

Material exclusivo para el cuerpo médico

Continuar



CIRCULAR DEL PRODUCTO

CANCIDAS® (Caspofungina acetato) Para inyección

I. CLASE TERAPÉUTICA

CANCIDAS® es un producto estéril, liofilizado, para infusión intravenosa, el cual contiene un compuesto lipopéptido semisintético (equinocandina), sintetizado a partir de un producto de la fermentación de *Glarea lozoyensis*. CANCIDAS® es el primero de una nueva clase de medicamentos antimicóticos (equinocandinas) que inhiben la síntesis de β (1,3) D-glucano, un componente integral de la pared celular fúngica.

II. INDICACIONES

CANCIDAS® está indicado para:

- Terapia Empírica en infecciones fúngicas sospechadas en pacientes neutropénicos febriles.
- Tratamiento de Candidiasis Invasiva, incluyendo candidemia en pacientes neutropénicos y no neutropénicos.
- Tratamiento de Candidiasis Esofágica.
- Tratamiento de Candidiasis Orofaringea.
- Tratamiento de Aspergilosis Invasiva en pacientes refractarios o con intolerancia a otras terapias (Anfotericina b y el itraconazol).

III. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Recomendaciones Generales para Pacientes Adultos

CANCIDAS® debería ser administrado en adultos (\geq 18 años de edad) por infusión intravenosa lenta durante aproximadamente 1 hora.

Terapia empírica

Una dosis de carga única de 70 mg debería ser administrada en el día 1, seguido de 50 mg diarios de allí en adelante. La duración del tratamiento debería estar basada en la respuesta clínica del paciente. La terapia empírica debería ser continuada hasta la resolución de la neutropenia. Los pacientes en los que se encuentre una infección fúngica deberían ser tratados durante un mínimo de 14 días; el tratamiento debería continuar por lo menos 7 días después de la resolución de la neutropenia y los síntomas clínicos. Si la dosis de 50 mg es bien tolerada pero no provee una respuesta clínica adecuada, la dosis diaria puede ser aumentada a 70 mg. Si bien no se ha demostrado un aumento en la eficacia con 70 mg diarios, los datos de seguridad sugieren que un aumento de la dosis a 70 mg es bien tolerado.

Candidiasis invasiva

Una dosis de carga única de 70 mg debería ser administrada el Día 1, seguida de 50 mg diarios de allí en adelante. La duración del tratamiento de la candidiasis invasiva debería ser determinada por la respuesta clínica y microbiológica del paciente. En general, la terapia antimicótica debería continuar por lo menos durante 14 días después del último cultivo positivo. Los pacientes que sigan siendo neutropénicos persistentes podrían justificar un curso de tratamiento más largo hasta la resolución de la neutropenia.

La seguridad y eficacia de dosis múltiples hasta de 150 mg diarios (rango: 1 a 51 días; mediana: 14 días) han sido estudiadas en 100 pacientes adultos con candidiasis invasiva. CANCIDAS® fue generalmente bien tolerado en estos pacientes que recibieron CANCIDAS® a esta dosis más alta; sin embargo, la eficacia de CANCIDAS® a esta dosis más alta fue generalmente similar a aquellos pacientes que recibieron 50 mg diarios de CANCIDAS®.

Candidiasis esofágica y orofaríngea

Se deberían administrar cincuenta (50) mg diarios.

Aspergilosis invasiva

En el Día 1 debería ser administrada una dosis de carga única de 70 mg, seguida de 50 mg diarios de allí en adelante. La duración del tratamiento debería estar basada en la severidad de la enfermedad subyacente del paciente, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica. No se conoce la eficacia de un régimen de 70 mg en pacientes en quienes no hay respuesta clínica a una dosis diaria de 50 mg. Los datos de seguridad sugieren que, un incremento en la dosis a 70 mg diarios es bien tolerado. La eficacia de dosis arriba de 70 mg no ha sido adecuadamente estudiada en pacientes con aspergilosis invasiva.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos (65 años de edad o más).

No es necesario ajustar la dosis según el género, raza o deterioro renal.

Cuando CANCIDAS® se co-administra en pacientes adultos, con los inductores del metabolismo efavirenz, nevirapina, rifampicina, dexametasona, fenitoína o carbamazepina, debería ser considerado el empleo de una dosis diaria de 70 mg de CANCIDAS®.

Pacientes con Insuficiencia Hepática

Los pacientes adultos con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh: 5 a 6) no necesitan ajuste de la dosis. En pacientes adultos con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) se recomienda CANCIDAS® 35 mg diarios sobre la base de datos farmacocinéticos. Sin embargo, cuando esté recomendado, la dosis inicial de carga de 70 mg debería aún ser administrada en el día 1. No hay experiencia clínica en pacientes adultos con insuficiencia hepática severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9) ni en pacientes pediátricos con algún grado de insuficiencia hepática.

Pacientes Pediátricos

CANCIDAS® debería ser administrado en pacientes pediátricos (3 meses hasta 17 años de edad) por infusión IV lenta durante aproximadamente 1 hora. La dosificación en pacientes pediátricos (3 meses a 17 años de edad) debería estar basada en el área superficial del cuerpo del paciente (ver instrucciones para uso en Pacientes Pediátricos, Fórmula Mosteller). Para todas las indicaciones, una dosis de carga única de 70mg/m² (no exceder una dosis real de 70mg) debería ser administrada en el día 1, seguida de 50mg/m² diarios de allí en adelante (no

exceder una dosis real de 70mg diarios). La duración del tratamiento debería ser individualizada para la indicación, como está descrito para cada indicación en los adultos (ver **Recomendaciones Generales en pacientes adultos**).

Si la dosis diaria de 50 mg/m² es bien tolerada pero no provee una respuesta clínica adecuada, la dosis diaria puede ser incrementada hasta 70mg/m² diariamente (no exceder una dosis real de 70mg diarios). Si bien no se ha demostrado un aumento en la eficacia con 70 mg/m² diarios, los datos limitados de seguridad sugieren que un aumento de la dosis a 70 mg/m² diarios es bien tolerado.

Cuando CANCIDAS® es coadministrado en pacientes pediátricos con inductores de depuración medicamentosa como rifampicina, efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona o carbamazepina, el uso de la dosis diaria de CANCIDAS® de 70mg/m² (no exceder una dosis real diaria de 70mg) debería ser considerado.

Reconstitución de CANCIDAS®

NO UTILICE NINGÚN DILUENTE QUE CONTENGA DEXTROSA (α-D-GLUCOSA), ya que CANCIDAS® no es estable en diluentes que contienen dextrosa. NO MEZCLE, NI INFUNDA CONJUNTAMENTE CANCIDAS® CON NINGÚN OTRO MEDICAMENTO, ya que no existen datos disponibles sobre la compatibilidad de CANCIDAS® con otras sustancias, aditivos o medicamentos intravenosos. Inspeccione visualmente el aspecto de la solución de infusión en busca de partículas o decoloración.

INSTRUCCIONES PARA USO EN ADULTOS

Paso 1 Reconstitución de viales convencionales

Para reconstituir el medicamento en polvo deje que el vial refrigerado de CANCIDAS® alcance la temperatura ambiente y adicione, en forma aséptica, 10,5 mL de cualquiera de las siguientes soluciones: solución salina al 0,9% para inyección, agua estéril para inyección, agua bacteriostática para inyección con metilparabeno y propilparabeno o agua bacteriostática para inyección con 0,9% de alcohol bencílico. Las concentraciones de los viales reconstituidos serán: 7,2 mg/mL (vial de 70 mg) o 5,2 mg/mL (vial de 50 mg).

El polvo compacto blanco a blancuzco se disolverá completamente. Mezcle suavemente hasta obtener una solución clara. Las soluciones reconstituidas deberían ser inspeccionadas visualmente en busca de partículas o decoloración. Esta solución reconstituida puede ser almacenada hasta por 24 horas a 25°C (77°F) o menos.

Paso 2 Adición de CANCIDAS® reconstituido a la solución intravenosa para infusión al paciente

Los diluyentes para las soluciones intravenosas finales a ser administradas a los pacientes son: Solución salina estéril para inyección o solución de Ringer con lactato. La infusión estándar para el paciente se prepara adicionando, de manera aséptica, la cantidad apropiada del medicamento reconstituido (como se muestra en la siguiente tabla) a una bolsa o botella con 250 mL de solución intravenosa. Para las dosis de 50 mg ó 35 mg diarios se pueden utilizar soluciones de menor volumen, de 100 mL, cuando sea médicamente necesario. No use si la solución es turbia o si tiene precipitados. Esta solución de infusión debe ser utilizada en el lapso de 24 horas si se almacena a 25°C (77°F) o menos, o en el lapso de 48 horas si se almacena refrigerada entre 2 y 8°C (36°F a 46°F). CANCIDAS® debería ser administrado por infusión intravenosa lenta en un lapso de aproximadamente 1 hora.

PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES PARA INFUSIÓN DE LOS PACIENTES ADULTOS

DOSIS*	Volumen de CANCIDAS® reconstituido a ser transferido a una botella o bolsa de solución intravenosa	Preparación típica (CANCIDAS® reconstituido añadido a 250 mL) concentración final	Solución Volumen reducido (CANCIDAS® reconstituido añadido a 100 mL) concentración final
70 mg	10 mL	0,28 mg/mL	no recomendado
70 mg (a partir de dos viales de 50 mg)**	14 mL	0,28 mg/mL	no recomendado
50 mg	10 mL	0,20 mg/mL	0,47 mg/mL
35 mg para insuficiencia hepática moderada (a partir de un vial de 70 mg)	5 mL	0,14 mg/mL	0,34 mg/mL
35 mg para una insuficiencia hepática moderada (a partir de un vial de 50 mg)	7 mL	0,14 mg/mL	0,34 mg/mL

* Para reconstituir todos los viales se debe utilizar 10,5 mL

** Si no está disponible un vial de 70 mg, la dosis de 70 mg se puede preparar a partir de dos viales de 50 mg.

INSTRUCCIONES PARA EL USO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Cálculo del área corporal superficial (BSA, por sus siglas en inglés) para dosificación pediátrica

Antes de la preparación de la infusión, calcule el área corporal superficial (BSA) del paciente usando la siguiente fórmula (Fórmula Mosteller):

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{altura}(cm) \times \text{Peso}(kg)}{3600}}$$

Preparación de solución para infusión de 70mg/m² para pacientes pediátricos de 3 meses de edad o mayores (usando un vial de 70mg)

1. Determine la dosis de carga actual a ser usada en el paciente pediátrico, al usar el BSA del paciente (como se calcula arriba) y la siguiente ecuación:

$$BSA (m^2) \times 70\text{mg}/m^2 = \text{Dosis de carga}$$

La dosis máxima de carga en el día 1 no debe exceder 70mg sin tener en cuenta la dosis calculada del paciente.

2. Deje que el vial refrigerado de CANCIDAS® alcance la temperatura ambiente.

3. Adicione asepticamente 10,5 mL de cloruro de Sodio inyectable 0,9%, agua estéril para inyección o agua bacteriostática para inyección con metilparabeno y propilparabeno o agua bacteriostática para inyección con alcohol bencílico al 0,9%^a. Esta solución reconstituida puede ser almacenada hasta 24 horas a, o por debajo de 25 °C (77 °F)^b.. Esto dará una concentración final de caspofungina en el vial de 7,2 mg/mL.

4. Remueva el volumen del medicamento del vial igual al calculado en la dosis de carga (Paso 1). Transfiera asépticamente este volumen (mL)^c de CANCIDAS® reconstituido a una bolsa IV (o botella) que contiene 250mL de 0,9%, 0,45% o 0,225% de solución inyectable de cloruro de sodio o solución inyectable de Lactato de Ringer. Alternativamente, el volumen (mL)^c de CANCIDAS® reconstituido puede ser adicionado a un volumen reducido de 0,9%, 0,45%, o 0,225% de solución inyectable de cloruro de sodio o solución inyectable de Lactato de Ringer, no exceder una concentración final de 0,5mg/mL. Esta solución para infusión debe ser usada dentro de las 24 horas siguientes si se almacena a, o por debajo de 25 °C (77 °F) o dentro de las 48 horas siguientes si se almacena refrigerada de 2 a 8°C (36°F a 46°F).
5. Si la dosis de carga calculada es <50mg, entonces la dosis puede ser preparada a partir de un vial de 50mg [seguir los pasos 2-4 para la *Preparación de 50mg/m² solución para infusión para pacientes pediátricos de 3 meses de edad o mayores (usando un vial de 50 mL)*]. La concentración final de caspofungina en el vial de 50mg después de la reconstitución es 5,2 mg/mL.

Preparación de solución para infusión de 50mg/m² para pacientes pediátricos > 3 meses de edad (usando un vial de 50mg)

1. Determine la dosis de mantenimiento diaria a ser usada en el paciente pediátrico, al usar el BSA del paciente (como se calcula arriba) y la siguiente ecuación:

$$\text{BSA (m}^2\text{)} \times 50\text{mg/m}^2 = \text{Dosis de mantenimiento diaria}$$

La dosis de mantenimiento diaria no debe exceder 70mg sin tener en cuenta la dosis calculada del paciente.

2. Deje que el vial refrigerado de CANCIDAS® alcance la temperatura ambiente.
3. Adicione asépticamente 10,5 mL de cloruro de Sodio inyectable 0,9%, agua estéril para inyección o agua bacteriostática para inyección con metilparabeno y propilparabeno o agua bacteriostática para inyección con alcohol bencílico al 0,9%^a. Esta solución reconstituida puede ser almacenada hasta 24 horas a, o por debajo de 25 °C (77 °F)^b. Esto dará una concentración final de caspofungina en el vial de 5,2 mg/mL.
4. Remueva el volumen del medicamento igual al calculado en la dosis de carga (Paso 1) del vial. Transfiera asépticamente este volumen (mL)^c de CANCIDAS® reconstituido a una bolsa IV (o botella) que contiene 250mL de 0,9%, 0,45% o 0,225% de solución inyectable de cloruro de sodio o solución inyectable de Lactato de Ringer. Alternativamente, el volumen (mL)^c de CANCIDAS® reconstituido puede ser adicionado a un volumen reducido de 0,9%, 0,45%, o 0,225% de solución inyectable de cloruro de sodio o solución inyectable de Lactato de Ringer, no exceder una concentración final de 0,5mg/mL. Esta solución para infusión debe ser usada dentro de las 24 horas siguientes si se almacena a, o por debajo de 25 °C (77 °F) o dentro de las 48 horas siguientes si se almacena refrigerada de 2 a 8°C (36°F a 46°F).
5. Si la dosis real de mantenimiento diaria es >50mg, entonces la dosis puede ser preparada a partir de un vial de 70mg [seguir los pasos 2-4 para la *preparación de 70mg/m² solución para infusión para pacientes pediátricos de 3 meses de edad o mayores (usando un vial de 70 mg)*]. La concentración final de caspofungina en el vial de 70mg después de la reconstitución es 7,2 mg/mL.

Notas de Preparación:

- a. El liofilizado blanco a blancuzco se disolverá completamente. Mezcle suavemente hasta que se obtenga una solución clara.
- b. Inspeccione visualmente la solución reconstituida en busca de partículas o decoloración durante la reconstitución y antes de la infusión. No use si la solución es turbia o si tiene precipitados.
- c. CANCIDAS® está formulado para proveer el total de la dosis etiquetada en el vial (70mg o 50 mg) cuando 10 mL son retirados del vial.

IV. CONTRAINDICACIONES

CANCIDAS® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

V. PRECAUCIONES

Durante la administración de CANCIDAS® se ha reportado anafilaxis. Si esta ocurre, CANCIDAS® debe ser discontinuado y debe administrarse un tratamiento apropiado. Han sido reportadas reacciones adversas posiblemente mediadas por histamina, incluyendo erupción cutánea, hinchazón facial, angioedema, prurito, sensación de calor, o broncoespasmo y pueden requerir la discontinuación y/o la administración del tratamiento apropiado.

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS por sus siglas en inglés) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN por sus siglas en inglés) en el uso post-mercadeo de Caspofungina. Se debe tener precaución en pacientes con historia de reacciones alérgicas en la piel.

El uso concomitante de CANCIDAS® con ciclosporina ha sido evaluado en voluntarios sanos y en pacientes adultos. Algunos individuos adultos sanos que recibieron dos dosis de ciclosporina de 3 mg/kg junto con caspofungina, mostraron aumentos transitorios de la alanina transaminasa (ALT) y del aspartato transaminasa (AST) menores o iguales a tres veces el límite superior normal (LSN) que se resolvieron al suspender los medicamentos. También hubo un aumento de aproximadamente 35% en el área bajo la curva (ABC) de caspofungina cuando se coadministraron CANCIDAS® y ciclosporina; los niveles sanguíneos de ciclosporina no cambiaron. En un estudio retrospectivo de 40 pacientes tratados durante el uso comercial de CANCIDAS® y ciclosporina, durante 1 a 290 días (mediana 17.5 días), no se observaron eventos adversos hepáticos serios. Como es de esperar en pacientes con trasplante alogénico de células madres hematopoyéticas u órganos sólidos, las anomalías de las enzimas hepáticas ocurrieron comúnmente; sin embargo, ningún paciente presentó elevaciones de ALT consideradas relacionadas al uso del medicamento. Elevaciones en AST consideradas al menos posiblemente relacionadas a la terapia con CANCIDAS® y/o ciclosporina ocurrieron en 5 pacientes, pero todas fueron menos de 3,6 veces el LSN. Discontinuación debido a anomalías en las pruebas de laboratorio de enzimas hepáticas por cualquier causa ocurrió en 4 pacientes. De estos, 2 fueron consideradas posiblemente relacionadas a la terapia con CANCIDAS® y/o ciclosporina al igual que a otras causas posibles. En los estudios prospectivos de aspergilosis invasiva y de uso compasivo hubo 6 pacientes adultos tratados con CANCIDAS® y ciclosporina por 2 a 56 días; ninguno de estos pacientes experimentó aumento en las enzimas hepáticas. Estos datos sugieren que CANCIDAS® puede ser usado en pacientes que reciben ciclosporina cuando el beneficio potencial supere el riesgo potencial.

Se han observado anomalías de laboratorio en las pruebas de función hepática de voluntarios sanos y pacientes pediátricos y adultos tratados con CANCIDAS®. Se han notificado casos de disfunción hepática clínicamente significativa, hepatitis e insuficiencia hepática en algunos pacientes pediátricos y adultos con enfermedades subyacentes graves que estaban recibiendo medicación concomitante múltiple con CANCIDAS®; no se ha establecido una relación causal con CANCIDAS®. Se debería monitorizar a los pacientes que presenten pruebas de función hepática anormales durante el tratamiento con CANCIDAS® para confirmar el empeoramiento

de la función hepática, y se debería reevaluar la relación riesgo/beneficio de continuar con la terapia con CANCIDAS®.

VI. EMBARAZO

No hay experiencia clínica en mujeres embarazadas. En ratas, la caspofungina causó una disminución en peso corporal fetal y un aumento en la incidencia de osificación incompleta del cráneo y el torso, con una dosis tóxica para la madre de 5 mg/kg/día. Además, con la misma dosis tóxica para la madre, hubo un aumento en la incidencia de costillas cervicales en ratas. En los estudios en animales se ha demostrado que caspofungina atraviesa la barrera placentaria.

CANCIDAS® no debe ser utilizado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

VII. MADRES LACTANTES

No se sabe si este medicamento se excreta en la leche humana; por lo tanto, las mujeres que reciben CANCIDAS® no deberían amamantar.

VIII. USO PEDIÁTRICO

La seguridad y efectividad de CANCIDAS® en pacientes pediátricos de 3 meses a 17 años de edad están soportadas por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados en adultos, información farmacocinética en pacientes pediátricos, e información adicional de estudios prospectivos en pacientes pediátricos de 3 meses a 17 años de edad para las siguientes indicaciones (Ver Sección II Indicaciones).

- Terapia Empírica en infecciones fúngicas sospechadas en pacientes neutropénicos febriles.
- Tratamiento de Candidiasis Invasiva, incluyendo candidemia en pacientes neutropénicos y no neutropénicos.
- Tratamiento de Candidiasis Esofágica.
- Tratamiento de Aspergilosis Invasiva en pacientes refractarios o con intolerancia a otras terapias.

La eficacia y seguridad de CANCIDAS® no ha sido adecuadamente estudiada en estudios clínicos prospectivos involucrando neonatos e infantes por debajo de 3 meses de edad.

CANCIDAS® no ha sido estudiado en pacientes pediátricos con endocarditis, osteomielitis y meningitis debido a *Candida*. CANCIDAS® tampoco ha sido estudiada como terapia inicial para aspergilosis invasiva en pacientes pediátricos.

IX. USO EN ADULTOS MAYORES

La concentración plasmática de caspofungina en mujeres y hombres sanos de edad avanzada (65 años de edad o más) fue ligeramente superior (aproximadamente 28% en el ABC) en comparación con las de los hombres sanos jóvenes. En pacientes tratados empíricamente o que tuvieron candidiasis invasiva, se observó un efecto modesto similar en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (65 años o más).

X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los estudios *in vitro* muestran que el acetato de caspofungina no es inhibidor de ninguna enzima del sistema citocromo P450 (CYP). En los estudios clínicos, la caspofungina no indujo el metabolismo de otros medicamentos por el CYP3A4. La caspofungina no es un sustrato de la P-glucoproteína y es un sustrato pobre de las enzimas del citocromo P450.

En dos estudios clínicos en adultos, la ciclosporina (una dosis de 4 mg/kg o dos dosis de 3 mg/kg) aumentó el ABC de caspofungina en aproximadamente un 35%. Estos aumentos del ABC se deben probablemente a una disminución de la captación de la caspofungina por el hígado. CANCIDAS® no aumentó los niveles plasmáticos de ciclosporina. Cuando CANCIDAS® y ciclosporina fueron administradas concomitantemente hubo aumentos transitorios en ALT y AST hepáticas. En un estudio retrospectivo de 40 pacientes tratados durante el uso comercial con CANCIDAS® y/o ciclosporina durante 1 a 290 días (mediana de 17,5 días), se observaron eventos adversos hepáticos no serios. (Ver V. PRECAUCIONES)

Los estudios clínicos en adultos voluntarios sanos demuestran que el itraconazol, anfotericina B, micofenolato, nelfinavir o tacrolimus no alteran la farmacocinética de CANCIDAS®. A su vez, CANCIDAS® no tiene efecto sobre la farmacocinética del itraconazol, anfotericina B, rifampicina o sobre el metabolito activo del micofenolato.

CANCIDAS® redujo en un 26% la concentración sanguínea de la hora 12 (C_{12hr}) de tacrolimus (FK-506) en pacientes adultos voluntarios sanos. En pacientes que reciben ambos tratamientos se recomienda el monitoreo estándar de las concentraciones sanguíneas del tacrolimus y el ajuste apropiado de las dosis de tacrolimus.

Los resultados de dos estudios clínicos sobre interacción medicamentosa en adultos voluntarios sanos indican que la rifampicina induce e inhibe la disposición de la caspofungina, con una inducción neta en el estado de equilibrio. En un estudio, se coadministró rifampicina y caspofungina por 14 días iniciándose ambas terapias el mismo día. En el segundo estudio, la rifampicina se administró sola por 14 días para permitir que el efecto de inducción alcanzara el estado de equilibrio y luego se coadministró rifampicina y caspofungina por otros 14 días adicionales. Cuando el efecto inductor de rifampicina alcanzó el estado de equilibrio, hubo poco cambio en el ABC o la concentración al final de la infusión de caspofungina pero las concentraciones valle de caspofungina se redujeron en aproximadamente un 30%. El efecto inhibitorio de rifampicina se demostró cuando se iniciaron los tratamientos de rifampicina y caspofungina el mismo día y una elevación transitoria de la concentración plasmática de caspofungina ocurrió en el Día 1 (aproximadamente un aumento del 60% del ABC). Este efecto inhibitorio no se observó cuando caspofungina se sumó a la terapia preexistente de rifampicina y

no ocurrieron elevaciones en las concentraciones de caspofungina. Además, los resultados de los estudios farmacocinéticos en la población sugieren que la coadministración de CANCIDAS® con otros inductores de la depuración medicamentosa (efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona o carbamazepina) con CANCIDAS® puede también ocasionar reducciones clínicamente significativas de las concentraciones de caspofungina. Los datos disponibles sugieren que el mecanismo inducible en la depuración involucrado en la disposición de caspofungina es probablemente un proceso de transporte por captación más que una metabolización. Por lo tanto, cuando CANCIDAS® se coadministra en pacientes adultos con inductores de depuración medicamentosa, tales como efavirenz, nevirapina, rifampicina, dexametasona, fenitoína o carbamazepina, se debe considerar el uso de una dosis diaria de 70 mg de CANCIDAS® (ver Sección III Dosificación y Administración).

En pacientes pediátricos, los resultados de análisis de regresión de datos farmacocinéticos sugieren que la co-administración de dexametasona con CANCIDAS® puede resultar en reducciones clínicamente significativas en las concentraciones valle de caspofungina. Este hallazgo puede indicar que los pacientes pediátricos tendrán reducciones similares con inductores como se ve en adultos. Cuando CANCIDAS® es co-administrado en pacientes pediátricos con inductores de depuración medicamentosa, como rifampicina, efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona o carbamazepina, se debería considerar una dosis diaria de CANCIDAS® de 70mg/m² (no exceder una dosis real diaria de 70mg).

XI. EFECTOS SECUNDARIOS

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (Ver Sección V. PRECAUCIONES)

Pacientes Adultos

En los estudios clínicos, 1865 individuos adultos recibieron una dosis única o dosis múltiples de CANCIDAS®: 564 pacientes neutropénicos febriles (estudio de terapia empírica), 382 pacientes con candidiasis invasiva, 297 pacientes con candidiasis esofágica y/u orofaríngea, 228 pacientes con aspergilosis invasiva y 394 individuos en los estudios de fase I. En el estudio de terapia empírica los pacientes habían recibido quimioterapia por cáncer o habían atravesado por trasplante hematopoyético de células pluripotenciales. En los estudios que involucraron pacientes con infecciones por *Candida* documentadas, la mayoría de los pacientes tenían trastornos subyacentes serios (como cáncer hematológico u otras neoplasias, cirugía mayor reciente, infección por VIH) que requerían medicamentos concomitantes múltiples. Los pacientes en el estudio no comparativo de *Aspergillus* tenían frecuentemente condiciones médicas predisponentes serias (p.ej., trasplante de médula o trasplante periférico de células madre, cáncer hematológico, tumores sólidos o trasplante de órganos) requiriendo múltiples medicamentos concomitantes.

Las alteraciones clínicas y de laboratorio relacionadas con el medicamento (total de 1780) entre todos los adultos tratados con CANCIDAS® fueron típicamente leves y raramente condujeron a la suspensión del medicamento.

Común (>1/100)

General
GI
Hígado

Fiebre, cefalea, escalofríos
Náusea, diarrea, vómitos
Elevación de los niveles de enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina,

Sangre	bilirrubina directa y total) Anemia (disminución de la hemoglobina y del hematocrito)
Vascular Periférico	Flebitis/tromboflebitis. Prurito en el sitio de la infusión
Huesos	Artralgia
Respiratorio	Disnea
Piel	Erupción, prurito, sudoración, eritema.

Pacientes Pediátricos

En estudios clínicos, 171 pacientes pediátricos recibieron dosis únicas o múltiples de CANCIDAS®: 104 pacientes neutropénicos febriles; 56 pacientes con candidiasis invasiva; 1 paciente con candidiasis esofágica; y 10 pacientes con aspergilosis invasiva. El perfil de seguridad clínica total de CANCIDAS® en pacientes pediátricos es comparable al de pacientes adultos.

Las alteraciones clínicas y de laboratorio relacionadas con el medicamento entre la totalidad de pacientes pediátricos tratados con CANCIDAS® (TOTAL 171) fueron típicamente leves y raramente condujeron a la suspensión del medicamento.

Común (>1/100)	General	Fiebre, dolor de cabeza, escalofríos
	Hígado	Elevación de los niveles de enzimas hepáticas (AST, ALT)
	Cardíaco	Taquicardia
	Vascular Periférico	dolor en el sitio de aplicación del catéter, rubor, hipotensión.
	Piel	erupción, prurito.

Experiencias pos comercialización:

Se han reportado los siguientes eventos adversos desde la comercialización:

Hepatobiliar: casos raros de disfunción hepática.

Piel y desordenes del tejido subcutáneo: Necrólisis epidérmica tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson.

Cardiovascular: hinchazón y edema periférico.

Anormalidades de laboratorio: hipercalcemia; gamma-glutamilttransferasa aumentada

XIa. HALLAZGOS DE LA PRUEBA DE LABORATORIO

Pacientes adultos:

Otras alteraciones de laboratorio relacionadas con el medicamento reportadas en pacientes adultos fueron bajo nivel de albúmina, bajo nivel de potasio y disminución de células blancas sanguíneas.

Pacientes Pediátricos:

Otras alteraciones de laboratorio relacionadas con el medicamento reportadas en pacientes pediátricos fueron disminución de potasio, hipomagnesemia, incremento de glucosa, disminución de fósforo, incremento de fósforo y aumento de eosinófilos.

XII. SOBREDOSIFICACIÓN

En los estudios clínicos la dosis más alta fue de 210 mg, la cual fue administrada como una dosis única a 6 sujetos adultos sanos y, en general fue bien tolerada. Además, se administraron 150 mg diarios de caspofungina durante 51 días a 100 pacientes adultos y también fue generalmente bien tolerada. La caspofungina no es dializable.

XIII. DISPONIBILIDAD

Este producto está disponible en caja con 1 vial equivalente a 50 mg ó 70 mg de caspofungina.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar a temperatura entre 2°C y 8°C. Después de la reconstitución, la solución para infusión debe utilizarse dentro de las 24 horas sí se almacena a temperatura a no más de 25°C o dentro de 48 horas sí se almacena refrigerada entre 2°C y 8°C.

CANCIDAS® 50 mg: Registro sanitario No. INVIMA 2019M-0001002-R2.

CANCIDAS® 70 mg: Registro sanitario No. INVIMA 2019M-0001001-R2.

Este documento fue revisado por última vez en Octubre de 2016.

