðar ætti að byggja á klínískri svörun sjúklingsins. Halda ætti áfram meðferð í allt að 72 klst. eftir að daufkynningafæð fer að hjaðna (ANC $\geq$ 500). Greinist sjúklingar með sveppasýkingu ætti að meðhöndla þá í minnst 14 daga og halda skal meðferðinni áfram í minnst 7 daga eftir hjöðnun á daufkynningafæð og klínískum einkennum.

Lengd meðferðar við ífarandi hvítsveppasýkingu er einstaklingsbundin og skal miðuð við klínísku- og örverufræðilega svörun sjúklingsins. Þegar dregur úr sjúkdómseinkennum ífarandi hvítsveppasýkingar og ræktun er orðin neikvæð, skal íhuga meðferð með sveppalyfjum til inntöku. Almennt skal halda meðferð áfram í a.m.k. 14 daga eftir síðustu jákvæðu ræktun.

Lengd meðferðar við ífarandi *Aspergillus* sveppasýkingu er einstaklingsbundin og skal miðuð við alvarleika undirliggjandi sjúkdóms, ónæmisbælingu og klínísku svörun sjúklingsins. Almennt á að halda meðferð áfram í minnst 7 daga eftir að einkennum hverfa.

Upplýsingar eru takmarkaðar um öryggi meðferðar sem varir lengur en 4 vikur. Upplýsingar sem liggja fyrir gefa hinsvegar til kynna að caspófúngin þolist áfram vel í lengri meðferðum (allt að 162 sólarhringar hjá fullorðnum sjúklingum og allt að 87 sólarhringar hjá börnum).

Aldraðir sjúklingar

Hjá öldruðum sjúklingum (65 ára og eldri) eykst AUC um u.þ.b. 30%. Samt sem áður er ekki þörf á aðlögun skammta. Reynsla af meðferð er takmörkuð hjá 65 ára sjúklingum og eldri (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Aðlögun skammta er ekki nauðsynleg m.t.t. skertrar nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá fullorðnum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi 5 til 6). Hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi 7 til 9) er ráðlagður dagsskammtur caspófúngins 35 mg byggt á upplýsingum um lyfjahvörf. Hefja á meðferð með 70 mg hleðsluskammti á fyrsta degi. Klínísk reynsla hjá fullorðnum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi hærra en 9) er ekki fyrir hendi né hjá börnum með hvers konar skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

Samhliða gjöf lyfja sem virkja metabólísk ensím

Takmarkaðar niðurstöður benda til að íhuga ætti að auka caspófúngin skammtinn í 70 mg skammt á dag, eftir gjöf 70 mg hleðsluskammtshjá fullorðnum þegar caspófúngin er gefið samhliða ákveðnum efnum sem virkja metabólísk ensím (sjá kafla 4.5). Þegar caspófúngin er gefið börnum (12 mánaða til 17 ára) samhliða samskonar lyfjum sem virkja metabólísk ensím (sjá kafla 4.5) skal íhuga daglegan 70 mg/m² skammt af caspófúnginni (ekki fara yfir 70 mg skammt).

Lyfjagjöf

Eftir upplausn og þynningu, skal gefa lausnina með hægu innrennsli í æð á u.þ.b. einni klukkustund. Leiðbeiningar um upplausn og meðhöndlun er að finna í kafla 6.6.

Bæði 70 mg og 50 mg hettuglös eru fáanleg.

Caspófúngin á að gefa sem innrennsli einu sinni á sólarhring.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efnum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Greint hefur verið frá bráðaofnæmi meðan á gjöf caspófúngins stóð. Ef slíkt kemur fram á að hætta gjöf caspófúngins og hefja viðeigandi meðferð. Greint hefur verið frá aukaverkunum, hugsanlega vegna áhrifa histamíns, þ.m.t. útbrotum, þrota í andliti, ofnæmisbjúg, kláða, hitatilfinningu og berkjukrampa, og gæti þurft að hætta gjöf caspófúngins og/eða hefja viðeigandi meðferð.

Takmarkaðar rannsóknarniðurstöður (Limited data) benda til þess að caspófúnginn vinni ekki á minna algengum gersveppum sem ekki eru *Candida* og myglusveppum sem ekki eru *Aspergillus*. Verkuncaspófúngins gegn þessum sjúkdómsvaldandi sveppasýkingum enn ekki verið rannsökuð að fullu.

Notkun caspófúngins samhliða kíklósporínum hefur verið metin hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum og hjá fullorðnum sjúklingum. Heilbrigðir fullorðnir sjálfboðaliðar sem fengu tvo skammta kíklósporína af stærðinni 3 mg/kg, samhliða caspófúnginni, fengu sumir tímabundna hækku á alanín-aminótransferasa (ALAT) og aspartat-aminótransferasa (ASAT). Hækkunin nam þreföldum eðlilegum efri mörkum eða minna og gekk til baka þegar meðferðinni var hætt. Engar alvarlegar aukaverkanir komu fram á lifur í afturvirkri rannsókn á 40 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru í 1 til 290 daga (miðgildi 17,5 dagar) með caspófúnginni og kíklósporínum þegar lyfið var komið á markað. Þessar niðurstöður benda til að caspófúnginn sé hægt að nota hjá sjúklingum sem fá kíklósporín þegar hugsanlegur ávinningur yfirstígur hugsanlega áhættu. Íhuga ætti að fylgjast nákvæmlega með lifrarsímum ef caspófúnginn og kíklósporín eru notuð samhliða.

AUC hjá fullorðnum sjúklingum með væga og miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi eykst um 20% þegar um væga skerðingu er að ræða og 75% þegar um miðlungsmikla skerðingu er að ræða. Mælt er með minnkun á dagsskammtinum hjá fullorðnum í 35 mg þegar um miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi er að ræða. Engin klínísk reynsla er fyrir hendi hjá fullorðnum hvað varðar verulega skerðingu á lifrarstarfsemi eða hjá börnum með hvers konar skerðingu á lifrarstarfsemi. Búast má við meiri áhrifum lyfsins en þegar um miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi er að ræða og nota skal caspófúnginn með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi hafa sést hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og fullorðnum og börnum sem fá meðferð með caspófúnginni. Greint hefur verið frá klínískt mikilvægum tilvikum lifrarvanstarfsemi, lifrabólgu og lifrabilunar hjá sumum fullorðnum sjúklingum og börnum með alvarlega undirliggjandi sjúkdóma sem fá samhliðameðferð með fleiri lyfjum ásamt caspófúnginni, ekki hefur verið sýnt fram á orsakatengsl við caspófúnginn. Fylgjast skal náið með vísbendingum um versnun lifrarstarfsemi hjá sjúklingum sem fá óeðlileg gildi úr prófunum á lifrarstarfsemi á meðan þeir fá caspófúnginn meðferð og endurmeta skal áhættuna/ávinninginn af því að halda caspófúnginn meðferð áfram.

Lyfið inniheldur súkrósa. Sjúklingar með frúktósaóþol eða súkrasa-ísómaltaasa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, ættu ekki að nota þetta lyf (sjá kafla 2).

Greint hefur verið frá tilfellum Stevens-Johnson heikennis og eitrunardreploss húðþekju við notkun caspófúngins eftir markaðsetningu. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um ofnæmisviðbrögð í húð (sjá kafla 4.8).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

In vitro rannsóknir sýna að caspófúnginn hindrar engin ensím í cytókróm P450 ferlinu. Í klínískum rannsóknum jók caspófúnginn ekki CYP3A4 efnaskipti annarra efna. Caspófúnginn er ekki hvarfefni fyrir P-glýkóprótein og lélegt hvarfefni fyrir cytókróm P450 ensím. Milliverkanir hafa samt sem áður komið fram milli caspófúngins og annarra lyfja í lyfjafræðilegum og klínískum rannsóknum (sjá neðar).

Í tveimur klínískum rannsóknum á heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, olli cýklósporín A (einn 4 mg/kg skammtur eða tveir 3 mg/kg skammtar gefnir með 12 klukkustunda millibili) u.þ.b. 35% aukningu á AUC caspófúngins. Þessi aukning á AUC er líklega tilkomin vegna minnkaðrar upptöku caspófúngins í lifur. Caspófúngin jók ekki blóðþéttni cýklósporína. Tímabundin hækkun á lifrarensímum ALAT og ASAT átti sér stað, hækkunin nam þreföldum eðlilegum efri mörkum eða minna (ULN) þegar caspófúngin og cýklósporín voru gefin samhliða, þetta gekk til baka þegar notkun lyfjanna var hætt. Engar alvarlegar aukaverkanir komu fram á lifur í afturvirkri rannsókn á 40 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru í 1 til 290 daga (miðgildi 17,5 dagar) með caspófúnginni og cýklósporínum þegar lyfið var komið á markað (sjá kafla 4.4). Íhuga ætti að fylgjast náið með lifrarensímum ef lyfin eru notuð saman.

Caspófúngin leiddi til 26% lækkunar í lágstyrk (trough concentration) takrólímus hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum. Hjá sjúklingum sem eru í báðum meðferðunum er nauðsynlegt að fylgjast með blóðþéttni takrólímus og aðlaga takrólímus skammta.

Klínískar rannsóknir á fullorðnum heilbrigðum sjálfboðaliðum sýna að lyfjahvörf caspófúngins breytast ekki á klínískt marktækan hátt með ítrakónazólí, amfóterisíni B, mýkófénólatmófétíli, nelfínáviri eða takrólímus. Caspófúngin hafði ekki áhrif á lyfjahvörf amfóterisíns B, ítrakónazóls, rifampisíns eða mýkófénólatmófétíls. Þrátt fyrir að takmarkaðar upplýsingar liggi fyrir um öryggi notkunar lyfsins virðist ekki þurfa neinar sérstakar varúðarráðstafanir þegar amfóterisín B, ítrakónazól, nelfínávír eða mýkófénólatmófetíl eru gefin samhliða caspófúnginni.

Rifampisín olli 60% aukningu í AUC og 170% aukningu á lágstyrk (trough concentration) caspófúngins á fyrsta degi samhliða gjafar þegar gjöf beggja lyfjanna var hafin samtímis hjá fullorðnum heilbrigðum sjálfboðaliðum. Lágstyrkur caspófúngins (trough levels) stigminnkaði við endurtekna lyfjagjöf. Eftir 2 vikna gjöf hafði rifampisín takmörkuð áhrif á AUC en lágstyrkurinn (trough level) var 30% lægri en hjá fullorðnum einstaklingum sem fengu caspófúngin eitt sér. Eðli milliverkunarinnar gæti verið vegna hindrunar á flutningspróteinum til að byrja með og síðan örvunar þar á eftir. Svipaðra áhrifa má vænta fyrir önnur lyf sem virkja metabólísk ensím. Takmarkaðar upplýsingar úr lyfjahvarfafræðilegumþýðisgreiningum benda til þess að samhliða notkun caspófúngins og eftirfarandi virkja (inducers): Efávírenz, nevírapín, rifampisín, dexametasón, fenýtóín eða carbamazepín gæti leitt til minnkunar í AUC caspófúngins. Íhuga ætti gjöf 70 mg skammts af caspófúnginni á dag, eftir gjöf 70 mg hleðsluskammts, þegar um samhliða gjöf metabólískra ensímörva er að ræða hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Allar rannsóknir á milliverkunum lyfja hjá fullorðnum einstaklingum sem lýst er hér að framan voru framkvæmdar með 50 mg eða 70 mg caspófúngin dagsskömmtum. Milliverkanir á stærri skömmtum caspófúngins við önnur lyf hafa ekki verið rannsakaðar formlega.

Niðurstöður frá rannsókn á lyfjahvörfum með aðhvarfsgreiningu, benda til þess að samhliða gjöf dexametasón ásamt caspófúnginni leiði til klínískt marktækrar lækkunar á lágmarks styrk caspófúngins. Þessar niðurstöður geta gefið til kynna að samskonar áhrifa gætir af virkjumhjá börnum og fullorðnum. Þegar caspófúngin er gefið börnum (12 mánaða til 17 ára) samhliða virkjum, svo sem rifampisín, efávírenz, nevírapín, fenýtóín, dexametasón, eða carbamazepín, skal íhuga daglegan 70 mg/m² skammt af caspófúnginni (ekki fara yfir 70 mg skammt).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar ligga fyrir um notkun caspófúngins hjá þunguðum konum. Ekki skal nota caspófúngin á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitúráhrif á þroskun (sjá kafla 5.3). Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á að caspófúngin fer yfir fylgju.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort caspófúngin skilst út í brjóstamjólkvenna. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif/eiturverkanir hjá dýrum hafa sýnt fram á að caspófúngin skilst út í mjólk. Konur sem eru í caspófúngin meðferð eiga ekki að hafa barn á brjósti.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi komu fram í rannsóknum á caspófúngini hjá karl- og kvenkynsrottum (sjá kafla 5.3). Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um caspófúngin til að meta áhrif þess á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum (bráðaofnæmi og aukaverkunum, sem voru hugsanlega vegna áhrifa histamíns) (sjá kafla 4.4).

Einnig hefur verið greint frá lungnabjúg, andnauðarheilkenni hjá fullorðnum (adult respiratory distress syndrome, ARDS) og lungnaíferð á lungnamynd hjá sjúklingum með ífarandi *Aspergillus* sveppasýkingu.

Fullorðnir sjúklingar

Í klínískum rannsóknum fengu 1.865 fullorðnir einstaklingar einn eða fleiri skammta af caspófúngini: 564 sjúklingar með hita og dauðkyrningafæð (rannsókn á raunvísri meðferð), 382 sjúklingar með ífarandi hvítsveppasýkingu, 228 sjúklingar með ífarandi *Aspergillus* sveppasýkingu, 297 sjúklingar með staðbundna hvítsveppasýkingu og 394 einstaklingar skráðu sig í I. stigs rannsóknir. Sjúklingar í raunvísu meðferðarrannsóknunum höfðu fengið lyfjameðferð við illkynja sjúkdómi (malignancy) eða höfðu gengist undir stofnfrumuígræðslu (þ. á m. 39 ósamgenaígræðslu) til blóðmyndunar. Í rannsóknum þar sem sjúklingar voru með staðfest tilfelli hvítsveppasýkinga, hafði meirihluti sjúklinganna, sem höfðu ífarandi hvítsveppasýkingu alvarlegt undirliggjandi sjúkdómsástand (t.d. illkynja blóðsjúkdóm, höfðu nýlega gengist undir stóra skurðaðgerð, HIV) sem krafðist meðferðar með mörgum öðrum lyfjum. Sjúklingar í aspergillosis rannsókninni, sem ekki var samanburðarrannsókn, voru oft alvarlega veikir og með flókna undirliggjandi sjúkdóma (t.d. höfðu farið í beinmergsígræðslu eða stofnfrumuígræðslu, höfðu illkynja blóðsjúkdóm, höfðu illkynja æxli (solid tumours) eða höfðu farið í líffæraígræðslu) og þörfuðust meðferðar með mörgum öðrum lyfjum.

Bláæðabólga var oft skráð sem fylgikvilla í innrennslisæð hjá öllum sjúklingahópunum. Önnur staðbundin viðbrögð voru roði, verkur/eymsli, kláði, útferð og sviðatilfinning.

Skráðar klínískar aukaverkanir voru yfirleitt vægar og frávik frá eðlilegum niðurstöðum blóðrannsókna voru yfirleitt óveruleg, hjá öllum fullorðnum sem fengu meðferð með caspófúngini (alls 1.780) og urðu sjaldan til þess að meðferð væri hætt.

Tafla með aukaverkunum

Greint var frá eftirfarandi aukaverkunum við klínískar rannsóknir og/eða við notkun eftir markaðsetningu:

Líffærakerfi	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Blóð og eitlar	minnkaður blóðrauði, lækkað blóðkornahlutfall, fækkun hvítra blóðfrumna	blóðleysi, blóðflagnafæð, storkukvilli, hvítfrumnafæð, fjölgun eósínófikla, fækkun blóðflagna, fjölgun blóðflagna, fækkun eitilfrumna, fjölgun hvítra blóðfrumna, fækkun dauðkyrninga	
Efnaskipti og næring	lækkað kalíum	vökvaofhleðsla, lækkað magnesíum,	

		lystarleysi, jónefna ójafnvægi, blóðsykurshækkun, lækkað kalsíum, efnaskipta blóðsýring	
Geðræn vandamál		kvíði, vistarfirring, svefnleysi	
Taugakerfi	höfuðverkur	sundl, bragðtruflun, náladofi, svefndrungi, skjálfti, snertiskynsminnkun	
Augu		gula í augum, þokusýn, bjúgur á augnloki, aukin táraseyting	
Hjarta		hjartsláttarónot, hraðtaktur, hjartsláttartruflun, gáttatif, hjartabilun	
Æðar	bláæðabólga	bláæðasegabólga, roði í andliti, hitasteypa, háþrýstingur, lágþrýstingur	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:	mæði	nefstífla, verkur í koki og barkakýli, hraðöndun, berkjukrampi, hósti, mæði sem kemur fram í svefni (paroxymal nocturnal), vefildisskortur, hrygl, mäs	
Meltingarfæri	ógleði, niðurgangur, uppköst	kviðverkur, kviðverkur í efri hluta, munnþurrkur, meltingatruflanir, óþægindi í maga, þaninn magi, vökvæðing í kviðarholi, hægðatregða, kyngingartregða, vindgangur	
Lifur og gall	hækkun lifrargilda (alanín amínótransferasi, aspartat amínótransferasi, alkalískur fosfatasi í blóði, samtengdur gallrauði, blóðgallrauði).	gallteppa, lifrarstækkun, gallrauðadreyri (hyperbilirubinaemia) gula, óeðlileg lifrarstarfssemi, lifrareiturvirkni, lifrarröskun, hækkun á gammaglútamýltransferasa	
Húð og undirhúð	útbrot, kláði, roðapöt, ofsviti	regnbogaroði, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot, kláðaútbrot, ofsakláði, ofnæmis húðbólga, almennur kláði, roðapotsútbrot, almenn útbrot, útbrot sem líkjast mislingaútbrotum (rash morbilliform), húðskemmdir	eitrunardrep í húðþekju og Stevens-Johnson heilkenni (sjá kafla 4.4)
Stoðkerfi og bandvefur	liðverkir	bakverkur, verkur í útlimum, beinverkur, máttleysi í vöðvum, vöðvaþrautir.	
Nýru og þvagfæri		nýrnabilun, bráð nýrnabilun.	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	hiti, kuldaþrollur, kláði við innrennslisstað.	verkir, verkur þar sem holleggur liggur, þreyta, kuldatilfinning, hitatilfinning, roðapöt við innrennslisstað, herslismyndun við innrennslisstað, verkur við innrennslisstað, bólga við innrennslisstað, bláæðarbólga á stungustað, bjúgur í útlimum, viðkvæmni, óþægindi í brjósti, verkur í brjósti, bjúgur í andliti,	

		tilfinning að líkamshiti breytist, herslismyndun, utanæðablæðing við innrennslisstað, erting við innrennslisstað, bláæðabólga við innrennslisstað, útbrot við innrennslisstað, ofsakláði við innrennslisstað, roðapöt við stungustað, bjúgur við stungustað, verkur við stungustað, bólga við stungustað, lasleiki, bjúgur.	
Rannsóknaniðurstöður	lækkað kalíum í blóði, lækkað albúmín í blóði	aukið kreatínín í blóði, rauð blóðkorn mælast í þvagi, heildar fækkun próteina, prótein í þvagi, lenging á próþrombíníma, styttri próþrombíníma, lækkun natríums í blóði, hækkun natríums í blóði, lækkun kalsíums í blóði, hækkun kalsíums í blóði, lækkun klóríðs í blóði, blóðsykurshækkun, lækkun á magnesíum í blóði, lækkun á fosfór í blóði, hækkun á fosfór í blóði, hækkun á þvagefni í blóði, hlutvirkjaður þromboplastíníma lengdur, bíkarbónat í blóði lækkað, hækkun klóríðs í blóði, hækkun á kalíum í blóði, blóðþrýstingshækkun, lækkun á þvagsýru í blóði, blóð í þvagi, öndunarhljóð óeðlileg, koldíoxíð lækkað, hækkun gildi ónæmisbælandi lyfja, INR (international normalised ratio) hækkad, pípluafsteypur, hvít blóðkorn í þvagi og sýrustig í þvagi hækkad.	

Caspófúngín hefur einnig verið metið við 150 mg daglegan skammt (í allt að 51 dag) hjá 100 fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 5.1). Í rannsókninni var caspófúngín 50 mg daglega (á eftir 70 mg hleðsluskammti á degi 1) borið saman við 150 mg daglegan skammt við meðferð á ífarandi *Candida* sveppasýkingu. Í þessum sjúklingahópi, virtist öryggi caspófúngíns þegar það var gefið í þessum stærri skammti vera almennt sambærilegt og þegar sjúklingar fengu 50 mg daglegan skammt af caspófúngíni. Hlutfall sjúklinga með alvarlegar lyfjatengdar aukaverkanir eða lyfjatengdar aukaverkanir sem leiddu til þess að caspófúngín meðferð var hætt var sambærilegt í báðum meðferðar hópum.

Börn

Upplýsingar úr 5 klínískum rannsóknum sem gerðar voru hjá 171 barni benda til að heildartíðni klínískra aukaverkana (26,3%, 95% CI – 19,9; 33,6) sé ekki hærri en greint hefur verið frá hjá fullorðnum sem fengu meðferð með caspófúngíni (43,1%, 95% CI – 40,0; 46,2). Hinsvegar er líklegt að aukaverkanamynstur barna sé frábrugðið því sem gerist hjá fullorðnum. Algengustu lyfjatengdu klínísku aukaverkanirnar sem greint var frá hjá börnum sem fengu meðferð með caspófúngíni voru hiti (11,7%), útbrot (4,7%) og höfuðverkur (2,9%).

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir sem greint var frá:

Líffærakerfi	Mjög	Algengar ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
--------------	------	---------------------------------------

	<i>algengar (≥1/10)</i>	
Blóð og eitlar		fjölgun eósínófíkla
Taugakerfi		höfuðverkur
Hjarta		hraðtaktur
Æðar		roði í andliti, lágþrýstingur
Lifur og gall		hækkuð gildi lifrarensíma (ASAT, ALAT)
Húð og undirhúð		útbrot, kláði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	hiti	kuldahrollur, verkur við æðalegg
Rannsóknaniðurstöður		Lækkað kalíum, lækkað blóðmagnesium (hypomagnesaemia), aukinn glúkósi, lækkaður fosfór og hækkaður fosfór.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Tilkynnt hefur verið um ótilætlaða gjöf af allt að 400 mg af caspófúngini á einum degi. Þessi atburður hafði ekki klínískt mikilvægar aukaverkanir í för með sér. Caspófúngin er ekki hægt að fjarlægja úr blóði með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sveppalyf til almennrar (systemic) notkunar. ATC flokkur: J 02 AX 04

Verkunarháttur

Caspófúngin-asetat sem er hálfsmatengt (semi-synthetic), er lípópeptíð (echinocandin) efnasamband sem er framleitt úr gerjunarafurð *G. aurea* *lozoyensis*. Caspófúngin-asetat hindrar framleiðslu beta-(1,3)-D-glúcans, sem er mikilvægur þáttur í frumuvegg margra þráðlaga sveppa og gersveppa. Beta-(1,3)-D-glúcan er ekki til staðar í spendýrafrumum.

Sýnt hefur verið fram á sveppadeyðandi virkni caspófúngins gegn *Candida* gersveppum. *In vitro* og *in vivo* rannsóknir sýna að sé *Aspergillus* útsett fyrir caspófúngini veldur það frumurofi og dauða sveppaþræða (hyphal apical tips) og greiningarstaða (branch points) þar sem frumuvöxtur og frumuskipting eiga sér stað.

Lyfhrif

In vitro er caspófúngin virkt gegn *Aspergillus* tegundum (*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]). *In vitro* er caspófúngin einnig virkt gegn *Candida* tegundum (*Candida albicans* [N = 1032], *Candida dubliniensis* [N = 100], *Candida glabrata* [N = 151], *Candida guilliermondii* [N = 67], *Candida kefyr* [N = 62], *Candida krusei* [N = 147], *Candida lipolytica* [N = 20], *Candida lusitanae* [N = 80], *Candida parapsilosis* [N = 215], *Candida rugosa* [N = 1] og *Candida tropicalis* [N = 258]), þar með talið ákveðnir fjölmörgir stökkbreyttir stofnar (multiple resistance transport mutations) og stofnar með áunnið eða eðlislægt ónáemi gegn flúkónazóli, amfóterísini B og 5-flúcytósíni. Næmispróf var gert samkvæmt breyttu NCCLS-prófi (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) fyrrum þekkt sem the National Committee for Clinical Laboratory Standards method) M38-A2 (fyrir *Aspergillus* tegundir) og prófi M27-A3 (fyrir *Candida* tegundir).

Staðlaðar aðferðir fyrir næmispróf á gersveppum hafa verið staðfestar af EUCAST.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á EUCAST næmismörk fyrir caspófúngin vegna marktæks frávíks á milli rannsóknastofa á MIC bili fyrir caspófúngin. Í stað næmismarka er hægt að ganga út frá því að *Candida* stofnar sem eru næmir fyrir anidulafúngini sem og micafúngini séu einnig næmir fyrir caspófúngini. Á sama hátt má líta svo á að *C. parapsilosis* stofnar sem eru milliefni anidulafúngins og micafúngins séu milliefni caspófúngins.

Verkunarháttur ónæmis

Greint hefur verið frá *Candida* stofnum með minnkað næmi fyrir caspófúngini hjá fáeinum sjúklingum meðan á meðferð stendur (lágmarksheftistyrkur (MIC) fyrir caspófúngin > 2 mg/l (4 til 30 föld aukning á lágmarksheftistyrk) með notkun staðlaðrar MIC greiningartækni sem samþykkt hefur verið af CLSI). Verkunarháttur þessa ónæmis er FKS1 og/eða FKS2 (fyrir *C. glabrata*) genastökkbreytingar. Í þessum tilfellum hefur klínískum árangri verið ábótavant. Þróun á ónæmi *Aspergillus* tegunda fyrir caspófúngini *in vitro* hefur verið staðfest. Vart hefur orðið við myndum ónæmis fyrir caspófúngini hjá sjúklingum með ífarandi *Aspergillosis* sveppasýkingu en klínísk reynsla er takmörkuð. Verkunarháttur ónæmisins hefur ekki verið staðfestur. Tíðni ónæmis fyrir caspófúngini hjá mismunandi *Aspergillus* tegundum er mjög sjaldgæf. Vart hefur orðið við caspófúnginónæmi hjá hvítsveppum en tíðni getur verið misjöfn milli tegunda eða svæða.

Verkun og öryggi

Ífarandi hvítsveppasýking hjá fullorðnum sjúklingum: Tvö hundruð þrjátíu og níu sjúklingar tóku þátt í upphafs rannsókn sem bar saman caspófúngin og amfóterisín B sem meðferð við ífarandi hvítsveppasýkingu. Tuttugu og fjórir sjúklingar höfðu daufkyrningafæð. Algengustu einkennin voru sveppasýkingar í blóðrás (hvítsveppasýking í blóðrás, candidaemia) (77%, $n = 186$) og *Candida* lífhimnubólga (*Candida* peritonitis) (8%, $n = 19$); sjúklingar með *Candida* hjartapelsbólgu (*Candida* endocarditis), bein- og mergbólgu eða heilahimnubólgu voru útilokaðir frá þessari rannsókn. Gefinn var einn 50 mg skammtur af caspófúngini daglega eftir 70 mg hleðsluskammt, meðan 0,6 til 0,7 mg/kg/dag af amfóterisíni B var gefið sjúklingum sem ekki voru með daufkyrningafæð eða 0,7 til 1,0 mg/kg/dag hjá sjúklingum með daufkyrningafæð. Meðallengd meðferðar í innrennslisæð var 11,9 dagar, sem spannaði 1 til 28 daga. Til að svörun væri metin jákvæð þurfti bæði að koma til hjöðnun á sjúkdómseinkennum og brotthvarf örverufræðilegra einkenna hvítsýkingarinnar. Tvö hundruð tuttugu og fjórir sjúklingar tóku þátt í frumathugun á virkni og svörun (MITT greining) sem framkvæmd var við lok rannsóknarinnar (þegar lyfið var gefið í innrennslisæð); hlutfall jákvæðrar svörunar vegna meðferðar á ífarandi hvítsveppasýkingu var sambærilegt fyrir caspófúngin (73% [80/109]) og amfóterisín B (62% [71/115]) [% munur 12,7 (95,6% CI -0,7, 26,0)]. Við lok rannsóknar á meðferð í innrennslisæð hjá sjúklingum með *Candida* sveppasýkingu í blóðrás (candidaemia) var hlutfall jákvæðrar svörunar sambærilegt hjá caspófúngini (72% [66/92]) og hjá amfóterisíni B (63% [59/94]) í frumathugun á virkni (primary efficacy analysis, MITT analysis) [% munur 10,0 (95,0% CI -4,5, 24,5)]. Niðurstöður hjá sjúklingum með “non-blood site” staðbundnar sýkingar voru meira takmarkaðar. Jákvætt svörunarhlutfall hjá sjúklingum með daufkyrningafæð var 7/14 (50%) hjá hópnum sem fékk caspófúngin og 4/10 (40%) hjá hópnum sem fékk amfóterisín B. Frekari stuðningur við þessar takmörkuðu rannsóknarniðurstöður kom í ljós með niðurstöðum rannsóknarinnar á raunvísi meðferð.

Í seinni rannsókn, fengu sjúklingar sem voru með ífarandi hvítsveppasýkingu daglegan 50 mg caspófúngin skammt (á eftir 70 mg hleðsluskammti á degi 1) eða caspófúngin 150 mg á dag (sjá kafla 4.8). Í þessari rannsókn var caspófúngin skammturinn gefinn á 2 klukkustundum (í stað venjulegrar einnar klukkustundar gjafar). Sjúklingar sem voru grunaðir um hjartapelsbólgu, heilahimnubólgu eða bein og mergbólgu af völdum hvítsvepps voru útilokaðir úr þessari rannsókn. Þar sem þetta var rannsókn á fyrstu meðferð, þá voru sjúklingar sem höfðu svarað fyrri sveppa meðferðum illa, einnig útilokaðir. Fjöldi sjúklinga með daufkyrningafæð var einnig takmarkaður í þessa rannsókn (8,0%). Verkun var annars stigs endapunktur í þessari rannsókn. Sjúklingar sem uppfylltu öll skilyrði og fengu einn eða fleiri skammta af caspófúngin rannsóknar meðferð voru meðtaldir í greiningu á verkun. Heildar tíðni jákvæðar svörunar við lok caspófúngin meðferðar var svipuð í þessum 2 rannsóknahópum: 72% (73/102) og 78% (74/95) fyrir caspófúngin 50 mg og 150 mg meðferðarhópa hvor um sig (munur 6,3% [95% CI -5,9, 18,4]).

Ífarandi Aspergillus sveppasýking (invasive aspergillosis) hjá fullorðnum sjúklingum: Sextíu og níu fullorðnir (18 til 80 ára) sjúklingar með ífarandi *Aspergillus* sveppasýkingu voru skráðir í sýnilega opna rannsókn, sem ekki var samanburðarrannsókn, sem framkvæmd var til að meta öryggi og verkun caspófúngins sem og hve vel sjúklingarnir þyldu lyfið. Hjá sjúklingunum sem tóku þátt í rannsókninni hafði önnur meðferð ekki borið árangur (sýkingin annað hvort versnað eða staðið í stað þrátt fyrir meðferð með öðrum lyfjum í minnst 7 daga) (84% af sjúklingunum) eða sjúklingarnir ekki þolað meðferð með öðrum sveppalyfjum (16% sjúklinganna). Flestir sjúklinganna höfðu undirliggjandi sjúkdóma (illkynja blóðsjúkdóm [N = 24], höfðu farið í ósamgena (allogenic) beinmergsígræðslu eða stofnfrumuígræðslu [N = 18], höfðu farið í líffæraígræðslu [N = 8], höfðu föst æxli (solid tumor) [N = 3] eða annað [N = 10]). Nákvæmar skilgreiningar, samkvæmt "The Mycoses Study Group Criteria", voru notaðar til að staðfesta ífarandi *Aspergillus* sýkingu og til að meta svörun við meðferð (jákvæð svörun krafðist klínískt marktæks árangurs útfra röntgenmynd sem og í öllum einkennum). Meðallengd meðferðar var 33,7 dagar, frá 1 til 162 dagar. Óháður hópur sérfræðinga mat að 41% (26/63) sjúklinganna sem fengu a.m.k. einn skammt af caspófúngi sýndu jákvæða svörun. Hjá sjúklingunum sem fengu meira en 7 daga meðferð með caspófúngi sýndu 50% (26/52) jákvæða svörun. Tíðni jákvæðrar svörunar hjá sjúklingum þar sem önnur meðferð hafði ekki borið árangur var 36% (19/53) og tíðnin hjá sjúklingum sem höfðu ekki þolað aðra meðferð var 70% (7/10). Þrátt fyrir að skammtar fyrri sveppameðferðar hjá 5 sjúklingum, sem voru settir í rannsóknina vegna misheppnaðrar meðferðar, hafi verið lægri en þeir skammtar sem oft eru gefnir við ífarandi *Aspergillus* sýkingu, voru jákvæð svörunarhlutföll meðan á meðferð með caspófúngi, svipuð hjá þessum sjúklingum og þau sem sáust hjá afganginum af sjúklingunum sem höfðu áður misheppnaða meðferð (2/5 annars vegar á móti 17/48 hins vegar). Tíðni svörunar hjá sjúklingum með lungnasýkingu var 47% (21/45) og utanlungnasýkingu 28% (5/18). Jákvæð svörun kom fram hjá 2 af 8 sjúklingum með utanlungnasýkingu sem líka höfðu örugglega, líklega eða mögulega tengingu við miðtaugakerfið (CNS involvement).

Raunvís meðferð á fullorðnum sjúklingum með hita og daufkýrningafæð: 1111 sjúklingar með þrálátan hita og daufkýrningafæð voru skráðir í klíniska rannsókn og meðhöndlaðir með annaðhvort einum 50 mg skammti af caspófúngi daglega með undanfarandi 70 mg hleðsluskammti eða fitukorna (liposomal) amfóterisíni B 3,0 mg/kg/dag. Þeir sjúklingar sem komu til greina í rannsókninni höfðu fengið lyfjameðferð við illkynja sjúkdómi eða höfðu gengist undir stofnfrumuígræðslu til blóðmyndunar og höfðu daufkýrningafæð (<500 frumur/mm³ á 96 klst.) og hita (> 38,0°C) og voru ekki að bregðast við ≥ 96 klst. af bakteríuþyðandi meðferð utan meltingarveg (parenteral antibacterial therapy). Meðhöndla átti sjúklingana í allt að 72 klst. eftir að daufkýrningafæðin hjaðnaði, með 28 daga hámarks lengd meðferðar. Hinsvegar mátti meðhöndla þá sjúklinga sem greindust með sveppasýkingu lengur. Ef hitasótt sjúklingsins varði við og klínískt ástand fór versnandi eftir 5 daga meðferð, en lyfið þeldist vel, var skammtur rannsóknarlyfsins aukinn í 70 mg/dag af caspófúngi (hjá 13,3% af sjúklingum sem meðhöndlaðir voru) eða í 5,0 mg/kg/dag af fitukorna amfóterisíni B (hjá 14,3% meðhöndlaðra sjúklinga). 1095 sjúklingar voru í "primary Modified Intention-To-Treat" (MITT) virknigreiningunni á jákvæðri heildarsvörun: caspófúngin (33,9%) var með virkni til jafns á við fitukorna amfóterisín B (33,7%) (%) [munurinn 0,2% (95,2% CI -5,6, 6,0)]. Svo að viðbrögðin gætu talist jákvæð heildarsvörun, urðu þau að fullnægja 5 kröfum: (1) Meðferðin varð að vera vel heppnuð á hvaða grunnviðmiðunar (baseline) sveppasýkingu sem var (caspófúngin 51,9% [14/27], fitukorna amfóterisín B 25,9% [7/27]), (2) engin framskot á sveppasýkingum máttu koma upp meðan að á gjöf rannsóknarlyfsins stóð eða innan 7 daga frá því að meðferð lauk (caspófúngin 94,8% [527/556], fitukorna amfóterisín B 95,5% [515/539]), (3) sjúklingar urðu að halda lífi í 7 daga eftir að rannsóknarmeðferð lauk (caspófúngin 92,6% [515/556], fitukorna amfóterisín B 89,2% [481/539]), (4) ekkert aflát mátti vera á gjöf rannsóknarlyfsins vegna lyfjatengdra eitrunaráhrifa eða virkniskorts (caspófúngin 89,7% [499/556], fitukorna amfóterisín B 85,5% [461/539]), og (5) hiti sjúklinganna varð að hjaðna meðan að á daufkýrningarfæðartímabili stóð (caspófúngin 41,2% [229/556], fitukorna amfóterisín B 41,4% [223/539]). Hlutfall jákvæðrar svörunar caspófúngins og fitukorna amfóterisíns B á grunnviðmiðunar sýkingar vegna *Aspergillus* tegunda voru 41,7% (5/12) (caspófúngin) og 8,3% (1/12) (fitukorna amfóterisín B), og *Candida* tegunda 66,7% (8/12) (caspófúngin) og 41,7% (5/12) (fitukorna amfóterisín B). Sjúklingar í caspófúngi hópnum urðu fyrir framskots-sýkingum (breakthrough infections) vegna eftirfarandi óalgengra gersveppa og myglusveppa: *Trichosporon* tegund (1), *Fusarium* tegund (1), *Mucor* tegund (1) og *Rhizopus* tegund (1).

Börn

Öryggi og virkni caspófúngins fyrir börn, 3ja mánaða til 17 ára aldurs, var metið í tveimur framsýnum (prospective) fjölsetra klínískum rannsóknum. Skipulag rannsókna, greiningar viðmið, og viðmið fyrir mati á virkni voru áþekkt samsvarandi rannsóknum hjá fullorðnum (sjá kafla 5.1).

Í fyrri rannsókninni sem var slembiröðuð, tvíblind rannsókn voru skráðir 82 sjúklingar, frá 2ja til 17 ára aldurs. Í rannsókninni var caspófúngin (50 mg/m^2 gefið í bláæð einu sinni á dag á eftir 70 mg/m^2 hleðsluskammti á fyrsta degi [ekki farið yfir 70 mg skammt]) borið saman við fitukorna amfóterisín B (3 mg/kg gefið í bláæð daglega) í hlutföllum 2:1 meðferðar tegund (56 á caspófúngin, 26 á fitukorna amfóterisín B) sem reynslumeðferð hjá börnum með viðvarnandi hita og daufkyrningarfæð. Heildar árangur í MITT virknigreiningunni, aðlagð með áhættu flokkun voru sem hér segir: $46,6\%$ ($26/56$) fyrir caspófúngin og $32,2\%$ ($8/25$) fyrir fitukorna amfóterisín B.

Seinni rannsóknin var framsýn, opin, ekki-samanburðar rannsókn, þar sem öryggi og virkni caspófúngins var metið hjá sjúklingum, 6 mánaða til 17 ára, með ífarandi hvítsveppasýkingu, sveppasýkingu í vélinda og ífarandi *Aspergillus* sveppasýkingu (sem líknandi meðferð). Fjörtíu og níu sjúklingar voru skráðir og fengu caspófúngin 50 mg/m^2 í bláæð einu sinni á dag á eftir 70 mg/m^2 hleðsluskammti á fyrsta degi (ekki farið yfir 70 mg skammt), 48 þeirra voru með í MITT virknigreiningunni. Af þessum voru 37 með ífarandi hvítsveppasýkingu, 10 með ífarandi *Aspergillus* sveppasýkingu og 1 sjúklingur með sveppasýkingu í vélinda. Jákvætt svarhlutfall, eftir ábendingu í lok caspófúngin meðferðar var sem hér segir samkvæmt MITT virknigreiningunni: 81% ($30/37$) í ífarandi hvítsveppasýkingu, 50% ($5/10$) í ífarandi *Aspergillus* sveppasýkingu og 100% ($1/1$) í sveppasýkingu í vélinda.

Í tvíblindri, slembiraðaðri (2:1) samanburðarrannsókn var öryggi og verkun og hve vel sjúklingarnir þyldu caspófúngin (2 mg/kg/dag í bláæð, með innrennsli á 2 klst.) samanborið við amfóterisín B deoxýkólat (1 mg/kg/dag) metið hjá nýburum og ungbörnum yngri en 3 mánaða með (staðfest með ræktun) ífarandi hvítsveppasýkingu. Vegna lélegrar þátttöku var rannsóknin stöðvuð snemma og aðeins 51 sjúklingi var slembiraðað. Hlutfall sjúklinga með lifun án sveppasýkingar 2 vikum eftir meðferð í hópnum sem fékk meðferð með caspófúnginni ($71,0\%$) var svipað og sást í hópnum sem fékk amfóterisín B deoxýkólat ($68,8\%$). Á grundvelli þessarar rannsóknar er ekki hægt að gefa skammtaráðleggingar fyrir nýbura og ungbörn.

5.2 Lyfjahvörf

Dreifing

Caspófúngin er að mestu leyti bundið albúmin. Hlutfall óbundins caspófúngins í blóði er frá $3,5\%$ í heilbrigðum sjálfboðaliðum til $7,6\%$ hjá sjúklingum með ífarandi *Candida* sveppasýkingu. Dreifing er aðal þátturinn í lyfjahvörfum caspófúngins í blóðvökva og er hraðaákvarðandi þátturinn bæði í alfa- og beta-tengdu ferlinum. Dreifing út í vefi náði hámarki $1,5$ eða 2 dögum eftir töku lyfsins þegar 92% skammtsins var kominn út í vefi. Einungis er talið að lítið magn þess caspófúngins sem fer út í vefi endi síðar í blóðvökva sem umbrotið efni (parent compound). Útskilnaður á sér því stað án þess að jafnvægi sé til staðar hvað varðar dreifingu og ómögulegt er því að meta nákvæmlega rúmmál dreifingar caspófúngins.

Umbrot

Caspófúngin umbrotnar sjálfkrafa í opið hringlaga efni. Áframhaldandi umbrot krefst peptíð vatnsrofs og N-asetýleringar. Tvö milliefni, sem verða til við umbrot caspófúngins í opna hringlaga efnið, mynda samgildar aðfærur (covalent adducts) við prótein í blóðvökva og myndast því lítið magn óafturkræfrar bindingar við prótein í blóðvökvanum.

In vitro rannsóknir sýna að caspófúngin er ekki hemill fyrir cytókróm P450 ensímin 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 eða 3A4. Í klínískum rannsóknum reyndist caspófúngin hvorki hvetja né letja CYP3A4 umbrot annarra lyfja. Caspófúngin er ekki hvarfefni P-glýkópróteins og er lélegt hvarfefni cytókróm P450 ensíma.

Brotthvarf

Útskilnaður caspófúngins úr blóðvökva er hægur með brotthvarf u.þ.b. 10 - 12 ml/mín. Þegar einn skammtur caspófúngins er gefinn í æð á einni klukkustund, lækkar blóðþéttni þess í fleiri en einu þrepi. Stuttur alfa-fasi á sér stað strax eftir innrennsli lyfsins, en síðan beta-fasi með 9 – 11 klukkustunda helmingunartíma. Því næst á gamma-fasi sér stað, með 45 klukkustunda helmingunartíma. Dreifing lyfsins, fremur en útskilnaður eða umbrot, er ráðandi um brotthvarf þess.

Af geislavirkum skammti endurheimtust á 27 dögum u.þ.b. 75%; 41% í þvagi og 34% í saur. Á fyrstu 30 klukkustundunum eftir gjöf lyfsins er umbrot caspófúngins lítið og útskilnaður einnig lítill. Útskilnaður er hægur og helmingun geislavirkni tók 12 til 15 daga. Lítið magn caspófúngins skilst út óbreytt með þvagi (u.þ.b. 1,4% af lyfjaskammti).

Lyfjahlvörf caspófúngins eru meðalhröð og ólínuleg og aukin uppsöfnun á sér stað þegar skammtarnir eru stækkaðir. Sá tími sem tekur að ná stöðugu ástandi (steady state) eftir gjöf margra skammta (multiple-dose) er skammtaháð.

Sérstakir sjúklingahópar

Aukin áhrif caspófúngins komu fram hjá fullorðnum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og væga skerðingu á lifrarárfsemi, hjá konum, og hjá öldruðum. Almennt var aukningin lítil og ekki nógu mikil til að þörf væri á aðlögun skammta. Skammtaáðlögun getur verið nauðsynleg (sjá fyrir neðan) hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungsalvarlega skerðingu á lifrarárfsemi eða hjá þyngri sjúklingum.

Þyngd: Þyngd sjúklinga með candidasýkingu hafði áhrif á lyfjahlvörf caspófúngins í lyfjafræðilegum rannsóknum. Styrkur í blóðvökva minnkar með aukinni þyngd. Meðal áhrif lyfsins í fullorðnum sjúklingum sem voru 80 kg að þyngd var talið vera um 23% lægra en hjá fullorðnum sjúklingum sem voru 60 kg að þyngd (sjá kafla 4.2).

Skerðing á lifrarárfsemi: Hjá fullorðnum sjúklingum með væga skerðingu á lifrarárfsemi eykst AUC um u.þ.b. 20% og 75% ef um miðlungsmikla skerðingu á lifrarárfsemi er að ræða. Engin klínísk reynsla er fyrir hendi fyrir fullorðna sjúklinga með verulega skerðingu á lifrarárfsemi og hjá börnum með hvers konar lifrárskerðingu. Í fjölskammta rannsókn leiddi minnkun dagsskammts niður í 35 mg til AUC gildis sem var svipað og gildið hjá fullorðnum einstaklingum með eðlilega lifrarárfsemi sem fylgdu venjulegri meðferðaráætlun (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi: Í klínískum rannsóknum á einum 70 mg skammti voru lyfjahlvörf caspófúngins svipuð hjá fullorðnum sjálfboðaliðum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 50 til 80 ml/mín) og viðmiðunarlöpunum. Meðalskerðing (kreatínínúthreinsun 31 til 49 ml/mín), mikil skerðing (kreatínínúthreinsun 5 til 30 ml/mín) og skerðing á lokastigi (end-stage) (kreatínínúthreinsun <10 ml/mín og háð himnuskilun) jók blóðþéttni caspófúngins meðalmikið eftir gjöf eins skammts (á bilinu: 30 til 49% fyrir AUC). Hjá fullorðnum sjúklingum með ífarandi *Candida* sveppasýkingu, *Candida* sveppasýkingu í vélinda eða ífarandi *Aspergillus* sýkingu sem fengu marga 50 mg skammta af caspófúngi hafði væg til mikil skerðing á nýrnastarfsemi samt sem áður engin marktæk áhrif á styrk caspófúngins. Áðlögun skammta er ekki þörf fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Caspófúngin er ekki hægt að fjarlægja úr blóði með himnuskilun og því er ekki þörf á auka skammti eftir blóðskilun.

Kyn: Blóðþéttni caspófúngins var að meðaltali 17 - 38% hærri hjá konum en hjá körlum.

Aldraðir: Væg aukning á AUC (28%) og C_{24 klst.} (32%) kom fram hjá eldri körlum samanborið við yngri karlmenn. Hjá raunvíslega meðhöndluðum sjúklingum eða sjúklingum með ífarandi *Candida* sveppasýkingu komu fram svipuð væg einkenni hjá eldri sjúklingum sem og yngri sjúklingum.

Kynþáttur: Lyfjahlvörf sjúklinga benda til að enginn klínískt marktækur munur sé á lyfjahlvörfum caspófúngins hjá hvítum, svörtum, fólki af spænskum uppruna og mestisum (Mestizos).

Börn:

Hjá unglíngum (12-17 ára) sem fengu caspófúngin 50 mg/m² einu sinni á dag (hámark 70 mg daglega) var AUC_{0 – 24klst.} caspófúngins í blóði almennt sambærilegt við það sem sást hjá fullorðnum sem fengu

50 mg daglegan caspófúngín skammt. Allir unglingarnir fengu > 50 mg daglega, og reyndar 6 af 8 fengu hámarks 70 mg dagsskammt. Blóðþéttni caspófúngíns var lægri hjá þessum unglingum miðað við fullorðna sem fengu 70 mg daglega, skammtinn sem unglingarnir fengu oftast.

Börn (2ja til 11 ára) sem fengu 50 mg/m² einu sinni á dag (hámark 70 mg daglega), var AUC_{0–24klst.} caspófúngíns í blóði eftir marga skammta, almennt sambærilegt við það sem sást hjá fullorðnum sem fengu 50 mg daglegan caspófúngín skammt.

Hjá ungum börnum og smábörnum (12 til 23 mánaða) sem fengu 50 mg/m² caspófúngín einu sinni á dag (hámark 70 mg daglega) var AUC_{0–24klst.} caspófúngíns í blóði eftir marga skammta, sambærilegt við það sem sást hjá fullorðnum sem fengu 50 mg daglegan caspófúngín skammt og hjá eldri börnum (2 til 11 ára) sem fengu 50 mg/m² einu sinni á dag.

Almennt, þá eru takmarkaðar niðurstöður um lyfjahvörf, virkni og öryggi fyrirbyggjandi fyrir börn, 3–10 mánaða. Upplýsingar um lyfjahvörf fyrir eitt 10 mánaða gamalt barn sem fékk 50 mg/m² einu sinni á dag gáfu til kynna AUC_{0–24klst.} innan sömu bila og séð hjá eldri börnum og fullorðnum sem fengu 50 mg/m² og 50 mg skammta, hvor um sig, á meðan AUC_{0–24klst.} fyrir eitt 6 mánaða barn sem fékk 50 mg/m² var dálítið hærri.

Nýburar og ungabörn (<3 mánaða) sem fengu 25 mg/m² einu sinni á dag (samsvarandi meðal dagskammti af 2,1 mg/kg) var hámarks styrkur caspófúngíns (C_{1klst.}) og lágmarks styrkur caspófúngíns (C_{24klst.}) eftir marga skammta sambærilegur og sást hjá fullorðnum sem fengu 50 mg daglegan caspófúngín skammt. Á degi 1 var C_{1klst.} sambærilegur og C_{24klst.} lítillega hækkaður (36%) hjá nýburunum og ungabörnunum miðað við fullorðna. Samt sem áður, sást breytileiki bæði í C_{1klst.} (Á fjórða degi var rúmfræðilegt miðgildi 11,73 µg/ml, bil 2,63 til 22,05 µg/ml) og C_{24klst.} (Á fjórða degi var rúmfræðilegt miðgildi 3,55 µg/ml, bil 0,13 til 7,17 µg/ml). Mælingar á AUC_{0–24klst.} voru ekki gerðar í þessari rannsókn vegna rýrra blóðsýna. Vakinn er athygli á því að öryggi og virkni caspófúngíns hefur ekki verið nægilega rannsakað í framsýnum klínískum rannsóknum sem snýr að nýburum og ungabörnum yngri en 3ja mánaða.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Við endurteknar rannsóknir á eituráhrifum skammta hjá rottum og öpum við skammtastærðir allt að 7–8 mg/kg gefnir í æð, komu fram einkenni við íkomustað hjá rottum og öpum, einkenni losunar histamíns hjá rottum og einkenni aukaverkana á lifur hjá öpum. Við rannsóknir á eituráhrifum á þroskun hjá rottum kom í ljós að caspófúngín olli minnkun í fósturþunga og aukningu á tíðni ófullkominnar beinmyndunar hryggjarliða, bringubeins og höfuðkúpu við 5 mg/kg skammta sem voru tengdir aukaverkunum á meðgöngu s.s. einkennum histamín losunnar hjá ungafullum rottum. Auk þess varð aukning á myndun hálsrifja. Caspófúngín mældist neikvætt í *in vitro* prófum fyrir hugsanleg eituráhrif á erfðaeefni sem og í *in vivo* litningaprófi á beinmerg músa. Engar langtíma rannsóknir hafa verið framkvæmdar á dýrum til að meta hugsanleg stökkbreytandi áhrif. Engin áhrif á frjósemi komu fram í rannsóknum á caspófúngíni hjá karl- og kvenkynsrottum með skömmtum sem voru allt að 5 mg/kg/sólarhring.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósi
Mannitól
Rafsýra
Natríumhýdroxíð (til jöfnunar á sýrustigi)

6.2 Ósamrýmanleiki

Lyfið má ekki blanda þynningarlausnum sem innihalda glúkósa því Caspofungin Accord er ekki stöðugt í þynningarlausnum sem innihalda glúkósa. Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

2 ár

Uppléyst þykkni: Lyfið skal nota án tafar. Rannsóknir á stöðugleika sýna að innrennslisþykknið má geyma í allt að 24 klukkustundir þegar hettuglasið er geymt við 25°C eða lægra hitastig og lyfið hefur verið uppleyst með vatni fyrir stunguly.

Þynnt innrennslislausn, tilbúin til notkunar: Lausnina skal nota án tafar. Rannsóknir á stöðugleika sýna að innrennslislausnina má nota innan 24 klukkustunda þegar hún er geymd við 25°C eða lægra hitastig og innan 48 klukkustunda þegar hún er geymd í kæli (2 - 8°C) og hefur verið þynnt með 9 mg/ml (0,9%), 4,5 mg/ml (0,45%) eða 2,25 mg/ml (0,225%) natríumklóríðlausn til gjafar í æð, eða Ringers laktat lausn.

Með tilliti til örvera ætti að nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notanda og venjulega er það ekki lengur en 24 klst. við 2 til 8°C nema uppleysing og þynning hafi átt sér stað við staðlaðar smitgátaraðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Óopnuð hettuglös: Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Caspofungin Accord 50 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

10 ml hettuglas úr glæru gleri af gerð I, með brómóbútýltappa og rauðu álinnsigli með gegnsærri smelluhettu úr plasti.

Caspofungin Accord 70 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

10 ml hettuglas úr glæru gleri af gerð I, með brómóbútýltappa og appelsínugulu álinnsigli með gegnsærri smelluhettu úr plasti.

Fylgir í pakkingum með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Upplausn Caspofungin Accord

EKKI MÁ NOTA ÞYNNINGARLAUSNIR SEM INNIHALDA GLÚKÓSA þar sem Caspofungin Accord er ekki stöðugt í lausnum sem innihalda glúkósa. HVORKI SKAL BLANDA CASPOFUNGIN ACCORD ÖÐRUM LYFJUM NÉ GEFA ÞAÐ ÁSAMT ÖÐRUM INNRENNSLISLYFJUM, þar sem engar upplýsingar eru fyrir hendi um samrýmanleika Caspofungin Accord og annarra innrennslislyfja, íblöndunarefna eða lyfja. Skoða skal innrennslislausnina m.t.t. agna og litabreytinga.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

LEIDBEININGAR FYRIR NOTKUN HJÁ FULLORÐNUM (Caspofungin Accord 50 mg)

1. stig: Upplausn í hefðbundnum hettuglösum

Þegar leysa skal upp lyfjaduftið skal láta hettuglasið ná stofuhita áður en bætt er í það með smitgát 10,5 ml af vatnifyfir stungulyf. Styrkur þykkisins í hettuglasinu er þá: 5,2 mg/ml.

Hvíta eða ljósleita, þétta, frostþurrkaða duftið leysist fullkomlega upp. Blandið varlega þar til tær lausn fæst. Lausnina skal skoða m.t.t. agna og litabreytinga. Þetta uppleysta þykkni fyrir innrennslislausn má geyma í allt að 24 klukkustundir við 25°C eða lægra hitastig.

2. stig: Blöndun Caspofungin Accord þykkni við innrennslislausn

Þynningarlausnir til notkunar við myndun innrennslislausnar eru: Nota skal natríumklóríðlausn 9 mg/ml til inndælingar eða Ringers laktat lausn. Innrennslislausnin er útbúin með því að bæta með smitgát viðeigandi magni af þykkninu (sjá eftirfarandi töflu) út í 250 ml poka eða flösku af innrennslislausn. Nota má minna magn af innrennslislausn, 100 ml, þegar það er nauðsynlegt af lækisfræðilegum ástæðum, til gjafar á 50 mg eða 35 mg dagskömmum. Ef lausnin er skýjuð eða ef um botnfall er að ræða skal ekki nota lausnina.

BLÖNDUN INNRENNSLISLAUSNA FYRIR FULLORÐNA

SKAMMTUR*	Rúmmál Caspofungin Accord þykkni sem blanda skal í innrennslislausn	Venjuleg blöndun (Caspofungin Accord þykkni sett í 250 ml) endanlegur styrkur	Blöndun minna rúmmáls (Caspofungin Accord þykkni sett í 100 ml) endanlegur styrkur
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	
50 mg, minna rúmmál	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg, vegna miðlungs-mikillar skerðingar á lifrarstarfsemi (úr einu 50 mg hettuglasi)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg vegna miðlungs-mikillar skerðingar á lifrarstarfsemi (úr einu 50 mg hettuglasi) minna rúmmál	7 ml	-	0,34 mg/ml

* 10,5 ml skal nota til upplausnar í öll hettuglös.

LEIÐBEININGAR FYRIR NOTKUN HJÁ FULLORÐNUM (Caspofungin Accord 70 mg)

Skref 1 Blöndun í hefðbundnum hettuglösum

Þegar blanda skal lyfjaduftið skal láta hettuglasið ná stofuhita áður en bætt er í það með smitgát 10,5 ml af vatni til inndælingar. Styrkur í blönduðu hettuglasi er þá 7,2 mg/ml.

Hvíta eða beinhvíta, þétta, frostþurrkaða duftið leysist fullkomlega upp. Blandið varlega þar til tær lausn fæst. Lausnina skal skoða m.t.t. agna og litabreytinga. Þessa blönduðu lausn má geyma í allt að 24 klukkustundir við 25°C eða lægra hitastig.

Step 2 Blöndun Caspofungin Accord við innrennslislausn sjúklings

Þynningarlausnir til notkunar við myndun innrennslislausnar eru: Nota skal natríumklóríðlausn 9 mg/ml til inndælingar eða Ringers laktat lausn. Innrennslislausnin er útbúin með því að bæta með smitgát viðeigandi magni af blandaða þykkninu (sjá eftirfarandi töflu) út í 250 ml innrennslispoka eða -flösku. Nota má minna magn af innrennslislausn, 100 ml, þegar það er nauðsynlegt af lækisfræðilegum ástæðum, til gjafar á 50 mg eða 35 mg dagskömmum. Ef lausnin er skýjuð eða ef um botnfall er að ræða skal ekki nota hana.

UNDIRBÚNINGUR INNRENNSLISLAUSNAR FYRIR FULLORÐNA

SKAMMTUR*	Rúmmál Caspofungin Accord þykkni sem blanda skal í innrennslislausn	Venjuleg blöndun (Caspofungin Accord þykkni sett í 250 ml) endanlegur styrkur	Blöndun minna rúmmáls (Caspofungin Accord þykkni sett í 100 ml)
-----------	---	---	---

			endanlegur styrkur
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Ekki ráðlagt
70 mg (úr tveimur 50 mg hettuglösum)**	14 ml	0,28 mg/ml	Ekki ráðlagt
35 mg vegna miðlungs- mikillar skerðingar á lifrarstarfsemi (úr einu 70 mg hettuglasi)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

* 10,5 ml skal nota til upplausnar í öll hettuglös.

** Ef 70 mg hettuglas er ekki fánlegt má undirbúa 70 mg skammtinn með tveimur 50 mg hettuglösum

LEIÐBEININGAR FYRIR NOTKUN HJÁ BÖRNUM (Caspofungin Accord 50 mg)

Útreikningur á yfirborðsflatarmáli líkamans (BSA) til skammtaákvörðunar hjá börnum

Áður en blöndun hefst skal reikna yfirborðsflatarmál sjúklingsins (BSA) með eftirfarandi formúlu: (Mosteller formúlu)

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{Hæð (cm) \times Þyngd (kg)}{3600}}$$

Undirbúningur á 70 mg/m² blöndu fyrir barn > 3ja mánaða (notkun 50 mg hettuglass)

1. Ákvarðið hleðslusem nota á hjá barninu með því að nota BSA barnsins (reiknað skv. formúlu hér að ofan) og eftirfarandi jöfnu:
BSA (m²) X 70 mg/m² = Hleðsluskammtur
Hámarks hleðsluskammtur á degi 1 skal ekki fara yfir 70 mg án tillits til reiknaðs skammts sjúklingsins.
2. Látið kælda Caspofungin Accord hettuglasið ná stofuhita
3. Bætið með smitgát 10,5 ml af vatni fyrir stungulyf.^a Geyma má blönduðu stofnlausnina allt upp í 24 klukkustundir við 25°C eða við lægri hita.^b Þessi lausn hefur caspófúngín styrk 5,2 mg/ml í hettuglasinu.
4. Mælið rúmmál lyfsins sem er jafnt hleðsluskammtinum sem var reiknaður út í skrefi 1 og takið úr hettuglasinu. Flytjið, með smitgát, rúmmálið (ml)^c af blandaðri stofnlausn Caspofungin Accord yfir í innrennslispoka (eða flösku) sem inniheldur 250 ml af 0,9%, 0,45% eða 0,225% natriumklóríði innrennslislausn eða Ringer Lactat innrennslislausn.
Annar valkostur, bæta má rúmmálinu (ml)^c af stofnlausn Caspofungin Accord í minna magn af 0,9%, 0,45% eða 0,225% natriumklóríði innrennslislausn eða Ringer Lactat lausn til innrennslis þannig að lokastyrkur lausnarinnar verði ekki meiri en 0,5 mg/ml. Nota verður lausnina innan 24 klst. ef hún er geymd við 25°C eða við lægri hita eða 48 klst. ef hún er geymd í kæli við 2 til 8°C.

Undirbúningur á 50 mg/m² blöndu fyrir barn > 3ja mánaða (notkun 50 mg hettuglass)

1. Ákvarðið daglegan viðhaldsskammt sem nota á hjá barninu með því að nota BSA barnsins (reiknað skv. formúlu hér að ofan) og eftirfarandi jöfnu:
BSA (m²) X 50 mg/m² = Daglegur viðhalds skammtur
Daglegur viðhalds skammtur skal ekki fara yfir 70 mg án tillits til reiknaðs skammts sjúklingsins.
2. Látið kælda Caspofungin Accord hettuglasið ná stofuhita
3. Bætið með smitgát 10,5 ml af vatni fyrir stungulyf.^a Geyma má blönduðu stofnlausnina allt upp í 24 klukkustundir við 25°C eða við lægri hita.^b Þessi lausn hefur caspófúngín styrk 5,2 mg/ml í hettuglasinu.
4. Mælið rúmmál lyfsins sem var reiknað út í skrefi 1 og takið úr hettuglasinu, þ.e. daglega viðhaldsskammtinn. Flytjið, með smitgát, rúmmálið (ml)^c af blandaðri stofnlausn Caspofungin Accord yfir í innrennslispoka (eða flösku) sem inniheldur 250 ml af 0,9%, 0,45% eða 0,225%

natriumklóríði innrennslislausn eða Ringer Lactat innrennslislausn. Annar valkostur, bæta má rúmmálinu (ml)^c af stofnlausn Caspofungin Accord í minna magn af 0,9%, 0,45% eða 0,225% natriumklóríði innrennslislausn eða Ringer Lactat innrennslislausn þannig að lokastyrkur lausnarinnar verði ekki meiri en 0,5 mg/ml. Nota verður lausnina innan 24 klst. ef hún er geymd við 25°C eða við lægri hita eða 48 klst. ef hún er geymd í kæli við 2 til 8°C.

Undirbúningsmínispunktar:

- a. Hvíta eða drapplitaða kakan mun leysast algjörlega upp. Blandið varlega þar til tær lausn hefur myndast
- b. Skoðið stofnlausnina vandlega með tilliti til agna eða óeðlilegs litar á meðan blöndun stendur og áður en til innrennslis kemur. Ekki nota lausnina ef hún er skýjuð eða útfelling hefur átt sér stað.
- c. Caspofungin Accord er framleitt þannig að það gefur þann skammt sem er á merkimiða hettuglassins (50 mg) þegar 10 ml eru dregnir úr hettuglasinu

LEIÐBEININGAR FYRIR NOTKUN HJÁ BÖRNUM (Caspofungin Accord 70 mg)

Útreikningur á yfirborðsflatarmáli líkamans (BSA) til skammtaákvörðunar hjá börnum

Áður en blöndun hefst skal reikna yfirborðsflatarmál sjúklingsins (BSA) með eftirfarandi formúlu: (Mosteller formúlu)

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{Hæð (cm) \times Þyngd (kg)}{3600}}$$

Undirbúningur á 70 mg/m² blöndu fyrir barn > 3ja mánaða (notkun 70 mg hettuglass)

1. Ákvarðið hleðsluskammt sem nota á hjá barninu með því að nota BSA barnsins (reiknað skv. formúlu hér að ofan) og eftirfarandi jöfnu:
BSA (m²) X 70 mg/m² = Hleðsluskammtur
Hámarks hleðsluskammtur á degi 1 skal ekki fara yfir 70 mg án tillits til reiknaðs skammts sjúklingsins.
2. Látið kælda Caspofungin Accord hettuglasið ná stofuhita.
3. Bætið með smitgát 10,5 ml af vatni fyrir stungulyf.^a Geyma má blönduðu lausnina allt upp í 24 klukkustundir við 25°C eða við lægri hita.^b Þessi lausn hefur caspófúngin styrk 7,2 mg/ml í hettuglasinu.
4. Mælið rúmmál lyfsins sem er jafnt hleðsluskammtinum sem var reiknaður út í skrefi 1 og takið úr hettuglasinu. Flytjið, með smitgát, rúmmálið (ml)^c af blandaðri stofnlausn Caspofungin Accord yfir í innrennslispoka (eða flösku) sem inniheldur 250 ml af 0,9%, 0,45% eða 0,225% natriumklóríði innrennslislausn eða Ringer Lactat innrennslislausn. Annar valkostur, bæta má rúmmálinu (ml)^c af stofnlausn Caspofungin Accord í minna magn af 0,9%, 0,45% eða 0,225% natriumklóríði innrennslislausn eða Ringer Lactat innrennslislausn þannig að lokastyrkur lausnarinnar verði ekki meiri en 0,5 mg/ml. Nota verður lausnina innan 24 klst. ef hún er geymd við 25°C eða við lægri hita eða 48 klst. ef hún er geymd í kæli við 2 til 8°C.

Undirbúningur á 50 mg/m² blöndu fyrir barn > 3ja mánaða (notkun 50 mg hettuglass)

1. Ákvarðið daglegan viðhaldsskammt sem nota á hjá barninu með því að nota BSA barnsins (reiknað skv. formúlu hér að ofan) og eftirfarandi jöfnu:
BSA (m²) X 50 mg/m² = Daglegur viðhalds skammtur
Daglegur viðhalds skammtur skal ekki fara yfir 70 mg án tillits til reiknaðs skammts sjúklingsins.
2. Látið kælda Caspofungin Accord hettuglasið ná stofuhita.
3. Bætið með smitgát 10,5 ml af vatni fyrir stungulyf.^a Geyma má blönduðu stofnlausnina allt upp í 24 klukkustundir við 25°C eða við lægri hita.^b Þessi lausn hefur caspófúngin styrk 7,2 mg/ml í hettuglasinu.
4. Mælið rúmmál lyfsins sem var reiknað út í skrefi 1 og takið úr hettuglasinu, þ.e. daglega viðhaldsskammtinn. Flytjið, með smitgát, rúmmálið (ml)^c af blandaðri stofnlausn Caspofungin Accord yfir í innrennslispoka (eða flösku) sem inniheldur 250 ml af 0,9%, 0,45% eða 0,225% natriumklóríði innrennslislausn eða Ringer Lactat innrennslislausn. Annar valkostur, bæta má

rúmmálinu (ml)^c af stofnlausn Caspofungin Accord í minna magn af 0,9%, 0,45% eða 0,225% natriumklóríð innrennslislausn eða Ringer Lactat innrennslislausn þannig að lokastyrkur lausnarinnar verði ekki meiri en 0,5 mg/ml. Nota verður lausnina innan 24 klst. ef hún er geymd við 25°C eða við lægri hita eða 48 klst. ef hún er geymd í kæli við 2 til 8°C.

Undirbúningsmínispunktar:

a. Hvíta eða beinhvíta kakan mun leysast algjörlega upp. Blandið varlega þar til tær lausn hefur myndast.

b. Skoðið stofnlausnina vandlega með tilliti til agna eða óeðlilegs litar á meðan blöndun stendur og áður en til innrennslis kemur. Ekki nota lausnina ef hún er skýjuð eða útfelling hefur átt sér stað.

c. Caspofungin Accord er framleitt þannig að það gefur þann skammt sem er á merkimiða hettuglassins (70 mg) þegar 10 ml eru dregnir úr hettuglasinu.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spánn

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

50 mg: EU/1/15/1081/001

70 mg: EU/1/15/1081/002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11 febrúar 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)
<http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR A, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYESINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF
Bretland

Xellia Pharmaceuticals ApS
Dalslandsgade 11, København S,
2300, Danmörk

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Caspofungin Accord 50 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
caspófúngin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur: 50 mg caspófúngin (sem asetat).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Súkrósa, mannitól, rafsýra og natríumhýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í æð eftir upplausn og þynningu.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1081/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKING Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS

Caspofungin Accord 50 mg þykknisstofn
caspófúngin
i.v.

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD RUMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR****1. HEITI LYFS**

Caspofungin Accord 70 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
caspófúngín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur: 70 mg caspófúngín (sem asetat).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Súkrósa, mannítól, rafsýra og natríumhýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í æð eftir upplausn og þynningu.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARÖRÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARÖRÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

11. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1081/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKING Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS

Caspofungin Accord 70 mg þykknisstofn
caspófúngín
i.v.

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Caspofungin Accord 50 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Caspofungin Accord 70 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
caspófúngín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, hjúkrunarfræðingsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Caspofungin Accord og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Caspofungin Accord
3. Hvernig nota á Caspofungin Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Caspofungin Accord
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Caspofungin Accord og við hverju það er notað

Upplýsingar um Caspofungin Accord

Caspofungin Accord inniheldur lyf sem nefnist caspófúngín. Það tilheyrir lyfjaflokki sem kallast sveppalyf.

Notkun Caspofungin Accord

Caspofungin Accord er notað til meðferðar við eftirtöldum sýkingum hjá börnum, unglingum og fullorðnum:

- alvarlegum sveppasýkingum í vefjum og líffærum (kallaðar „ífarandi sýkingar“). Sýkingin orsakast af sveppi (gersveppi) sem kallast Candida.
Þeir einstaklingar sem geta átt á hættu að fá þessa tegund sýkingar eru m.a. þeir sem hafa nýlega gengist undir skurðaðgerð og þeir sem eru með veiklað ónæmiskerfi. Algengustu einkenni þessarar tegundar sýkingar eru hiti og kuldahrollur sem gengur ekki til baka við sýklalyfjameðferð.
- sveppasýkingum í nefi, nefholum eða lungum (kölluð ífarandi aspergillus sýking) ef aðrar sveppalyfjameðferðir hafa ekki borið árangur eða hafa valdið aukaverkunum. Þessi sýking orsakast af sveppi sem nefnist aspergillus.
Þeir einstaklingar sem geta átt á hættu að fá þessa tegund sýkingar eru m.a. þeir sem eru á krabbameinslyfjameðferð, líffæraþegar og þeir sem eru með veiklað ónæmiskerfi.
- við grun um sveppasýkingar, þegar hiti og hvítfrumnafæð er til staðar, sem ekki hefur gengið til baka við meðferð með sýklalyfi. Þeir einstaklingar sem geta átt á hættu að fá þessa tegund sveppasýkingar eru m.a. þeir sem hafa nýlega gengist undir skurðaðgerð og þeir sem eru með veiklað ónæmiskerfi.

Verkunarháttur Caspofungin Accord

Caspofungin Accord veiklar sveppafrumur og kemur í veg fyrir að sveppurinn vaxi eðlilega. Það kemur í veg fyrir að sýkingin dreifist og gefur náttúrulegum vörnum líkamans færi á að ráða alveg niðurlögum sýkingarinnar.

2. Áður en byrjað er að nota Caspofungin Accord

Ekki má nota Caspofungin Accord

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir caspófúngíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert ekki viss skaltu ráðfæra þig við lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing áður en þú færð lyfið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið Caspofungin Accord

- ef þú ert með ofnæmi fyrir einhverju öðru lyfi
- ef þú hefur einhvern tíma verið með lifrarvandamál – þú gætir þurft aðra skammtastærð af lyfinu.
- ef þú ert að nota cyklósporín (notað til að koma í veg fyrir höfnun eftir ígræðslu líffæris eða til að bæla ónæmiskerfið), þar sem lækinn gæti þurft að gera fleiri blóðrannsóknir meðan á meðferðinni stendur.
- ef þú hefur einhvern tíma átt við einhver önnur heilsufarsvandamál að stríða.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ráðfæra þig við lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing áður en þér er gefið Caspofungin Accord.

Caspofungin Accord getur einnig valdið alvarlegum aukaverkunum á húð eins og Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplosi húðþekju.

Notkun annarra lyfja samhliða Caspofungin Accord

Látið lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils, þ.m.t. náttúrulyf. Það er vegna þess að Caspofungin Accord getur haft áhrif á verkun sumra lyfja. Jafnframt geta sum lyf haft áhrif á verkun Caspofungin Accord.

Láttu lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing vita ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja:

- cyklósporín eða takrólímús (notuð til að koma í veg fyrir höfnun eftir ígræðslu líffæris eða til að bæla ónæmiskerfið), þar sem lækinn gæti þurft að gera fleiri blóðrannsóknir meðan á meðferðinni stendur
- sum lyf gegn HIV-veirunni eins og efavírenz eða nevirapín
- fenýtóín eða carbamazepín (notuð til meðferðar við flogum)
- dexametasón (steri)
- rifampisín (sýklalyf)

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ráðfæra þig við lækinn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing áður en þér er gefið Caspofungin Accord

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

- Engar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun Caspofungin Accord á meðgöngu. Caspofungin Accord skal aðeins nota á meðgöngu ef væntanlegur árangur réttlætir hugsanlega áhættu fyrir ófætt barnið.
- Konur sem fá Caspofungin Accord mega ekki hafa barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Engar upplýsingar benda til þess að Caspofungin Accord hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

3. Hvernig nota á Caspofungin Accord

Heilbrigðisstarfsfólk útbýr alltaf og gefur þér Caspofungin Accord.

Þér verður gefið Caspofungin Accord:

- einu sinni á hverjum degi
- með hægri inndælingu í bláæð (innrennsli í bláæð)
- á um það bil 1 klukkustund

Læknirinn ákveður tímalengd meðferðarinnar og stærð Caspofungin Accord skammts sem þér verður gefinn daglega. Læknirinn mun fylgjast með hversu vel lyfið verkar á þig. Þú gætir þurft aðra skammtastærð ef þú ert þyngrri en 80 kg.

Börn og unglingar

Skammtur fyrir börn og unglunga getur verið annar en skammtur fyrir fullorðna.

Ef þér hefur verið gefinn stærri skammtur en mælt er fyrir um

Læknirinn mun ákveða hversu mikið Caspofungin Accord þú þarft og hversu lengi þú þarft að fá það daglega. Ef þú hefur áhyggjur af því að þér hafi verið gefið of mikið Caspofungin Accord skaltu tafarlaust segja læknum eða hjúkrunarfræðingnum frá því.

Leitið til læknisins, hjúkrunarfræðingsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingnum tafarlaust frá því ef þú færð einhverja eftirtalinna aukaverkana – þú gæti þurft á bráðri lækni meðferð að halda:

- útbrot, kláða, hitatilfinningu, þota í andliti, vörum eða hálsi eða öndunarerfiðleika – þú gætir verið með histamínviðbrögð við lyfinu.
- öndunarerfiðleika með blísturshljóði við öndun eða útbrot sem fara versnandi – þú gætir verið með ofnæmisviðbrögð við lyfinu.
- hósta, alvarlega öndunarerfiðleika – ef þú ert fullorðinn einstaklingur og ert með ífarandi aspergillus sýkingu getur verið að þú sért með alvarlega öndunarerfiðleika sem geta leitt til öndunarbílunar.
- útbrot, flögnun húðar, slímhimnusár, ofsakláði, stór svæði með flagnandi húð.

Eins og á við um um önnur lyfseðilsskyld lyf geta sumar aukaverkanir verið alvarlegar. Spyrðu læknum um frekari upplýsingar.

Aðrar aukaverkanir eru m.a.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum):

- Minnkun á blóðrauða (minnkun efnis í blóðinu sem flytur súrefni), fækkun hvítra blóðkorna
- Lækkun á blóðalbúminí (próteintegund) í blóðinu, lækkað kalíumgildi eða lágt kalíumgildi í blóðinu
- Höfuðverkur
- Bláæðarbólga
- Mæði
- Niðurgangur, ógleði eða uppköst
- Breytingar á niðurstöðum sumra blóðrannsóknna (þ.m.t. hækkuð gildi sumra lifrarprófa)

- Kláði, útbrot, roði í húð eða meiri svitamyndun en venjulega
- Liðverkir
- Kuldahrollur, hiti
- Kláði á stungustað

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

- Breytingar á niðurstöðum sumra blóðrannsóknna (þ.m.t. röskun á blóðstorknun, blóðflögum, rauðum blóðkornum og hvítum blóðkornum)
- Lystarleysi, aukning vökvamagns í líkamanum, ójafnvægi í saltbúskap líkamans, há blóðsykursgildi, lág kalsíumgildi í blóðinu, aukning kalsíumgildis í blóðinu, lág magnesíumgildi í blóðinu, aukning á sýru í blóðinu
- Vistarfirring, taugaóstyrkur, svefnleysi
- Sundtilfinning, minnkuð tilfinning eða næmni (sérstaklega í húðinni), skjálfti, syfja, breyting á bragðskyni, náladofi
- Þokusýn, aukin táramyndun, bólgin augnlok, gulnun hvítu augans
- Skynjun á hröðum eða óreglulegum hjartslætti, hraðtaktur, óreglulegur hjartsláttur, óeðlilegur hjartsláttartaktur, hjartabilun
- Roði í andliti, hitakóf, hár blóðþrýstingur, lágur blóðþrýstingur, roði meðfram bláæð sem er sérstaklega viðkvæm við snertingu
- Stífni í vöðvaþráðum umhverfis öndunarfæri sem leiðir til blísturshljóðs við öndun eða hósta, hröð öndun, mæði sem veldur því að viðkomandi vaknar, skortur á súrefni í blóði, óeðlileg hljóð við öndun, brakhljóð í lungum, blísturshljóð við öndun, nefstífla, hosti, verkur í hálsi
- Magaverkur, verkur í efri hluta maga, uppþemba, hægðatregða, kyngingarerfiðleikar, munnþurrkur, meltingartruflanir, vindgangur, óþægindi í maga, þroti vegna vökvassöfnunar umhverfis maga
- Minnkað gallflæði, lifrarstækkun, gulnun húðar og eða hvítu í augum, lifrarskemmdir vegna vegna lyfs eða efnis, lifrarsjúkdómur
- Óeðlilegur húðvefur, útbreiddur kláði, ofsakláði, ýmiss konar útbrot, óeðlileg húð, rauðir blettir, oft með kláða, á hand- og fótleggjum og stundum í andliti og annars staðar á líkamanum
- Bakverkur, verkur í hand- eða fótlegg, beinverkur, vöðvaþrautir, vöðvaslappleiki
- Skerðing á nýrnastarfssemi, skyndileg skerðing á nýrnastarfssemi
- Verkur við æðalegg, kvartanir vegna einkenna á stungustað (roði, harður hnútur, verkur, bólga, erting, útbrot, ofsakláði, leki vökva úr æðalegg í vefinn) bláæðarbólga við innrennslisstað
- Hækkaður blóðþrýstingur og breytingar á niðurstöðum sumra blóðrannsóknna (þ.m.t. elektrólýta í nýrum og storkuprófi), hækkaður styrkur lyfja sem eru notuð, sem veikja ónæmiskerfið
- Óþægindi fyrir brjósti, brjóstverkur, tilfinning fyrir breytingu á líkamshita, almenn vanlíðunartilfinning, útbreiddir verkir, þroti í andliti, þroti á ökkulum, höndum eða fótum, þroti, viðkvæmni, þreyttutilfinning.

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum):

- Hitu

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum):

- Höfuðverkur
- Hraður hjartsláttur
- Roði í andliti, lágþrýstingur
- Breytingar á niðurstöðum sumra blóðrannsóknna (hækkuð gildi sumra lifrarprófa)
- Kláði, útbrot
- Verkur við æðalegg
- Kuldahrollur
- Breytingar á niðurstöðum sumra blóðrannsóknna

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Caspofungin Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP eða fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Þegar búið er að útbúa Caspofungin Accord á að nota það samstundis. Það er vegna þess að það inniheldur engin efni sem koma í veg fyrir bakteríuvöxt. Aðeins heilbrigðisstarfsmenn sem fengið hafa viðeigandi þjálfun og hafa lesið leiðbeiningarnar ítarlega mega undirbúa lyfið fyrir gjöf (sjá eftirfarandi „Fyrirmæli um upplausn og þynningu Caspofungin Accord“).

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilisorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Caspofungin Accord inniheldur

- Virka innihaldsefnið er caspófúngín. Hvert hettuglas með Caspofungin Accord inniheldur 50 mg eða 70 mg af caspófúngíni (sem asetat).
- Önnur innihaldsefni eru: Súkrósi, mannítól, rafsýra og natríumhýdroxíð (vinsamlegast lesið kafla 2 „Áður en byrjað er að nota Caspofungin Accord“).

Lýsing á útliti Caspofungin Accord og pakkningastærðir

Caspofungin Accord stofn fyrir innrennslispykkni, lausn er hvítt til beinhvítt duft.

Hver pakkning inniheldur eitt hettuglas með dufti.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spánn

Framleiðandi

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow, Middlesex, HA1 4HF
Bretland

Xellia Pharmaceuticals ApS
Dalslandsgade 11, København S,
2300, Danmörk

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Fyrirmæli um upplausn og þynningu Caspofungin Accord:

Upplausn Caspofungin Accord

EKKI MÁ NOTA ÞYNNINGARLAUSNIR SEM INNIHALDA GLÚKÓSA þar sem CASPOFUNGIN ACCORD er ekki stöðugt í lausnum sem innihalda glúkósa. HVORKI SKAL BLANDA Caspofungin Accord ÖÐRUM LYFJUM NÉ GEFA ÞAÐ ÁSAMT ÖÐRUM INNRENNSLISLYFJUM, þar sem engar upplýsingar eru fyrir hendi um samrýmanleika Caspofungin Accord og annarra innrennslislyfja, íblöndunarefna eða lyfja. Skoða skal innrennslislausnina m.t.t. agna og litabreytinga.

LEIÐBEININGAR FYRIR NOTKUN HJÁ FULLORÐNUM (Caspofungin Accord 50 mg)

1. stig: Upplausn í hefðbundnum hettuglösum

Þegar leysa skal upp lyfjaduftið skal láta hettuglasið ná stofuhita áður en bætt er í það með smitgát 10,5 ml af vatnifyfir stungulyf. Styrkur þykkisins í hettuglasinu er þá: 5,2 mg/ml.

Hvíta eða ljósleita, þetta, frostþurrkaða duftið leysist fullkomlega upp. Blandið varlega þar til tær lausn fæst. Lausnina skal skoða m.t.t. agna og litabreytinga. Þetta uppleysta þykkni fyrir innrennslislausn má geyma í allt að 24 klukkustundir við 25°C eða lægra hitastig.

2. stig: Blöndun Caspofungin Accord þykkis við innrennslislausn

Þynningarlausnir til notkunar við myndun innrennslislausnar eru: Nota skal natríumklóríðlausn 9 mg/ml til inndælingar eða Ringers laktat lausn. Innrennslislausnin er útbúin með því að bæta með smitgát viðeigandi magni af þykkninu (sjá eftirfarandi töflu) út í 250 ml poka eða flösku af innrennslislausn. Nota má minna magn af innrennslislausn, 100 ml, þegar það er nauðsynlegt af læknisfræðilegum ástæðum, til gjafar á 50 mg eða 35 mg dagskömmtum. Ef lausnin er skýjuð eða ef um botnfall er að ræða skal ekki nota lausnina.

BLÖNDUN INNRENNSLISLAUSNA FYRIR FULLORÐNA

SKAMMTUR*	Rúmmál Caspofungin Accord þykkni sem blanda skal í innrennslislausn	Venjuleg blöndun (Caspofungin Accord þykkni sett í 250 ml) endanlegur styrkur	Blöndun minna rúmmáls (Caspofungin Accord þykkni sett í 100 ml) endanlegur styrkur
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg, minna rúmmál	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg, vegna miðlungs-mikillar skerðingar á lifrarstarfsemi (úr einu 50 mg hettuglasi)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg vegna miðlungs-mikillar skerðingar á lifrarstarfsemi (úr einu 50 mg hettuglasi) minna rúmmál	7 ml	-	0,34 mg/ml

* 10,5 ml skal nota til upplausnar í öll hettuglös.

LEIÐBEININGAR FYRIR NOTKUN HJÁ FULLORÐNUM (Caspofungin Accord 70 mg)

Skref 1 Blöndun í hefðbundnum hettuglögum

Þegar blanda skal lyfjaduftið skal láta hettuglasið ná stofuhita áður en bætt er í það með smitgát 10,5 ml af vatnifyrir stungulyf. Styrkur í blönduðu hettuglasi er þá 7,2 mg/ml.

Hvíta eða beinhvíta, þétta, frostþurrkaða duftið leysist fullkomlega upp. Blandið varlega þar til nær lausn fæst. Lausnina skal skoða m.t.t. agna og litabreytinga. Þessa blönduðu lausn má geyma í allt að 24 klukkustundir við 25°C eða lægra hitastig.

Step 2 Blöndun Caspofungin Accord við innrennslislausn sjúklings

Þynningarlausnir til notkunar við myndun innrennslislausnar eru: Nota skal natríumklóríðlausn 9 mg/ml til inndælingar eða Ringers laktat lausn. Innrennslislausnin er útbúin með því að bæta með smitgát viðeigandi magni af blandaða þykkni (sjá eftirfarandi töflu) út í 250 ml innrennslispoka eða -flösku. Nota má minna magn af innrennslislausn, 100 ml, þegar það er nauðsynlegt af lækisfræðilegum ástæðum, til gjafar á 50 mg eða 35 mg dagskömmum. Ef lausnin er skýjuð eða ef um botnfall er að ræða skal ekki nota hana.

UNDIRBÚNINGUR INNRENNSLISLAUSNAR FYRIR FULLORÐNA

SKAMMTUR*	Rúmmál Caspofungin Accord þykkni sem blanda skal í innrennslislausn	Venjuleg blöndun (blönduðu Caspofungin Accord þykkni sett í 250 ml) endanlegur styrkur	Blöndun minna rúmmáls (Caspofungin Accord þykkni sett í 100 ml) endanlegur styrkur
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Ekki ráðlagt
70 mg (úr tveimur 50 mg hettuglögum)**	14 ml	0,28 mg/ml	Ekki ráðlagt

35 mg vegna miðlungs- mikillar skerðingar á lifrarstarfsemi (úr einu 70 mg hettuglasi)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml
--	------	------------	------------

* 10,5 ml skal nota til upplausnar í öll hettuglös.

** Ef 70 mg hettuglas er ekki fánlegt má undirbúa 70 mg skammtinn með tveimur 50 mg hettuglösum

LEIÐBEININGAR FYRIR NOTKUN HJÁ BÖRNUM (Caspofungin Accord 50 mg)

Útreikningur á yfirborðsflatarmáli líkamans (BSA) til skammtaákvörðunar hjá börnum

Áður en blöndun hefst skal reikna yfirborðsflatarmál sjúklingsins (BSA) með eftirfarandi formúlu: (Mosteller² formúlu)

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{Hæð (cm) \times Þyngd (kg)}{3600}}$$

Undirbúningur á 70 mg/m² blöndu fyrir barn > 3ja mánaða (notkun 50 mg hettuglass)

1. Ákvarðið hleðsluskammt sem nota á hjá barninu með því að nota BSA barnsins (reiknað skv. formúlu hér að ofan) og eftirfarandi jöfnu:
BSA (m²) X 70 mg/m² = Hleðsluskammtur
Hámarks hleðsluskammtur á degi 1 skal ekki fara yfir 70 mg án tillits til reiknaðs skammts sjúklingsins.
2. Látið kælda Caspofungin Accord hettuglasið ná stofuhita
3. Bætið með smitgát 10,5 ml af vatni fyrir stungulyf. ^a Geyma má blönduðu stofnlausnina allt upp í 24 klukkustundir við 25°C eða við lægri hita en 25°C. ^b Þessi lausn hefur caspófúngín styrk 5,2 mg/ml í hettuglasinu.
4. Mælið rúmmál lyfsins sem er jafnt hleðsluskammtinum sem var reiknað út í skrefi 1 og takið úr hettuglasinu. Flytjið, með smitgát, rúmmálið (ml)^c af stofnlausn Caspofungin Accord yfir í innrennslispoka (eða flösku) sem inniheldur 250 ml af 0,9%, 0,45% eða 0,225% natríumklóríði innrennslislausn eða Ringer Lactat innrennslislausn.
Annar valkostur, bæta má rúmmálinu (ml)^c af stofnlausn Caspofungin Accord í minna magn af 0,9%, 0,45% eða 0,225% natríumklóríði innrennslislausn eða Ringer Lactat lausn til innrennslis þannig að lokastyrkur lausnarinnar verði ekki meiri en 0,5 mg/ml. Nota verður lausnina innan 24 klst. ef hún er geymd við 25°C eða við lægri hita eða 48 klst. ef hún er geymd í kæli við 2 til 8°C.

Undirbúningur á 50 mg/m² blöndu fyrir barn > 3ja mánaða (notkun 50 mg hettuglass)

1. Ákvarðið daglegan viðhaldsskammt sem nota á hjá barninu með því að nota BSA barnsins (reiknað skv. formúlu hér að ofan) og eftirfarandi jöfnu:
BSA (m²) X 50 mg/m² = Daglegur viðhalds skammtur
Daglegur viðhalds skammtur skal ekki fara yfir 70 mg án tillits til reiknaðs skammts sjúklingsins.
2. Látið kælda Caspofungin Accord hettuglasið ná stofuhita
3. Bætið með smitgát 10,5 ml af vatni fyrir stungulyf. ^a Geyma má blönduðu stofnlausnina allt upp í 24 klukkustundir við 25°C eða við lægri hita. ^b Þessi lausn hefur caspófúngín styrk 5,2 mg/ml í hettuglasinu.
4. Mælið rúmmál lyfsins sem var reiknað út í skrefi 1 og takið úr hettuglasinu, þ.e. daglega viðhaldsskammtinn. Flytjið, með smitgát, rúmmálið (ml)^c af blandaðri stofnlausn Caspofungin Accord yfir í innrennslispoka (eða flösku) sem inniheldur 250 ml af 0,9%, 0,45% eða 0,225% natríumklóríði innrennslislausn eða Ringer Lactat innrennslislausn. Annar valkostur, bæta má rúmmálinu (ml)^c af stofnlausn Caspofungin Accord í minna magn af 0,9%, 0,45% eða 0,225% natríumklóríði innrennslislausn eða Ringer Lactat innrennslislausn þannig að lokastyrkur lausnarinnar

² Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med* 1987 Oct 22;317(17):1098 (letter)

verði ekki meiri en 0,5 mg/ml. Nota verður lausnina innan 24 klst. ef hún er geymd við 25°C eða við lægri hita eða 48 klst. ef hún er geymd í kæli við 2 til 8°C.

Undibúningsmínispunktar:

- a. Hvíta eða drapplitaða kakan mun leysast algjörlega upp. Blandið varlega þar til tær lausn hefur myndast
- b. Skoðið stofnlausnina vandlega með tilliti til agna eða óeðlilegs litar á meðan blöndun stendur og áður en til innrennslis kemur. Ekki nota lausnina ef hún er skýjuð eða útfelling hefur átt sér stað.
- c. Caspofungin Accord er framleitt þannig að það gefur þann skammt sem er á merkimiða hettuglassins (50 mg) þegar 10 ml eru dregnir úr hettuglasinu

LEIÐBEININGAR FYRIR NOTKUN HJÁ BÖRNUM (Caspofungin Accord 70 mg)

Útreikningur á yfirborðsflatarmáli líkamans (BSA) til skammtaákvörðunar hjá börnum

Áður en blöndun hefst skal reikna yfirborðsflatarmál sjúklingsins (BSA) með eftirfarandi formúlu: (Mosteller³ formúlu)

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{Hæð (cm) \times Þyngd (kg)}{3600}}$$

Undirbúningur á 70 mg/m² blöndu fyrir barn > 3ja mánaða (notkun 70 mg hettuglass)

1. Ákvarðið hleðsluskammt sem nota á hjá barninu með því að nota BSA barnsins (reiknað skv. formúlu hér að ofan) og eftirfarandi jöfnu:
 $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Hleðsluskammtur}$ Hámarks byrjunarskammtur á degi 1 skal ekki fara yfir 70 mg án tillits til reiknaðs skammts sjúklingsins.
2. Látið kælda Caspofungin Accord hettuglasið ná stofuhita.
3. Bætið með smitgát 10,5 ml af vatni fyrir stungulyf.^a Geyma má blönduðu lausnina allt upp í 24 klukkustundir við 25°C eða við lægri hita en 25°C.^b Þessi lausn hefur caspófúngin styrk 7,2 mg/ml í hettuglasinu.
4. Mælið rúmmál lyfsins sem er jafnt hleðsluskammtinum sem var reiknaður út í skrefi 1 og takið úr hettuglasinu. Flytjið, með smitgát, rúmmálið (ml)^c af blandaðri stofnlausn Caspofungin Accord yfir í innrennslispoka (eða flösku) sem inniheldur 250 ml af 0,9%, 0,45% eða 0,225% natríumklóríði innrennslislausn eða Ringer Lactat innrennslislausn. Annar valkostur, bæta má rúmmálinu (ml)^c af stofnlausn Caspofungin Accord í minna magn af 0,9%, 0,45% eða 0,225% natríumklóríði innrennslislausn eða Ringer Lactat innrennslislausn þannig að lokastyrkur lausnarinnar verði ekki meiri en 0,5 mg/ml. Nota verður lausnina innan 24 klst. ef hún er geymd við 25°C eða við lægri hita eða 48 klst. ef hún er geymd í kæli við 2 til 8°C.

Undirbúningur á 50 mg/ m² blöndu fyrir barn > 3ja mánaða (notkun 50 mg hettuglass)

1. Ákvarðið daglegan viðhaldsskammt sem nota á hjá barninu með því að nota BSA barnsins (reiknað skv. formúlu hér að ofan) og eftirfarandi jöfnu:
 $BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Daglegur viðhalds skammtur}$ Daglegur viðhalds skammtur skal ekki fara yfir 70 mg án tillits til reiknaðs skammts sjúklingsins.
2. Látið kælda Caspofungin Accord hettuglasið ná stofuhita.
3. Bætið með smitgát 10,5 ml af vatni fyrir stungulyf.^a Geyma má blönduðu stofnlausnina allt upp í 24 klukkustundir við 25°C eða við lægri hita.^b Þessi lausn hefur caspófúngin styrk 7,2 mg/ml í hettuglasinu.
4. Mælið rúmmál lyfsins sem var reiknað út í skrefi 1 og takið úr hettuglasinu, þ.e. daglega viðhaldsskammtinn. Flytjið, með smitgát, rúmmálið (ml)^c af blandaðri stofnlausn Caspofungin

³ Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med* 1987 Oct 22;317(17):1098 (letter)

Accord yfir í innrennslispoka (eða flösku) sem inniheldur 250 ml af 0,9%, 0,45% eða 0,225% natríumklóríði innrennslislausn eða Ringer Lactat innrennslislausn. Annar valkostur, bæta má rúmmálinu (ml)^c af stofnlausn Caspofungin Accord í minna magn af 0,9%, 0,45% eða 0,225% natríumklóríð innrennslislausn eða Ringer Lactat innrennslislausn þannig að lokastyrkur lausnarinnar verði ekki meiri en 0,5 mg/ml. Nota verður lausnina innan 24 klst. ef hún er geymd við 25°C eða við lægri hita eða 48 klst. ef hún er geymd í kæli við 2 til 8°C.

Undirbúningsmínispunktar:

a. Hvíta eða beinhvíta kakan mun leysast algjörlega upp. Blandið varlega þar til tær lausn hefur myndast.

b. Skoðið stofnlausnina vandlega með tilliti til agna eða óeðlilegs litar á meðan blöndun stendur og áður en til innrennslis kemur. Ekki nota lausnina ef hún er skýjuð eða útfelling hefur átt sér stað.

c. Caspofungin Accord er framleitt þannig að það gefur þann skammt sem er á merkimiða hettuglassins (70 mg) þegar 10 ml eru dregnir úr hettuglasinu.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi