1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Caspofungin Mylan 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:
Eine Durchstechflasche enthält 50 mg Caspofungin (als Caspofungindiacetat).
Nach Rekonstitution in 10,5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält 1 ml Konzentrat 5,2 mg Caspofungin.

Caspofungin Mylan 70 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:
Eine Durchstechflasche enthält 70 mg Caspofungin (als Caspofungindiacetat).
Nach Rekonstitution in 10,5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält 1 ml Konzentrat 7,2 mg Caspofungin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Vor der Rekonstitution ist das Pulver ein weißes bis gebrochen-weißes kompaktes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Caspofungin soll nur von Ärzten, die Erfahrung in der Behandlung invasiver Pilzinfektionen haben, eingeleitet werden.

Dosierung

Erwachsene
Die Therapie sollte mit einer Initialdosis von 70 mg am ersten Tag eingeleitet und danach mit 50 mg pro Tag fortgesetzt werden. Für Patienten mit einem Körpergewicht über 80 kg wird nach einer Initialdosis von 70 mg eine Dosis von 70 mg Caspofungin pro Tag empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund von Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche (im Alter von 12 Monaten bis 17 Jahren)
Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen (12 Monate bis 17 Jahre) sollte sich nach der Körperoberfläche des Patienten richten (siehe Anweisungen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, Mosteller Formel). Für alle Indikationen sollte die Therapie mit einer Initialdosis von einmal 70 mg/m^2 (wobei die Dosis von 70 mg nicht überschritten werden darf) am ersten Tag eingeleitet und danach mit 50 mg/m^2 pro Tag (wobei eine Dosis von 70 mg pro Tag nicht überschritten werden darf) fortgesetzt werden. Wenn die Tagesdosis von 50 mg/m^2 gut vertragen wird, aber nicht zu einem adäquaten klinischen Ansprechen führt, kann die Tagesdosis auf 70 mg/m^2 (wobei die Dosis von 70 mg pro Tag nicht überschritten werden darf) erhöht werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Caspofungin wurden nicht in angemessenem Umfang in klinischen Studien, in denen Neugeborene und Säuglinge unter 12 Monaten eingeschlossen waren, untersucht. Bei der Behandlung von Patienten dieser Altersgruppe ist Vorsicht geboten. Begrenzte Daten legen nahe, dass Caspofungin in einer Dosierung von 25 mg/m^2 pro Tag bei Neugeborenen und Säuglingen unter 3 Monaten und von 50 mg/m^2 pro Tag bei Säuglingen zwischen 3 und 11 Monaten in Betracht gezogen werden kann (siehe Abschnitt 5.2).

Dauer der Therapie
Die Dauer der empirischen Therapie sollte sich nach dem klinischen Ansprechen des Patienten richten. Die Therapie sollte bis zu 72 Stunden nach Rückgang der Neutropenie (ANC ≥ 500) fortgesetzt werden. Patienten mit einer nachgewiesenen Pilzinfektion sollten mindestens 14 Tage behandelt werden, die Behandlung sollte nach Rückgang der Neutropenie und Abklingen der klinischen Symptome mindestens 7 Tage fortgesetzt werden.

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

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Einschränkung der Nierenfunktion

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

Einschränkung der Leberfunktion

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

Koadministration mit Induktoren von Stoffwechselenzymen

Begrenzte Daten lassen darauf schließen, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Caspofungin mit bestimmten Induktoren von Stoffwechselenzymen bei erwachsenen Patienten die Gabe einer 70 mg Tagesdosis Caspofungin im Anschluss an eine Initialdosis von 70 mg erwogen werden sollte (siehe Abschnitt 4.5). Wenn Caspofungin bei Kindern und Jugendlichen (12 Monate bis 17 Jahre) gleichzeitig mit diesen Induktoren von Stoffwechselenzymen angewendet werden soll (siehe Abschnitt 4.5), sollte eine Tagesdosis von Caspofungin von 70 mg/m^2 pro Tag (wobei eine Dosis von 70 mg pro Tag nicht überschritten werden darf) erwogen werden.

Art der Anwendung

Nach Rekonstitution und Verdünnung soll die Lösung langsam intravenös über ca. 1 Stunde infundiert werden. Die rekonstituierte Lösung ist klar und sollte visuell auf sichtbare Partikel oder Verfärbung geprüft werden.

Hinweise zur Rekonstitution der Infusionslösung, siehe Abschnitt 6.6.

Es stehen 70-mg- und 50-mg-Durchstechflaschen zur Verfügung.
Caspofungin sollte als einmalige tägliche Infusion gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Die zeitgleiche Anwendung von Caspofungin mit Ciclosporin wurde bei gesunden erwachsenen Probanden und erwachsenen Patienten untersucht. Bei einigen gesunden erwachsenen Probanden, die 2 Dosen von 3 mg/kg Ciclosporin gleichzeitig mit Caspofungin erhielten, wurden vorübergehend erhöhte Werte der Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) bis zum 3-fachen des oberen Normalwertes beobachtet, die nach Absetzen der Therapie reversibel waren.

In einer retrospektiven Studie wurden bei 40 Patienten, die nach der Markteinführung Caspofungin und Ciclosporin 1-290 Tage lang (Median 17,5 Tage) erhielten, keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bezüglich der Leber beobachtet. Diese Daten weisen darauf hin, dass Caspofungin bei Patienten, die Ciclosporin erhalten, eingesetzt werden kann, wenn der potenzielle Nutzen größer ist als das potenzielle Risiko. Eine engmaschige Überwachung der Leberenzymwerte sollte bei gleichzeitiger Anwendung von Caspofungin und Ciclosporin in Betracht gezogen werden.

Bei erwachsenen Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter Leberfunktion vergrößert sich die AUC um 20 % bzw. 75 %. Für erwachsene Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Reduktion der Tagesdosis auf 35 mg empfohlen. Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei erwachsenen Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion oder bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Leberfunktion jeglichen Grades vor, jedoch wird eine stärkere Exposition als bei Patienten mit mä-

ßig eingeschränkter Leberfunktion erwartet. Deshalb muss Caspofungin bei diesen Patienten unter Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Abweichungen bei den Leberfunktionswerten wurden bei gesunden Probanden sowie bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen unter Caspofungin beobachtet. Bei einigen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen mit schwerwiegenden Grunderkrankungen, die mehrere Arzneimittel in Kombination mit Caspofungin erhielten, wurden Fälle von klinisch signifikanten Leberfunktionsstörungen, Hepatitis sowie Leberversagen berichtet. Ein Kausalzusammenhang mit Caspofungin wurde nicht nachgewiesen. Patienten, die während der Therapie mit Caspofungin Abweichungen bei den Leberfunktionswerten entwickeln, sollten auf Anzeichen einer Verschlechterung der Leberfunktion überwacht werden. Das Nutzen/Risiko Verhältnis einer Weiterführung der Therapie mit Caspofungin sollte erneut abgewogen werden.

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

Die Anwendung des Arzneimittels Caspofungin Mylan kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Verwendung während Nierenersatztherapie (RRT)
Bei Patienten, die Caspofungin während einer kontinuierlichen RRT erhalten, kann die Verwendung von Membranen auf Polyacrylnitril-Basis (z.B. während der Hämofiltration oder Hämodiafiltration) zu einer Adsorption des Arzneimittels führen, was möglicherweise die Wirksamkeit von Caspofungin reduziert. Eine Erhöhung der Dosis kann diesen Effekt möglicherweise nicht verhindern. Es wird empfohlen, entweder eine alternative extrakorporale Membran oder ein anderes Antimykotikum zu verwenden. Das Risiko eines Versagens der Behandlung kann zu einer Verschlechterung der Infektion und zum Tod führen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d.h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Studien zeigen, dass Caspofungin keines der Enzyme im Cytochrom-P450(CYP)-System hemmt. Caspofungin bewirkte in klinischen Studien keine Induktion des CYP3A4-Metabolismus anderer Substanzen. Caspofungin ist kein Substrat für Glykoprotein P und ein schwaches Substrat für Cytochrom-P450-Enzyme. Jedoch wurde in pharmakologischen und klinischen Studien gezeigt, dass Wechselwirkungen zwischen Caspofungin und anderen Arzneimitteln auftreten (siehe unten).

In 2 klinischen Studien mit gesunden erwachsenen Probanden vergrößerte Ciclosporin A (in einer Dosis von 4 mg/kg oder zwei Dosen von 3 mg/kg im zeitlichen Abstand von 12 Stunden) die AUC von Caspofungin um ca. 35 %. Diese Vergrößerung der AUC beruht vermutlich auf einer Reduktion der Aufnahme von Caspofungin durch die Leber. Caspofungin erhöhte die Plasmakonzentration von Ciclosporin nicht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Caspofungin und Ciclosporin kam es zu vorübergehend erhöhten Leberwerten der ALT und AST bis zum 3-fachen des oberen Normalwertes, die nach Absetzen der Arzneimittel reversibel waren. In einer retrospektiven Studie wurden bei 40 Patienten, die nach der Markteinführung Caspofungin und Ciclosporin 1-290 Tage lang (Median 17,5 Tage) erhielten, keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bezüglich der Leber beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine engmaschige Überwachung der Leberenzymwerte sollte bei gleichzeitiger Anwendung beider Arzneimittel in Betracht gezogen werden.

Caspofungin verringerte die minimale Plasmakonzentration von Tacrolimus bei gesunden erwachsenen Probanden um 26 %.

Bei Patienten, die beide Therapien erhalten, sind regelmäßige Kontrollen der Blutkonzentration von Tacrolimus und entsprechende Dosisanpassungen für Tacrolimus unbedingt erforderlich.

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

Die Kombination mit Rifampicin führte am ersten Tag zu einer Vergrößerung der AUC von Caspofungin um 60 % und zu einem Anstieg der minimalen Plasmakonzentration von Caspofungin um 170 %, wenn die Behandlung mit beiden Arzneimitteln am gleichen Tag bei gesunden erwachsenen Probanden eingeleitet wurde. Die minimalen Plasmakonzentrationen von Caspofungin nahmen allmählich während wiederholter Anwendung ab. Nach zweiwöchiger Therapie hatte Rifampicin kaum noch eine Wirkung auf die AUC von Caspofungin, allerdings waren die minimalen Plasmakonzentrationen von Caspofungin um 30 % niedriger als bei erwachsenen Probanden, die Caspofungin allein erhielten. Der Interaktionsmechanismus könnte auf eine anfängliche Hemmung und eine darauf folgende Induktion von Transportproteinen zurückzuführen sein. Eine ähnliche Wirkung kann für andere Arzneimittel, die Stoffwechselenzyme induzieren, erwartet werden. Begrenzte Patientendaten aus Studien zur Pharmakokinetik deuten darauf hin, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Caspofungin mit den Induktoren von Stoffwechselenzymen wie Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Dexamethason, Phenytoin oder Carbamazepin die AUC von Caspofungin verringert werden kann. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Induktoren von Stoffwechselenzymen sollte bei erwachsenen Patienten erwogen werden, die Tagesdosis auf 70 mg Caspofungin im Anschluss an die Initialdosis von 70 mg zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.2).

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

Bei Kindern und Jugendlichen legen die Ergebnisse von Regressionsanalysen pharmakokinetischer Daten nahe, dass die gleichzeitige Anwendung von Dexamethason mit Caspofungin zur klinisch relevanten Abnahme der minimalen Konzentrationen von Caspofungin führen könnte. Diese Erkenntnis könnte darauf hinweisen, dass es bei Kindern und Jugendlichen zu ähnlichen Abnahmen unter Induktoren kommt wie bei Erwachsenen. Wenn Caspofungin bei Kindern und Jugendlichen (12 Monate bis 17 Jahre) gleichzeitig mit Induktoren der Arzneimittelclearance wie Rifampicin, Efavirenz, Nevirapin, Phenytoin, Dexamethason oder Carbamazepin angewendet wird, sollte eine Caspofungin-Tagesdosis von 70 mg/m^2 (wobei die Dosis von 70 mg pro Tag nicht überschritten werden darf) erwogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Caspofungin stehen keine oder nur eingeschränkte Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft zur Verfügung. Daher darf Caspofungin während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unabdingbar ist. Tierexperimentelle Studien zeigten toxische Auswirkungen auf die Embryonalentwicklung (siehe Abschnitt 5.3). In Tierstudien wurde gezeigt, dass Caspofungin die Plazentaschranke passiert.

Stillzeit

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

Fertilität

In Studien an männlichen und weiblichen Ratten zeigte Caspofungin keine Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Klinische Daten zur Beurteilung der Wirkung von Caspofungin auf die Fertilität stehen nicht zur Verfügung.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Erwachsene Patienten

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

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

Unerwünschte Ereignisse sowie Laborwertveränderungen waren bei allen mit Caspofungin behandelten Erwachsenen (insgesamt 1.780) normalerweise mild und führten selten zum Therapieabbruch.

Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien und/oder im Lauf der Anwendung nach Marktzulassung berichtet:

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklassen	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Erniedrigtes Hämoglobin, erniedrigter Hämatokrit, erniedrigte Leukozytenzahl	Anämie, Thrombozytopenie, Gerinnungsstörung, Leukopenie, erhöhte Eosinophilenzahl, erniedrigte Thrombozytenzahl, erhöhte Thrombozytenzahl, erniedrigte Lymphozytenzahl, er-	

Systemorganklassen	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
		höhte Leukozytenzahl, erniedrigte Neutrophilenzahl	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	Überwässerung, Hypomagnesiämie, Anorexie, Elektrolytstörungen, Hyperglykämie, Hypokalzämie, metabolische Azidose	
Psychiatrische Erkrankungen		Angst, Verwirrung, Schlaflosigkeit	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Geschmacksstörung, Parästhesie, Schläfrigkeit, Tremor, Hypoästhesie	
Augenerkrankungen		Okulärer Ikterus, Verschwommensehen, Augenlidödem, vermehrte Tränenproduktion	
Herzerkrankungen		Herzklopfen, Tachykardie, Arrhythmie, Vorhofflimmern, kongestive Herzinsuffizienz	
Gefäßerkrankungen	Phlebitis	Thrombophlebitis, Flush, Hitzewallung, Hypertonie, Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Dyspnoe	Verstopfte Nase, Schmerzen in Rachen und Kehlkopf, Tachypnoe, Bronchospasmus, Husten, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Hypoxie, Rasseln, Giemen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen	Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, trockener Mund, Dyspepsie, Magenbeschwerden, Blähungen, Aszites, Obstipation, Dysphagie, Flatulenz	
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Leberwerte (ALT, AST, alkalische Phosphatase, direktes und Gesamt-Bilirubin)	Cholestase, Hepatomegalie, Hyperbilirubinämie, Gelbsucht, Leberfunktionsstörung, Hepatotoxizität, Lebererkrankung, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag, Pruritus, Erythem, Hyperhidrose	Erythema multiforme, makulärer Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, juckender Ausschlag, Urtikaria, allergische Dermatitis, generalisierter Juckreiz, erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, morbiliformer Ausschlag, Hautläsionen	Toxische epidermale Nekrolyse und Stevens-Johnson-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Rückenschmerzen, Schmerzen in den Gliedmaßen, Knochenschmerzen, Muskelschwäche, Myalgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenversagen, akutes Nierenversagen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Schüttelfrost, Juckreiz an der Infusionsstelle	Schmerzen, Schmerzen am liegenden Katheter, Erschöpfung, Frösteln, Hitzegefühl, Erythem an der Infusionsstelle, Verhärtung an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Schwellung an der Infusionsstelle, Phlebitis an der Injektionsstelle, peripheres Ödem, Schmerzhaftigkeit, Beschwerden im Brustkorb, Schmerzen im Brustkorb, Gesichtsödem, Gefühl einer veränderten Körpertemperatur, Verhärtung, Extravasation an der Infu-	

Systemorganklassen	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
		sionsstelle, Reizungen an der Infusionsstelle, Phlebitis an der Infusionsstelle, Ausschlag an der Infusionsstelle, Urtikaria an der Infusionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Ödem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Unwohlsein, Ödem	
Untersuchungen	Erniedrigtes Serum-Kalium, erniedrigtes Serum-Albumin	Erhöhtes Serum-Kreatinin, Nachweis von Erythrozyten im Urin, verringertes Gesamtprotein, Protein im Urin, verlängerte Prothombinzeit, verkürzte Prothrombinzeit, vermindertes Serum-Natrium, erhöhtes Serum-Natrium, erniedrigtes Serum-Kalzium, erhöhtes Serum-Kalzium, vermindertes Serum-Chlorid, erhöhte Serum-Glukose, Hypomagnesiämie, erniedrigtes Serum-Phosphat, erhöhtes Serum-Phosphat, erhöhter Serum-Harnstoff, Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit, erniedrigtes Serum-Bicarbonat, erhöhtes Serum-Chlorid, erhöhtes Serum-Kalium, erhöhter Blutdruck, erniedrigte Serum-Harnsäure, Blut im Urin, anomale Atemgeräusche, erniedrigtes Kohlendioxid, erhöhte Konzentration immunsuppressiver Arzneimittel, erhöhte INR, Harnzylinder, positiver Nachweis von Leukozyten im Urin, erhöhter pH-Wert des Urins	

Caspofungin wurde auch in einer Dosis von 150 mg pro Tag (bis zu 51 Tage) bei 100 erwachsenen Patienten untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Die Studie verglich Caspofungin in einer Dosis von 50 mg pro Tag (nach einer Initialdosis von 70 mg an Tag 1) mit einer Dosis von 150 mg pro Tag bei der Behandlung der invasiven Candidiasis. In dieser Patientengruppe erschien die Sicherheit von Caspofungin in dieser höheren Dosierung generell ähnlich zu der bei Patienten unter einer Tagesdosis von 50 mg Caspofungin. Der Anteil an Patienten mit einer schwerwiegenden Nebenwirkung oder einer Nebenwirkung, die zum Abbruch der Therapie mit Caspofungin führte, war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich.

Kinder und Jugendliche

Daten aus fünf abgeschlossenen klinischen Studien mit 171 Kindern und Jugendlichen legen nahe, dass die Gesamthäufigkeit klinischer Nebenwirkungen (26,3 %; 95 % KI -19,9; 33,6) bei Kindern und Jugendlichen nicht höher liegt als die bei Erwachsenen unter Caspofungin berichtete Gesamthäufigkeit klinischer Nebenwirkungen (43,1 %; 95 % KI -40,0; 46,2). Möglicherweise besitzen Kinder und Jugendliche jedoch ein im Vergleich zu Erwachsenen unterschiedliches Nebenwirkungsprofil. Die häufigsten arzneimittelbezogenen berichteten klinischen Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen unter Caspofungin waren Fieber (11,7 %) Ausschlag (4,7 %) und Kopfschmerzen (2,9 %).

Folgende Nebenwirkungen wurden berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklassen	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig(≥ 1/100 bis < 1/10)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Erhöhte Eosinophilenzahl
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen
Herzerkrankungen		Tachykardie
Gefäßerkrankungen		Hitzewallung (Flush), Hypotonie
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Leberenzymwerte (AST, ALT)

Systemorganklassen	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig(≥ 1/100 bis < 1/10)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Schüttelfrost, Schmerzen an der Einstichstelle
Untersuchungen		Vermindertes Serum-Kalium, Hypomagnesiämie, erhöhte Glucosewerte, erhöhtes und erniedrigtes Phosphat

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: https://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Versehentliche Gaben von bis zu 400 mg Caspofungin an einem Tag wurden berichtet, ohne dass es dabei zu klinisch bedeutenden Nebenwirkungen kam. Caspofungin ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen
Caspofungin besitzt *In-vitro*-Aktivität gegen *Aspergillus*-Spezies (*Aspergillus fumigatus* [n = 75], *Aspergillus flavus* [n = 111], *Aspergillus niger* [n = 31], *Aspergillus nidulans* [n = 8], *Aspergillus terreus* [n = 52] und *Aspergillus candidus* [n = 3]). Caspofungin besitzt ebenfalls *In-vitro*-Aktivität gegen *Candida*-Spezies (*Candida albicans* [n = 1.032], *Candida dubliniensis* [n = 100], *Candida glabrata* [n = 151], *Candida guilliermondii* [n = 67], *Candida kefyr* [n = 62], *Candida krusei* [n = 147], *Candida lipolytica* [n = 20], *Candida lusitaniae* [n = 80], *Candida parapsilosis* [n = 215], *Candida rugosa* [n = 1] und *Candida tropicalis* [n = 258]) einschließlich der Isolate mit transportbedingter multipler Resistenz und jener mit erworbener oder intrinsischer Resistenz gegen Fluconazol, Amphotericin B und 5-Flucytosin. Empfindlichkeitstestungen wurden in Anlehnung an die vom Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, vormals National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS]) herausgegebenen Methoden M38-A2 (für *Aspergillus*-Spezies) und M27-A3 (für *Candida*-Spezies) vorgenommen.

Standardisierte Methoden zur Empfindlichkeitstestung von Hefen wurden von EUCAST etabliert. EUCAST-Grenzwerte (Breakpoints) wurden für Caspofungin aufgrund signifikanter laborübergreifender Abweichungen zur Bestimmung der MHK bislang nicht festgelegt. Anstelle von Grenzwerten sollten *Candida*-Isolate, die sowohl empfindlich gegen Anidulafungin als auch gegen Micafungin sind, als empfindlich gegenüber Caspofungin angesehen werden. Ebenso können *C. parapsilosis*-Isolate, die mäßig empfindlich gegen Anidulafungin und Micafungin sind, als mäßig empfindlich gegen Caspofungin betrachtet werden.

Resistenzmechanismus
Während der Therapie wurden bei einer kleinen Anzahl von Patienten *Candida*-Isolate mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Caspofungin identifiziert [MHK-Werte für Caspofungin > 2 mg/l (4- bis 30-fache Erhöhung des MHK-Werts) wurden unter Anwendung standardisierter, CLSI-anerkannter MHK-Testmethoden berichtet]. Als Resistenzmechanismus wurden FKS1-und/oder FKS2-Genmutationen identifiziert. Diese Fälle sind mit einer schlechten klinischen Prognose in Verbindung gebracht worden.

Eine Resistenzentwicklung gegen Caspofungin *in-vitro* wurde für *Aspergillus* spp. entdeckt. Bei der begrenzten klinischen Erfahrung bei Patienten mit invasiver Aspergillose wurde eine Resistenz gegenüber Caspofungin beobachtet. Der Resistenzmechanismus wurde noch nicht geklärt. Die Inzidenz einer Resistenz gegenüber Caspofungin bei verschiedenen klinischen Isolaten von *Aspergillus* ist selten. Eine Caspofungin-Resistenz wurde für *Candida* beobachtet, allerdings kann die Inzidenz je nach Spezies oder Region abweichen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Invasive Candidiasis bei erwachsenen Patienten: 239 Patienten wurden in eine initiale Studie zum Vergleich von Caspofungin und Amphotericin B bei der Behandlung der invasiven Candidiasis eingeschlossen. 24 Patienten litten an Neutropenie. Insbesondere wurden Infektionen des Blutkreislaufs (Candidämie) (77 %; n = 186) und *Candida*-Peritonitis (8 %; n = 19) diagnostiziert; Patienten

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

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

Invasive Aspergillose bei erwachsenen Patienten: Neunundsechzig Patienten zwischen 18 und 80 Jahren mit invasiver Aspergillose wurden in eine offene, nicht vergleichende Studie eingeschlossen, um Unbedenklichkeit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Caspofungin zu untersuchen. Es wurden Patienten eingeschlossen, die entweder auf antimykotische Standardbehandlungen nicht ansprachen (Fortschreiten der Krankheit oder keine Verbesserung unter anderen antimykotischen Therapien über mindestens 7 Tage) (84 % der eingeschlossenen Patienten) oder diese nicht vertrugen (16 % der eingeschlossenen Patienten). Die meisten der Patienten litten an Grunderkrankungen (hämatologische Malignome [n = 24], allogene Knochenmarktransplantation oder Stammzellentransplantation [n = 18], Organtransplantation [n = 8], solider Tumor [n = 3] oder andere Erkrankungen [n = 10]). Strenge Definitionen, die den Kriterien der Mycoses Study Group folgten, wurden der Diagnose der invasiven Aspergillose und dem Ansprechen auf die Therapie zugrunde gelegt (ein Therapieerfolg erforderte eine klinisch signifikante Verbesserung im Röntgenbefund sowie der subjektiven und objektiven Symptome). Die mittlere Therapiedauer betrug 33,7 Tage mit einer Spannbreite von 1 Tag bis zu 162 Tagen. Ein unabhängiges Expertengremium stellte bei 41 % (26/63) der Patienten, die mindestens eine Dosis Caspofungin erhielten, einen Therapieerfolg fest. Bei jenen Patienten, die mehr als 7 Tage lang mit Caspofungin behandelt wurden, wurde bei 50 % (26/52) ein Therapieerfolg verzeichnet. Der Therapieerfolg betrug bei denjenigen Patienten, die auf vorangegangene Therapien nicht ansprachen, 36 % (19/53), und bei denjenigen, die diese nicht vertrugen, 70 % (7/10). Obwohl bei 5 Patienten, die auf vorangegangene antimykotische Therapien nicht angesprochen hatten, die Dosierungen niedriger waren als die sonst bei invasiver Aspergillose oft verabreichten, war die Therapieerfolgsrate unter Caspofungin ähnlich derjenigen bei den restlichen Patienten, die auf vorangegangene Therapien nicht angesprochen hatten (2/5 vs. 17/48). Bei Patienten mit Lungenmanifestation lag die Ansprechrate bei 47 % (21/45) und bei Patienten mit extrapulmonaler Manifestation bei 28 % (5/18). Unter den Patienten mit extrapulmonaler Manifestation war die Therapie bei 2 von 8 Patienten mit gesicherter, wahrscheinlicher oder möglicher ZNS-Beteiligung erfolgreich.

Empirische Therapie bei erwachsenen Patienten mit Fieber und Neutropenie: In eine klinische Studie wurden insgesamt 1.111 Patienten mit anhaltendem Fieber und Neutropenie eingeschlossen und entweder mit 50 mg Caspofungin/Tag im Anschluss an eine Initialdosis von 70 mg Caspofungin oder mit liposomalem Amphotericin B 3,0 mg/kg/Tag behandelt. Die für diese Studie auswählbaren Patienten hatten eine Chemotherapie aufgrund bösartiger Tumoren erhalten oder sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen und wiesen eine Neutropenie (< 500 Zellen/mm^3 seit 96 Stunden) und Fieber (> 38,0 °C), das nicht auf eine parenterale antibakterielle Therapie von mindestens 96 Stunden ansprach, auf. Die Patienten mussten bis zu 72 Stunden nach Rückgang der Neutropenie behandelt werden, die maximale Behandlungsdauer war 28 Tage. Patienten mit einer nachgewiesenen Pilzinfektion konnten jedoch länger behandelt werden. Wenn das Arzneimittel gut vertragen wurde, das Fieber eines Patienten jedoch bestehen blieb und sich der klinische Zustand nach 5 Tagen Therapie verschlechterte, konnte die Studienmedikation auf 70 mg Caspofungin/Tag (13,3 % der behandelten Patienten) oder 5,0 mg/kg/Tag liposomales Amphotericin B (14,3 % der behandelten Patienten) erhöht werden. 1.095 Patienten wurden in die primäre „Modified Intention-To-Treat (MITT)" Wirksamkeits-Analyse hinsichtlich des insgesamt positiven Ansprechens einbezogen: Caspofungin (33,9 %) war so wirksam wie liposomales Amphotericin B (33,7 %) [0,2 % Differenz (95,2 % KI -5,6; 6,0)]. Ein insgesamt positives Ansprechen erforderte das Erfüllen aller folgenden 5 Kriterien: (1) die erfolgreiche Behandlung jeglicher bei Einschluss in die Studie vorliegender, aber erst nachträglich nachgewiesener Pilzinfektion (Baseline-Infektion) (Caspofungin 51,9 % [14/27], liposomales Amphotericin B 25,9 % [7/27]), (2) kein Ausbruch von Pilzinfektionen während der Verabreichung der Studienmedikation oder innerhalb von 7 Tagen nach Abschluss der Behandlung (Caspofungin 94,8 % [527/556], liposomales Amphotericin B 95,5 % [515/539]), (3) ein Überleben 7 Tage nach Abschluss

der Studientherapie (Caspofungin 92,6 % [515/556], liposomales Amphotericin B 89,2 % [481/539]), (4) kein Abbruch der Studienmedikation infolge Arzneimittelinduzierter Toxizität oder fehlender Wirksamkeit (Caspofungin 89,7 % [499/556], liposomales Amphotericin B 85,5 % [461/539]), (5) Entfieberung während der Dauer der Neutropenie (Caspofungin 41,2 % [229/556], liposomales Amphotericin B 41,4 % [223/539]). Die Ansprechraten auf Caspofungin und liposomales Amphotericin B bei durch *Aspergillus* spp. verursachten Baseline-Infektionen betrugen 41,7 % (5/12) bzw. 8,3 % (1/12), und bei den durch *Candida* spp. verursachten 66,7 % (8/12) bzw. 41,7 % (5/12). Bei den Patienten in der Caspofungin-Gruppe traten Durchbruchinfektionen mit folgenden seltenen Hefen oder Schimmelpilzen auf: *Trichosporon* spp. (1), *Fusarium* spp. (1), *Mucor* spp. (1) und *Rhizopus* spp (1).

Kinder und Jugendliche
Sicherheitsprofil und Wirksamkeit von Caspofungin wurden bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren in zwei prospektiven, multizentrischen klinischen Studien untersucht. Studiendesign, Diagnosekriterien und Kriterien zur Bewertung der Wirksamkeit waren ähnlich wie in den entsprechenden Studien bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

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

Die zweite Studie war eine prospektive, offene, nicht vergleichende Studie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von Caspofungin bei Kindern und Jugendlichen (6 Monate bis 17 Jahre) mit invasiver Candidiasis, ösophagealer Candidiasis und invasiver Aspergillose (als „Salvage"-Therapie). Neunundvierzig Patienten wurden eingeschlossen und mit Caspofungin 50 mg/m^2 intravenös einmal täglich im Anschluss an eine Initialdosis von 70 mg/m^2 am ersten Tag (nicht über 70 mg pro Tag) behandelt, von denen 48 in die MITT-Wirksamkeitsanalyse einbezogen wurden. Davon hatten 37 Patienten eine invasive Candidiasis, 10 Patienten eine invasive Aspergillose und ein Patient hatte eine ösophageale Candidiasis. Die Ansprechraten am Ende der Caspofungin-Therapie lagen in der MITT-Wirksamkeitsanalyse je Indikation bei folgenden Werten: 81 % (30/37) bei invasiver Candidiasis, 50 % (5/10) bei invasiver Aspergillose und 100 % (1/1) bei ösophagealer Candidiasis.

In einer doppelblinden, randomisierten (2:1), aktiv kontrollierten Studie wurden die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Caspofungin (2 mg/kg/Tag, intravenös über 2 Stunden infundiert) im Vergleich zu Amphotericin B Deoxycholat (1 mg/kg/Tag) bei Neugeborenen und Säuglingen unter 3 Monaten mit (mittels Kultur bestätigter) invasiver Candidiasis untersucht. Aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener Patienten wurde die Studie vorzeitig beendet und lediglich 51 Patienten wurden randomisiert. Der Anteil der Patienten, die überlebten und 2 Wochen nach Therapieende keine Pilzinfektion hatten, war in der mit Caspofungin behandelten Gruppe (71,0 %) und in der mit Amphotericin B Deoxycholat-behandelten Gruppe (68,8 %) vergleichbar. Eine Dosierungsempfehlung für Neugeborene und Säuglinge kann auf Grundlage dieser Studie nicht gegeben werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Biotransformation
Caspofungin wird spontan zu einer ringoffenen Verbindung zersetzt. Die weitere Verstoffwechselung umfasst Peptid-Hydrolyse und N-Acetylierung. Zwei Zwischenprodukte, die während des Abbaus von Caspofungin zu dieser offenen Ringverbindung entstehen, bilden kovalente Addukte an Plasmaproteine. Dabei entstehen zu einem geringen Grad irreversible Bindungen an Plasmaproteine.
In-vitro-Studien zeigen, dass Caspofungin keines der Enzyme 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 oder 3A4 im Cytochrom-P450-System hemmt. Caspofungin bewirkte in klinischen Studien weder eine Induktion noch eine Inhibition des CYP3A4-Metabolismus anderer Arzneimittel. Caspofungin ist kein Substrat für Glykoprotein P und ein schwaches Substrat für Cytochrom-P450-Enzyme.

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

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

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

Besondere Patientengruppen
Es war zu beobachten, dass erwachsene Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder leichter Leberinsuffizienz, Frauen sowie ältere Patienten Caspofungin verstärkt ausgesetzt waren. Im Allgemeinen handelte es sich nur um einen mäßigen Anstieg der Konzentration, der nicht ausreicht, um eine Dosisanpassung zu rechtfertigen. Für erwachsene Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz oder bei Patienten mit höherem Körpergewicht kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe unten).

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

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche:
Bei Jugendlichen (12-17 Jahre), die 50 mg/m^2 pro Tag (höchstens 70 mg pro Tag) Caspofungin erhielten, war die $AUC_{0\text{-}24\,h}$ von Caspofungin im Plasma im Allgemeinen mit der bei Erwachsenen unter 50 mg pro Tag vergleichbar. Alle Jugendlichen erhielten Dosen > 50 mg pro Tag, wobei 6 von 8 die Maximaldosis von 70 mg/Tag erhielten. Die Plasmakonzentrationen von Caspofungin bei diesen Jugendlichen waren geringer als die bei Erwachsenen unter 70 mg/Tag, der meist verwendeten Dosis für Jugendliche.

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

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

Insgesamt sind die Daten zu Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheitsprofil für Patienten von 3 bis 10 Monaten begrenzt. Pharmakokinetische Daten eines 10 Monate alten Kindes unter 50 mg/m^2 pro Tag weisen auf eine $AUC_{0\text{-}24\,h}$ im gleichen Bereich wie die bei älteren Kindern unter 50 mg/m^2 pro Tag und von Erwachsenen unter 50 mg pro Tag hin, wohingegen die $AUC_{0\text{-}24\,h}$ eines 6 Monate alten Kindes unter 50 mg/m^2 pro Tag etwas höher lag.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Mannitol
Salzsäure 36 % (zur Einstellung des pH-Werts)
Natriumhydroxid-Lösung 0,4 % (zur Einstellung des pH-Werts)
Kohlendioxid (zur Einstellung des pH-Werts)

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit glucosehaltigen Lösungsmitteln gemischt werden, da Caspofungin in glucosehaltigen Lösungen nicht stabil ist. Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Stammlösungs-Konzentrat: Die chemische und physikalische Stabilität wurde für einen Zeitraum von 24 Stunden bei oder unter 25 °C nachgewiesen, wenn das Stammlösungs-Konzentrat mit Wasser für Injektionszwecke hergestellt wurde. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens/der Rekonstitution/der Verdünnung schließen das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination aus.

Verdünnte Infusionslösung für den Patienten: Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung für den Patienten wurde für einen Zeitraum von 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und für 24 Stunden bei oder unter 25 °C nachgewiesen, wenn die Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9 %iger), 4,5 mg/ml (0,45 %iger) oder 2,25 mg/ml (0,225 %iger) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder mit Ringer-Laktat-Lösung erfolgte.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wird das Produkt nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und –bedingungen für den Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders, und normalerweise dürfen 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschritten werden, es sei denn, Auflösung und Verdünnung finden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Caspofungin Mylan 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:
10 ml-Typ I-Glas-Durchstechflasche mit einem Bromobutylstopfen und einem Flip-off-Aluminiumverschluss mit einer roten Flip-off-Plastikkappe.

Caspofungin Mylan 70 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:
10 ml-Typ I-Glas-Durchstechflasche mit einem Bromobutylstopfen und einem Flip-off-Aluminiumverschluss mit einer orangen Flip-off-Plastikkappe.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution von Caspofungin Mylan

Caspofungin ist eine klare und farblose, partikelfreie Lösung.
Die Infusionslösung ist auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen.
Siehe Abschnitt 6.3 für Informationen zur chemisch-physikalischen Dauer der Haltbarkeit nach der Rekonstitution und Verdünnung.

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

Caspofungin Mylan 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:

ANWEISUNGEN FÜR DIE ANWENDUNG BEI ERWACHSENEN PATIENTEN

1. Schritt: Zubereitung des Konzentrates (Stammlösung) mit herkömmlichen Durchstechflaschen
Um das Pulver aufzulösen, wird die Durchstechflasche auf Raumtemperatur gebracht. Unter aseptischen Bedingungen werden 10,5 ml Wasser für Injektionszwecke zugegeben. Die Konzentration der Lösung in der Durchstechflasche beträgt dann 5,2 mg/ml.

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

2. Schritt: Herstellung der Infusionslösung für den Patienten aus der Stammlösung von Caspofungin Mylan
Folgende Lösungen können für die gebrauchsfertige Infusionslösung verwendet werden: sterile physiologische Kochsalzlösung für Injektionszwecke oder Ringer-Laktat-Lösung. Unter aseptischen Bedingungen wird die entsprechende Menge des Stammlösungs-Konzentrates (siehe nachfolgende Tabelle) in eine(n) Infusionsbeutel oder -flasche mit 250 ml Inhalt gegeben. Wenn es medizinisch notwendig ist, können Tagesdosen von 50 mg oder 35 mg auch in ein reduziertes Infusionslösungsvolumen von 100 ml gegeben werden. Sollte die Lösung trüb sein oder Ausfällungen aufweisen, darf sie nicht verwendet werden.

HERSTELLUNG DER INFUSIONSLÖSUNG FÜR ERWACHSENE

DOSIS*	**Volumen der Stammlösung Caspofungin Mylan** für die Zugabe in einen Infusionsbeutel oder -flasche	**Standard-Herstellung** (Zugabe der Stammlösung Caspofungin Mylan zu 250 ml) Endkonzentration	**Volumenreduzierte Infusion** (Zugabe der Stammlösung Caspofungin Mylan zu 100 ml) Endkonzentration
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg volumenreduzierte Dosis	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg für Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (aus einer 50 mg-Durchstechflasche)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg volumenreduzierte Dosis für Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (aus einer 50 mg-Durchstechflasche)	7 ml	-	0,34 mg/ml

* 10,5 ml sollten zur Auflösung des Pulvers für alle Durchstechflaschen verwendet werden.

ANWEISUNGEN FÜR DIE ANWENDUNG BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

Berechnung der Körperoberfläche (KOF) für die pädiatrische Dosierung
Berechnen Sie vor der Zubereitung der Infusion die Körperoberfläche (KOF) des Patienten nach folgender Formel: (Mosteller Formel)

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

Zubereitung der 70 mg/m^2 Infusion für Kinder und Jugendliche > 3 Monate (mit einer 50 mg-Durchstechflasche)

1. Bestimmen Sie die Initialdosis, die für den Kindern und Jugendlichen verwendet wird, indem Sie die KOF des Patienten (wie oben berechnet) und folgende Gleichung verwenden:
   KOF (m^2) X 70 mg/m^2 = Initialdosis
   Die Maximaldosis am ersten Tag sollte 70 mg ungeachtet der für den Patienten berechneten Dosis nicht überschreiten.
2. Bringen Sie die gekühlte Durchstechflasche Caspofungin Mylan auf Zimmertemperatur.
3. Geben Sie unter aseptischen Bedingungen 10,5 ml Wasser für Injektionszwecke zu.[a]
   Diese Stammlösung kann bis zu 24 Stunden bei oder unter 25 °C aufbewahrt werden.[b]
   Die endgültige Konzentration von Caspofungin Mylan in der Durchstechflasche beträgt dann 5,2 mg/ml.
4. Entnehmen Sie der Durchstechflasche das Volumen des Arzneimittels, das der berechneten Initialdosis entspricht (Schritt 1). Unter aseptischen Bedingungen wird dieses Volumen (ml)[c] des Caspofungin Mylan-Stammlösungs-Konzentrates in eine(n) Infusionsbeutel (oder -flasche) mit 250 ml 0,9 %iger, 0,45 %iger, oder 0,225 %iger Natriumchloridlösung oder Ringer-Laktat-Lösung gegeben. Alternativ kann dieses Volumen (ml)[c] des Caspofungin Mylan-Stammlösungs-Konzentrates in ein reduziertes Volumen von 0,9 %iger, 0,45 %iger, oder 0,225 %iger Natriumchloridlösung oder Ringer-Laktat-Lösung gegeben werden, wobei eine Endkonzentration von 0,5 mg/ml nicht überschritten werden sollte. Diese Infusionslö-

sung muss innerhalb von 24 Stunden verbraucht werden, wenn sie bei oder unter 25 °C aufbewahrt wird, oder innerhalb von 48 Stunden, wenn sie im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt wird (siehe Abschnitt 6.3).

Zubereitung der 50 mg/m^2 Infusion für Kinder und Jugendliche >3 Monate (mit einer 50 mg-Durchstechflasche)

1. Bestimmen Sie die tägliche Erhaltungsdosis, die für den Kindern und Jugendlichen verwendet wird, indem Sie die KOF des Patienten (wie oben berechnet) und folgende Gleichung verwenden:
   KOF (m^2) X 50 mg/m^2 = Erhaltungsdosis
   Die Erhaltungsdosis sollte 70 mg pro Tag ungeachtet der für den Patienten berechneten Dosis nicht überschreiten.
2. Bringen Sie die gekühlte Durchstechflasche Caspofungin Mylan auf Zimmertemperatur.
3. Geben Sie unter aseptischen Bedingungen 10,5 ml Wasser für Injektionszwecke zu.[a]
   Diese Stammlösung kann bis zu 24 Stunden bei oder unter 25 °C aufbewahrt werden.[b]
   Die endgültige Konzentration von Caspofungin Mylan in der Durchstechflasche beträgt dann 5,2 mg/ml.
4. Entnehmen Sie der Durchstechflasche das Volumen des Arzneimittels, das der berechneten täglichen Erhaltungsdosis entspricht (Schritt 1). Unter aseptischen Bedingungen wird dieses Volumen (ml)[c] des Caspofungin Mylan-Stammlösungs-Konzentrates in einen Infusionsbeutel (oder -flasche) mit 250 ml 0,9 %iger, 0,45 %iger, oder 0,225 %iger Natriumchloridlösung oder Ringer-Laktat-Lösung gegeben. Alternativ kann dieses Volumen (ml)[c] des Caspofungin Mylan-Stammlösungs-Konzentrates in ein reduziertes Volumen von 0,9 %iger, 0,45 %iger, oder 0,225 %iger Natriumchloridlösung oder Ringer-Laktat-Lösung gegeben werden, wobei eine Endkonzentration von 0,5 mg/ml nicht überschritten werden sollte. Diese Infusionslösung muss innerhalb von 24 Stunden verbraucht werden, wenn sie bei oder unter 25 °C aufbewahrt wird, oder innerhalb von 48 Stunden, wenn sie im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt wird (siehe Abschnitt 6.3).

Hinweise zur Zubereitung:

a Das weiße bis gebrochen-weiße, kompakte Pulver löst sich völlig auf. Vorsichtig so lange mischen, bis die Lösung klar ist.

b Die Stammlösung ist bei der Zubereitung und vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Sollte die Lösung trüb sein oder Ausfällungen aufweisen, darf sie nicht verwendet werden.

c Caspofungin Mylan ergibt normalerweise die gesamte angegebene Dosis (50 mg), wenn 10 ml der Durchstechflasche entnommen werden.

Caspofungin Mylan 70 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:

ANWEISUNGEN FÜR DIE ANWENDUNG BEI ERWACHSENEN PATIENTEN

1. Schritt: Zubereitung des Konzentrates (Stammlösung) mit herkömmlichen Durchstechflaschen
Um das Pulver aufzulösen, wird die Durchstechflasche auf Raumtemperatur gebracht. Unter aseptischen Bedingungen werden 10,5 ml Wasser für Injektionszwecke zugegeben. Die Konzentration der Lösung in der Durchstechflasche beträgt dann 7,2 mg/ml.

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

2. Schritt: Herstellung der Infusionslösung für den Patienten aus der Stammlösung von Caspofungin Mylan
Folgende Lösungen können für die gebrauchsfertige Infusionslösung verwendet werden: sterile physiologische Kochsalzlösung für Injektionszwecke oder Ringer-Laktat-Lösung. Unter aseptischen Bedingungen wird die entsprechende Menge des Stammlösungs-Konzentrates (siehe nachfolgende Tabelle) in eine(n) Infusionsbeutel oder -flasche mit 250 ml Inhalt gegeben. Wenn es medizinisch notwendig ist, können Tagesdosen von 50 mg oder 35 mg auch in ein reduziertes Infusionslösungsvolumen von 100 ml gegeben werden. Sollte die Lösung trüb sein oder Ausfällungen aufweisen, darf sie nicht verwendet werden.

HERSTELLUNG DER INFUSIONSLÖSUNG FÜR ERWACHSENE

DOSIS*	**Volumen der Stammlösung Caspofungin Mylan** für die Zugabe in einen Infusionsbeutel oder -flasche	**Standard-Herstellung** (Zugabe der Stammlösung Caspofungin Mylan zu 250 ml) Endkonzentration	**Volumenreduzierte Infusion** (Zugabe der Stammlösung Caspofungin Mylan zu 100 ml) Endkonzentration
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Nicht empfohlen
70 mg (aus zwei 50-mg-Durchstechflaschen)**	14 ml	0,28 mg/ml	Nicht empfohlen
35 mg für Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (aus einer 70-mg-Durchstechflasche)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

- 10,5 ml sollten zur Auflösung des Pulvers für alle Durchstechflaschen verwendet werden.
- Sollte keine 70-mg-Durchstechflasche zur Verfügung stehen, kann die 70-mg-Dosis aus zwei 50-mg-Durchstechflaschen hergestellt werden.

ANWEISUNGEN FÜR DIE ANWENDUNG BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

Berechnung der Körperoberfläche (KOF) für die pädiatrische Dosierung

Berechnen Sie vor der Zubereitung der Infusion die Körperoberfläche (KOF) des Patienten nach folgender Formel: (Mosteller Formel)

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

Zubereitung der 70 mg/m^2 Infusion für Kinder und Jugendliche > 3 Monate (mit einer 70 mg-Durchstechflasche)

1. Bestimmen Sie die Initialdosis, die für den Kindern und Jugendlichen verwendet wird, indem Sie die KOF des Patienten (wie oben berechnet) und folgende Gleichung verwenden:
   KOF (m^2) X 70 mg/m^2 = Initialdosis
   Die Maximaldosis am ersten Tag sollte 70 mg ungeachtet der für den Patienten berechneten Dosis nicht überschreiten.
2. Bringen Sie die gekühlte Durchstechflasche Caspofungin Mylan auf Zimmertemperatur.
3. Geben Sie unter aseptischen Bedingungen 10,5 ml Wasser für Injektionszwecke zu.[a]
   Diese Stammlösung kann bis zu 24 Stunden bei oder unter 25 °C aufbewahrt werden.[b]
   Die endgültige Konzentration von Caspofungin Mylan in der Durchstechflasche beträgt dann 7,2 mg/ml.
4. Entnehmen Sie der Durchstechflasche das Volumen des Arzneimittels, das der berechneten Initialdosis entspricht (Schritt 1). Unter aseptischen Bedingungen wird dieses Volumen (ml)[c] des Caspofungin Mylan-Stammlösungs-Konzentrates in eine(n) Infusionsbeutel (oder -flasche) mit 250 ml 0,9 %iger, 0,45 %iger, oder 0,225 %iger Natriumchloridlösung oder Ringer-Laktat-Lösung gegeben. Alternativ kann dieses Volumen (ml)[c] des Caspofungin Mylan-Stammlösungs-Konzentrates in ein reduziertes Volumen von 0,9 %iger, 0,45 %iger, oder 0,225 %iger Natriumchloridlösung oder Ringer-Laktat-Lösung gegeben werden, wobei eine Endkonzentration von 0,5 mg/ml nicht überschritten werden sollte. Diese Infusionslösung muss innerhalb von 24 Stunden verbraucht werden, wenn sie bei oder unter 25 °C aufbewahrt wird, oder innerhalb von 48 Stunden, wenn sie im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt wird (siehe Abschnitt 6.3).

Zubereitung der 50 mg/m^2 Infusion für Kinder und Jugendliche >3 Monate (mit einer 70 mg-Durchstechflasche)

1. Bestimmen Sie die tägliche Erhaltungsdosis, die für den Kindern und Jugendlichen verwendet wird, indem Sie die KOF des Patienten (wie oben berechnet) und folgende Gleichung verwenden:
   KOF (m^2) X 50 mg/m^2 = Erhaltungsdosis
   Die Erhaltungsdosis sollte 70 mg pro Tag ungeachtet der für den Patienten berechneten Dosis nicht überschreiten.
2. Bringen Sie die gekühlte Durchstechflasche Caspofungin Mylan auf Zimmertemperatur.
3. Geben Sie unter aseptischen Bedingungen 10,5 ml Wasser für Injektionszwecke zu.[a]
   Diese Stammlösung kann bis zu 24 Stunden bei oder unter 25 °C aufbewahrt werden.[b]
   Die endgültige Konzentration von Caspofungin Mylan in der Durchstechflasche beträgt dann 7,2 mg/ml.
4. Entnehmen Sie der Durchstechflasche das Volumen des Arzneimittels, das der berechneten täglichen Erhaltungsdosis entspricht (Schritt 1). Unter aseptischen Bedingungen wird dieses Volumen (ml)[c] des Caspofungin Mylan-Stammlösungs-Konzentrates in einen Infusionsbeutel (oder -flasche) mit 250 ml 0,9 %iger, 0,45 %iger, oder 0,225 %iger Natriumchloridlösung oder Ringer-Laktat-Lösung gegeben. Alternativ kann dieses Volumen (ml)[c] des Caspofungin Mylan-Stammlösungs-Konzentrates in ein reduziertes Volumen von 0,9 %iger, 0,45 %iger, oder 0,225 %iger Natriumchloridlösung oder Ringer-Laktat-Lösung gegeben werden, wobei eine Endkonzentration von 0,5 mg/ml nicht überschritten werden sollte. Diese Infusionslösung muss innerhalb von 24 Stunden verbraucht werden, wenn sie bei oder unter 25 °C aufbewahrt wird, oder innerhalb von 48 Stunden, wenn sie im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt wird (siehe Abschnitt 6.3).

Hinweise zur Zubereitung:

a Das weiße bis gebrochen-weiße, kompakte Pulver löst sich völlig auf. Vorsichtig so lange mischen, bis die Lösung klar ist.

b Die Stammlösung ist bei der Zubereitung und vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Sollte die Lösung trüb sein oder Ausfällungen aufweisen, darf sie nicht verwendet werden.

c Caspofungin Mylan ergibt normalerweise die gesamte angegebene Dosis (70 mg), wenn 10 ml der Durchstechflasche entnommen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

Caspofungin Mylan 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:
96571.00.00

Caspofungin Mylan 70 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:
96572.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

08.02.2017

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig