

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

CANCIDAS®

Caspofungin 50 mg - 70 mg

Polvo liofilizado para inyectable – Vía infusión intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Cada vial de 50 mg contiene: **Caspofungin (como caspofungin acetato 55,5 mg) 50 mg**. Excipientes: Sacarosa 35,7 mg; Manitol 23,8 mg; Ácido acético glacial 1,8 mg; Hidróxido de sodio c.s.p. pH = 6.

Cada vial de 70 mg contiene: **Caspofungin (como caspofungin acetato 77,7 mg) 70 mg**. Excipientes: Sacarosa 50,0 mg; Manitol 33,3 mg; Ácido acético glacial 2,5 mg; Hidróxido de sodio c.s.p. pH = 6

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Según Código ATC se clasifica como: J02AX04 – Antimicóticos de uso sistémico, otros antimicóticos para uso sistémico, caspofungina.

INDICACIONES

CANCIDAS está indicado en adultos y pacientes pediátricos (3 meses en adelante) para:

- Tratamiento empírico para infecciones fúngicas presuntas en pacientes neutropénicos con cuadros febriles.
- Candidemia y las siguientes infecciones por *Candida*: abscesos intraabdominales, peritonitis e infecciones del espacio pleural.
No se estudió el efecto de CANCIDAS en endocarditis, osteomielitis y meningitis por *Candida*.
- Tratamiento de la Candidiasis Esofágica.
- Tratamiento de la Aspergilosis invasiva en pacientes refractarios o intolerantes a otras terapias (por ejemplo, anfotericina B, formulaciones lipídicas de anfotericina B, y/o itraconazol). CANCIDAS no ha sido estudiado como terapia inicial para las Aspergilosis invasiva.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El acetato de caspofungina es un compuesto lipopeptídico semisintético (equinocandina) sintetizado a partir de un producto de fermentación de *Glarea lozoyensis*. El acetato de caspofungina inhibe la síntesis del beta (1,3)-D-glucano, un componente esencial de la pared celular de muchas levaduras y hongos filamentosos. El beta (1,3)-D-glucano no está presente en las células de los mamíferos.

Se ha demostrado la actividad antifúngica con caspofungina frente a levaduras *Candida*. Estudios *in vivo* e *in vitro* demuestran que la exposición de *Aspergillus* a caspofungina resulta en la lisis y la muerte del extremo apical de la hifa y de los puntos de ramificación donde se produce el crecimiento y división celular.

Efectos farmacodinámicos

Caspofungina exhibe actividad *in vitro* contra especies *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52] y *Aspergillus candidus* [N = 3]). Caspofungina también tiene actividad *in vitro* frente a especies de *Candida* (*Candida albicans* [N = 1,032], *Candida dubliniensis* [N = 100], *Candida glabrata* [N = 151], *Candida guilliermondii* [N = 67], *Candida kefyr* [N = 62], *Candida krusei* [N = 147], *Candida lipolytica* [N = 20], *Candida lusitanae* [N = 80], *Candida parapsilosis* [N = 215], *Candida rugosa* [N = 1], y *Candida tropicalis* [N = 258]), incluyendo aislados con mutaciones del transporte de resistencia múltiple y aquellos con resistencia adquirida o intrínseca a fluconazol, anfotericina B y 5-flucitosina. La prueba de sensibilidad se desarrolló de acuerdo a una modificación del método M38-A2 (para especies de *Aspergillus*) y del método M27-A3 (para especies de *Candida*) del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, conocido anteriormente como National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS]).

Se han establecido técnicas estandarizadas para la prueba de sensibilidad para levaduras por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). No se han establecido todavía los puntos de corte del EUCAST para caspofungina debido la significativa variación entre laboratorios en los intervalos de concentración inhibitoria mínima (CIM) para caspofungina. En lugar de los puntos de corte, los aislados de *Candida* que son sensibles a anidulafungina así como a micafungina se deben considerar sensibles a caspofungina. De forma similar, los intermedios aislados de *C. parapsilosis* a anidulafungina y micafungina pueden ser estimados intermedios a caspofungina.

Mecanismo de resistencia

Se han identificado aislados de *Candida* con sensibilidad reducida a caspofungina en un pequeño número de pacientes durante el tratamiento (CIMs para caspofungina > 2 mg/l (incrementos de 4 a 30 veces la CIM) han sido notificadas utilizando técnica de prueba de CIM estandarizadas aprobadas por el CLSI). El mecanismo de resistencia identificado es mutación del gen FKS1 y/o FKS2 (para *C. glabrata*). Estos casos han sido asociados con resultados clínicos deficientes.

Los limitados datos sugieren que levaduras y hongos menos frecuentes y distintos de *Candida* y de *Aspergillus* no son evitados con caspofungina. No se ha establecido la eficacia de caspofungina frente a estos patógenos fúngicos.

Se ha identificado *in vitro* el desarrollo de la resistencia de las especies de *Aspergillus* a caspofungina. En la limitada experiencia clínica, se ha observado resistencia a caspofungina en pacientes con aspergilosis invasora. No se ha establecido el mecanismo de la resistencia. La incidencia de la resistencia a caspofungina de varios aislados *clínicos* de *Aspergillus* es rara. Se ha observado en *Candida* resistencia a caspofungina, pero la incidencia puede ser diferente según la especie o la región.

Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Caspofungina se une extensamente a la albúmina. La fracción de caspofungina no unida en plasma varía desde el 3,5 % en voluntarios sanos al 7,6 % en pacientes con candidiasis invasora. La distribución juega el papel prominente en la farmacocinética de caspofungina en plasma y es el paso limitante en las fases de disposición alfa y beta. La distribución hacia los tejidos alcanzó el máximo 1,5 o 2 días después de la dosis cuando el 92 % de la dosis estaba distribuida en los tejidos. Es probable que solo una pequeña fracción de caspofungina captada en los tejidos vuelva luego al plasma como compuesto precursor. Por tanto, la eliminación se produce en ausencia de un equilibrio en la distribución y una estimación real del volumen de distribución de caspofungina es actualmente imposible de obtener.

Biotransformación

Caspofungina sufre una degradación espontánea a un compuesto con un anillo abierto. Un metabolismo posterior implica la hidrólisis del péptido y la N-acetilación. Dos productos intermedios, formados durante la degradación de caspofungina a este compuesto con un anillo abierto, forman aductos covalentes con proteínas plasmáticas lo que resulta en una unión irreversible a proteínas plasmáticas de menor nivel.

Estudios *in vitro* demuestran que caspofungina no es un inhibidor de las enzimas 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 del citocromo P450. En estudios clínicos, caspofungina no indujo ni inhibió el metabolismo de otras especialidades medicinales mediante CYP3A4. Caspofungina no es sustrato de la glucoproteína P y es un mal sustrato de las enzimas del citocromo P450.

Eliminación

La eliminación de caspofungina del plasma es lenta, con un clearance de 10-12 ml/min. Las concentraciones plasmáticas de caspofungina descienden de forma polifásica después de infusiones intravenosas únicas durante 1 hora. Inmediatamente después de la infusión tiene lugar una corta fase alfa, seguida por una fase beta con una semivida de 9 a 11 horas. También tiene lugar una fase gamma adicional con una semivida de 45 horas. El principal mecanismo que influye en el clearance plasmático es la distribución, más que la excreción o la biotransformación.

Durante 27 días se recuperó aproximadamente el 75 % de una dosis radiactiva: el 41 % en orina y el 34 % en heces. Durante las primeras 30 horas después de la administración existe poca excreción o biotransformación de caspofungina. La excreción es lenta y la semivida terminal de radiactividad fue de 12 a 15 días. Una pequeña cantidad de caspofungina se excreta sin cambios por la orina (alrededor del 1,4 % de la dosis).

Caspofungina muestra una farmacocinética no lineal moderada con aumento de la acumulación al aumentar la dosis y es dependiente de la dosis en el tiempo hasta alcanzar el estado de equilibrio tras la administración de múltiples dosis.

Poblaciones especiales

Se observó una exposición a caspofungina aumentada en pacientes adultos con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve, en mujeres y en ancianos. Normalmente el aumento fue moderado y no lo suficientemente importante para justificar un ajuste de dosis. En pacientes adultos con insuficiencia hepática moderada o en pacientes de elevado peso puede ser necesario un ajuste de la dosis (ver más adelante).

Peso: En el análisis de la farmacocinética de la población se ha encontrado que el peso afecta a la farmacocinética de caspofungina en pacientes adultos con candidiasis. Las concentraciones plasmáticas disminuyen al aumentar el peso. En un paciente adulto que pesa 80 kg se predijo que la exposición media era un 23 % menor que en un paciente adulto que pesa 60 kg (ver Posología y forma de administración).

Insuficiencia hepática: En pacientes adultos con insuficiencia hepática leve y moderada, el AUC aumenta un 20 y un 75 %, respectivamente. No hay experiencia clínica en pacientes adultos con insuficiencia hepática grave ni en pacientes pediátricos con cualquier grado de insuficiencia hepática. En un estudio de múltiples dosis, una reducción de dosis de la dosis diaria a 35 mg en pacientes adultos con insuficiencia hepática moderada ha demostrado proporcionar un área bajo la curva similar a la obtenida en sujetos adultos con función hepática normal que recibían el régimen estándar (ver Posología y forma de administración).

Insuficiencia renal: en un estudio clínico de dosis únicas de 70 mg, la farmacocinética de caspofungina fue similar en voluntarios adultos con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 50 a 80 ml/min) y en sujetos control. Las insuficiencias renales moderadas (clearance de creatinina de 31 a 49 ml/min), avanzadas (clearance de creatinina de 5 a 30 ml/min) y terminales (clearance de creatinina <10 ml/min y dependiente de diálisis) aumentaron moderadamente las concentraciones plasmáticas de caspofungina después de la administración de una dosis única (intervalo: 30 a 49 % para el área bajo la curva). Sin embargo, en pacientes adultos con candidiasis invasora, candidiasis esofágica o aspergilosis invasora que recibieron múltiples dosis diarias de caspofungina 50 mg, no hubo efectos significativos de insuficiencia renal leve a avanzada sobre las concentraciones de caspofungina. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Caspofungina no es dializable, por tanto después de hemodiálisis no se requiere una dosis adicional.

Sexo: Las concentraciones plasmáticas de caspofungina fueron por término medio del 17-38 % mayores en mujeres que en hombres.

Pacientes de edad avanzada: Se observó un aumento moderado en el área bajo la curva (28 %) y en la C_{24h} (32 %) en pacientes varones ancianos en comparación con pacientes varones jóvenes. En pacientes que fueron tratados empíricamente o que tenían candidiasis invasora, se observó un efecto de edad moderado similar en pacientes ancianos en relación con los pacientes más jóvenes.

Raza: Los datos de la farmacocinética de los pacientes indicaron que no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de caspofungina entre individuos de raza blanca, negra, hispanoamericana y mestizos.

Pacientes pediátricos:

En adolescentes (de 12 a 17 años) que recibieron caspofungina a una dosis de 50 mg/m² al día (máximo 70 mg al día), el AUC_{0-24hr} de caspofungina en plasma fue comparable por lo general al que se observó en adultos que recibieron caspofungina a una dosis de 50 mg al día. Todos los adolescentes recibieron dosis de > 50 mg al día y, de hecho, 6 de 8 recibieron la dosis máxima de 70 mg/al día. Las concentraciones plasmáticas de caspofungina en estos adolescentes se redujeron en relación con los adultos que recibieron 70 mg al día, que es la dosis que se administra a adolescentes con más frecuencia.

En niños (de 2 a 11 años) que recibieron caspofungina a una dosis de 50 mg/m² al día (máximo 70 mg al día), el AUC_{0-24hr} de caspofungina en plasma después de múltiples dosis fue comparable al que se observó en adultos que recibieron caspofungina a una dosis de 50 mg al día.

En niños de corta edad y niños que comenzaban a andar (de 12 a 23 meses) que recibieron caspofungina a una dosis de 50 mg/m² al día (máximo 70 mg al día), el AUC_{0-24hr} de caspofungina en plasma después de múltiples dosis fue comparable al que se observó en adultos que recibieron caspofungina a una dosis de 50 mg al día y al que se observó en niños mayores (2 a 11 años) que recibieron una dosis de 50 mg/m² al día.

En general, los datos disponibles de farmacocinética, eficacia y seguridad son limitados en pacientes de entre 3 y 10 meses. Los datos farmacocinéticos de un niño de 10 meses que recibió una dosis de 50 mg/m² al día mostraron un AUC_{0-24hr} dentro del mismo rango al observado en niños mayores y adultos a las dosis de 50 mg/m² y 50 mg respectivamente, mientras que en un niño de 6 meses recibiendo una dosis de 50 mg/m² el AUC_{0-24hr} fue algo superior.

En recién nacidos y lactantes (< 3 meses) que recibieron caspofungina a una dosis de 25 mg/m² al día (que se corresponde a una media de 2,1 mg/kg al día), la concentración máxima de caspofungina (C_{1hr}) y la concentración mínima de caspofungina (C_{24hr}) después de múltiples dosis fue comparable a la que se observó en adultos que recibieron caspofungina a una dosis de 50 mg al día. En el día 1, la C_{1hr} fue comparable y la C_{24hr} aumentó moderadamente (36 %) en estos recién nacidos y lactantes en relación con los adultos. Sin embargo, se observó variabilidad tanto en la C_{1hr} (Día 4, media geométrica 11,73 µg/ml, intervalo 2,63 a 22,05 µg/ml) como en la C_{24hr} (Día 4, media geométrica 3,55 µg/ml, intervalo 0,13 a 7,17 µg/ml). No se realizaron mediciones del AUC_{0-24hr} en este estudio debido a las escasas muestras de sangre. Hay que destacar que la eficacia y la seguridad de caspofungina no se han estudiado suficientemente en ensayos clínicos prospectivos que incluyan a recién nacidos y lactantes de menos de 3 meses.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Recomendaciones generales en pacientes adultos

CANCIDAS debe ser administrado en adultos (≥ 18 años de edad) mediante infusión intravenosa lenta durante aproximadamente 1 hora.

Tratamiento Empírico

Debe administrarse una dosis de ataque única de 70 mg el Día 1, seguida por 50 mg diarios de allí en adelante. La duración del tratamiento debe basarse en la respuesta clínica del paciente. El tratamiento empírico debe continuar hasta la resolución del cuadro de neutropenia. En pacientes en que se detecta una infección fúngica, el tratamiento debe mantenerse por un mínimo de 14 días; el tratamiento debe continuar hasta al menos 7 días después de resuelta la neutropenia y la sintomatología clínica. Si la dosis de 50 mg es bien tolerada pero no alcanza para proveer una respuesta clínica adecuada, la dosis diaria puede incrementarse a 70 mg.

Aunque no se ha demostrado un incremento en la eficacia con 70 mg diarios, los datos de seguridad sugieren que el incremento a dosis de 70 mg diarios es bien tolerado.

Candidiasis invasiva

Debe administrarse una dosis de ataque única de 70 mg el Día 1, seguida por 50 mg diarios de allí en adelante. La duración del tratamiento de la candidiasis invasiva debe basarse en la respuesta clínica y microbiológica del paciente. En general, el tratamiento antifúngico debe continuar por al menos 14 días después del último cultivo positivo. Los pacientes que permanezcan persistentemente neutropénicos pueden requerir un tratamiento más prolongado dependiendo de la resolución de la neutropenia.

La seguridad y eficacia de dosis múltiples de hasta 150 mg diarios (rango: 1 a 51 días; mediana: 14 días) ha sido estudiada en 100 pacientes adultos con candidiasis invasiva. CANCIDAS fue generalmente bien tolerado en estos pacientes que recibieron CANCIDAS a altas dosis; sin embargo, la eficacia de CANCIDAS a esa dosis alta fue generalmente similar a la de los pacientes que recibieron dosis diarias de 50 mg de CANCIDAS.

Candidiasis esofágica

Debe administrarse cincuenta (50) mg diarios.

Aspergilosis invasiva

Debe administrarse una dosis de ataque única de 70 mg el Día 1, seguida por 50 mg diarios de allí en adelante. La duración del tratamiento debe basarse en la severidad de la enfermedad subyacente del paciente, la recuperación de la inmunosupresión, y la respuesta clínica. La eficacia de un régimen de dosis de 70 mg en pacientes que no responden a una dosis de 50 mg diarios es desconocida. Datos de seguridad sugieren que un incremento de la dosis a 70 mg diarios es bien tolerado. La eficacia de dosis por encima de 70 mg no ha sido adecuadamente estudiada en pacientes con aspergilosis invasiva.

No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (65 años de edad o mayores).

No es necesario realizar un ajuste de la dosis en base al género, raza o deterioro renal.

Cuando se administra CANCIDAS en pacientes adultos concomitantemente con los inductores metabólicos efavirenz, nevirapina, rifampicina, dexametasona, fenitoína, o carbamacepina, debe considerarse el uso de una dosis diaria de 70 mg de CANCIDAS.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6) no necesitan ajustes de la posología. Para pacientes adultos con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh 7 a 9), se recomienda CANCIDAS 35 mg por día, en base a los datos farmacocinéticos. Igualmente, se recomienda una dosis de ataque única de 70 mg el Día 1. No existe experiencia clínica en pacientes adultos con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh mayor de 9) y en pacientes pediátricos con cualquier grado de insuficiencia hepática.

Pacientes pediátricos

CANCIDAS debe administrarse en pacientes pediátricos (de 3 meses a 17 años de edad) mediante infusión intravenosa lenta durante aproximadamente 1 hora. La posología en pacientes pediátricos (3 meses a 17 años de edad) debe basarse en el área de la superficie corporal (ver Instrucciones para uso en pacientes pediátricos, Fórmula Mosteller¹). Para todas las indicaciones, una dosis de ataque de 70 mg/m² (no superando a una dosis real de 70 mg diarios) debe administrarse el Día 1, seguida por 50 mg/m² diarios de allí en adelante (no superando a una dosis real de 70 mg diarios). La duración del tratamiento debe ser individualizada con la indicación, como se describe para cada indicación en adultos (ver Recomendaciones generales en pacientes adultos).

Si la dosis de 50 mg/m² es bien tolerada pero provee una respuesta clínica adecuada, la dosis diaria puede incrementarse a 70 mg/m² (no superando a una dosis real de 70 mg diarios). Aunque no se ha demostrado un incremento en la eficacia con 70 mg/m² diarios, los datos limitados de seguridad sugieren que el incremento a dosis de 70 mg /m² diarios es bien tolerado.

Cuando se administra CANCIDAS en pacientes pediátricos concomitantemente con inductores metabólicos, como rifampicina, efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona, o carbamazepina, debe considerarse el uso de una dosis diaria de 70 mg de CANCIDAS (no superando a una dosis real de 70 mg diarios).

Reconstitución de CANCIDAS

¹ Mosteller RD: Cálculo simplificado de la superficie corporal. N Engl J Med 1987 22 de octubre; 317 (17): 1098 (carta)

NO USAR DILUYENTES QUE CONTENGAN DEXTROSA (α -D-GLUCOSA), ya que CANCIDAS no es estable en diluyentes que contengan dextrosa. NO MEZCLAR NI INFUNDIR CONCOMITANTEMENTE CANCIDAS CON NINGUNA OTRA MEDICACIÓN, dado que no existen datos disponibles sobre la compatibilidad de CANCIDAS con otras sustancias, aditivos o medicaciones endovenosas. Inspeccionar visualmente la solución para infusión para detectar partículas o decoloración.

INSTRUCCIONES PARA USO EN ADULTOS

Paso 1 Reconstitución del vial convencional

Para reconstituir la droga en polvo, llevar el vial convencional refrigerado a temperatura ambiente y agregar en forma aséptica 10,5 ml ya sea de Solución Salina 0,9% para Inyección, Agua Estéril para Inyección, Agua Bacteriostática para Inyección con metilparabeno y propilparabeno, o Agua Bacteriostática para Inyección con alcohol bencílico 0,9%. La concentración del vial reconstituido será: 7,2 mg/ml (vial de 70 mg) o 5,2 mg/ml (vial de 50 mg).

El polvo compacto blanco a blanquecino se disolverá completamente. Mezclar suavemente hasta obtener una solución transparente. La solución reconstituida debe ser examinada visualmente para detectar partículas o decoloración. Esta solución reconstituida puede conservarse hasta 24 horas a 25°C o menos.

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

Los diluyentes para la solución final para infusión al paciente son: Solución Salina Estéril para Inyección o Solución de Ringer Lactato. La infusión standard para el paciente se prepara agregando asépticamente la cantidad apropiada de droga reconstituida (según se muestra en la tabla siguiente) a una bolsa o frasco intravenoso de 250 ml. Pueden utilizarse infusiones de volumen reducido en 100 ml, cuando el médico lo considere necesario, para dosis diarias de 50 mg o 35 mg. No utilizar si la solución está turbia o precipitada. Esta solución para infusión debe ser utilizada dentro de las 24 horas si es conservada a 25°C o menos, o dentro de las 48 horas si es conservada refrigerada de 2 a 8°C. CANCIDAS debe ser administrado por infusión intravenosa lenta durante aproximadamente 1 hora.

PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES PARA INFUSIÓN EN ADULTOS

DOSIS*	Volumen de CANCIDAS reconstituido para transferir a la bolsa o frasco intravenoso	Preparación típica (CANCIDAS reconstituido agregado a 250 ml) concentración final	Infusión de volumen reducido (CANCIDAS reconstituido agregado a 100 ml) concentración final
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	no recomendado
70 mg (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 (de un vial de 70 mg)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

35 mg para insuficiencia hepática moderada (de un vial de 50 mg)	7 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml
--	------	------------	------------

* Deben utilizarse 10,5 ml para la reconstitución de todos los viales.

** Si no se dispone de un vial de 70 mg, la dosis de 70 mg puede prepararse a partir de dos viales de 50 mg.

INSTRUCCIONES PARA USO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Cálculo del Área de Superficie Corporal (ASC) para la dosificación pediátrica

Antes de preparar la infusión, calcular el área de superficie corporal (ASC) del paciente usando la siguiente fórmula (Fórmula Mosteller):

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

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

1. Determinar la dosis de ataque real a ser usada en pacientes pediátricos usando el ASC (como se calculó anteriormente) y la siguiente fórmula:

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

La dosis de ataque máxima en el Día 1 no debe exceder 70 mg independientemente de la dosis calculada para el paciente.

2. Llevar el vial refrigerado de CANCIDAS a temperatura ambiente.
3. Agregar en forma aséptica 10,5 ml de Cloruro de Sodio 0,9% para Inyección, Agua Estéril para Inyección, Agua Bacteriostática para Inyección con metilparabeno y propilparabeno, o Agua Bacteriostática para Inyección con alcohol bencílico 0,9%.^a Esta solución reconstituida puede conservarse hasta 24 horas a 25°C o menos.^b Esto dará lugar a una concentración final de caspofungina en el vial de 7,2 mg/ml.
4. Extraer del vial un volumen de medicamento igual al calculado para la dosis de ataque (Paso 1). Transferir asépticamente este volumen (ml)^c de CANCIDAS reconstituido a una bolsa (o frasco) IV conteniendo 250 ml de Cloruro de Sodio para Inyección 0,9%, 0,45 % o 0,225% o Solución de Ringer Lactato para Inyección. Alternativamente, el volumen (ml)^c de CANCIDAS reconstituido puede ser adicionado a un volumen menor de Cloruro de Sodio para Inyección 0,9%, 0,45 % o 0,225% o Solución de Ringer Lactato para Inyección, no excediendo la concentración final de 0,5 mg/ml. Esta solución para infusión debe ser utilizada dentro de las 24 horas si es conservada a 25°C o menos, o dentro de las 48 horas si es conservada refrigerada de 2 a 8°C.
5. Si la dosis de ataque es < 50 mg, la dosis puede ser preparada a partir del vial de 50 mg [seguir Pasos 2-4 de *Preparación de la infusión de 50 mg/m² para pacientes pediátricos de 3 meses de edad o mayores (usando un vial de 50 mg)*]. La concentración final de caspofungina en el vial de 50 mg después de la reconstitución es 5,2 mg/ml.

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

1. Determinar la dosis de mantenimiento diario real a ser usada en paciente pediátricos usando el ASC (como se calculó anteriormente) y la siguiente formula:

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

La dosis diaria de mantenimiento no debe exceder 70 mg independientemente de la dosis calculada para el paciente.

2. Llevar el vial refrigerado de CANCIDAS a temperatura ambiente.

3. Agregar en forma aséptica 10,5 ml de Cloruro de Sodio 0,9% para Inyección, Agua Estéril para Inyección, Agua Bacteriostática para Inyección con metilparabeno y propilparabeno, o Agua Bacteriostática para Inyección con alcohol bencílico 0,9%.^a La solución reconstituida puede almacenarse hasta 24 hs a 25°C o menos.^b Esto dará lugar a una concentración final de caspofungina en el vial de 5,2 mg/ml.
4. Extraer del vial un volumen de medicamento igual al calculado para la dosis de ataque (Paso 1). Transferir asépticamente este volumen (ml)^c de CANCIDAS reconstituido a una bolsa (o frasco) IV conteniendo 250 ml de Cloruro de Sodio para Inyección 0,9%, 0,45 % o 0,225% o Solución de Ringer Lactato para Inyección. Alternativamente, el volumen (ml)^c de CANCIDAS reconstituido puede ser adicionado a un volumen menor de Cloruro de Sodio para Inyección 0,9%, 0,45 % o 0,225% o Solución de Ringer Lactato para inyección, no excediendo la concentración final de 0,5 mg/ml. Esta solución para infusión debe ser utilizada dentro de las 24 horas si es conservada a 25°C o menos o dentro de las 48 horas si es conservada refrigerada de 2 a 8°C.
5. Si la dosis diaria de mantenimiento real es > 50 mg, la dosis puede ser preparada a partir del vial de 70 mg [seguir Pasos 2-4 de Preparación de la infusión de 70 mg/m² 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 70 mg después de la reconstitución es 7,2 mg/ml.

Notas de preparación:

- a. La torta de color blanco a blanquecino se disolverá completamente. Mezclar suavemente hasta obtener una solución transparente.
- b. La solución reconstituida debe ser examinada visualmente para detectar partículas o decoloración durante la reconstitución y previo a la infusión. No usar si la solución está turbia o tiene precipitado.
- c. CANCIDAS está formulado para proveer la dosis total declarada (70 mg o 50 mg) cuando 10 ml son retirados del vial.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes listados en la fórmula.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Se ha reportado anafilaxia durante la administración de caspofungina. Si esto ocurre, se debe interrumpir el tratamiento con caspofungina y administrar el tratamiento apropiado. Se han notificado reacciones adversas posiblemente mediadas por histamina, incluyendo erupción, tumefacción facial, angioedema, prurito, sensación de calor, o broncoespasmo y pueden requerir interrupción y/o administración de un tratamiento apropiado.

Se ha evaluado el uso concomitante de caspofungina con ciclosporina en voluntarios adultos sanos y en pacientes adultos. Algunos voluntarios adultos sanos que recibieron dos dosis de 3 mg/kg de ciclosporina junto con caspofungina mostraron elevaciones transitorias de la alanina transaminasa (ALT) y la aspartato transaminasa (AST) de menos de o hasta 3 veces el límite superior normal (LSN), que se resolvieron al suspender el tratamiento. En un estudio retrospectivo de 40 pacientes tratados durante la comercialización con caspofungina y ciclosporina durante 1 a 290 días (media de 17,5 días), no se detectaron reacciones adversas hepáticas graves. Estos datos sugieren que caspofungina puede utilizarse en pacientes que estén recibiendo ciclosporina cuando el posible beneficio supere el posible riesgo. Si caspofungina y ciclosporina se administran concomitantemente debería considerarse una estrecha monitorización de las enzimas hepáticas .

En pacientes adultos con insuficiencia hepática leve y moderada, el AUC aumenta un 20% y un 75%, respectivamente. Se recomienda una reducción de la dosis diaria a 35 mg en adultos con insuficiencia hepática moderada. No hay experiencia clínica en adultos con insuficiencia

hepática grave ni en pacientes pediátricos con cualquier grado de insuficiencia hepática. Se espera una mayor exposición que en la insuficiencia hepática moderada y caspofungina se debe utilizar con precaución en estos pacientes (ver Posología y forma de administración; Propiedades farmacocinéticas).

Se han observado anomalías de laboratorio en las pruebas de función hepática de voluntarios sanos y en pacientes adultos y pediátricos tratados con caspofungina. 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 caspofungina; no se ha establecido una relación causal con caspofungina. Se debe monitorizar a los pacientes que presenten pruebas de función hepática anormales durante el tratamiento con caspofungina para confirmar el empeoramiento de la función hepática, y se debe reevaluar la relación beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento de caspofungina.

Se han notificado casos de síndrome Stevens-Johnson (SJJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) después de la comercialización de caspofungina. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de reacción alérgica de la piel (ver Reacciones adversas).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente "exento de sodio".

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Estudios *in vitro* demuestran que caspofungina no es inhibidor de ninguna enzima del sistema del citocromo P450 (CYP). En estudios clínicos, caspofungina no indujo el metabolismo de otras sustancias mediante CYP3A4. Caspofungina no es sustrato de la glucoproteína P y es un mal sustrato para las enzimas del citocromo P450. Sin embargo, en estudios farmacológicos y clínicos se ha demostrado que caspofungina interacciona con otras especialidades medicinales (ver más adelante).

En dos estudios clínicos realizados en sujetos adultos sanos, ciclosporina A (una dosis de 4 mg/kg o dos dosis de 3 mg/kg administradas con 12 horas de diferencia) aumentó el AUC de caspofungina en aproximadamente un 35%. Estos aumentos del AUC probablemente sean debidos a la disminución de la captación de caspofungina por el hígado. CANGIDAS no aumentó los niveles plasmáticos de ciclosporina. Hubo elevaciones transitorias de ALT y AST hepáticas de menos de o igual a 3 veces el límite superior normal (LSN) cuando se administraron concomitantemente caspofungina y ciclosporina, que se resolvieron con la discontinuación de las especialidades medicinales. En un estudio retrospectivo de 40 pacientes tratados durante la comercialización con caspofungina y ciclosporina durante 1 a 290 días (mediana de 17,5 días), no se observaron reacciones adversas hepáticas graves (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Si las dos especialidades medicinales se administran concomitantemente debería considerarse una estrecha monitorización de las enzimas hepáticas.

Caspofungina redujo la concentración mínima de tacrolimus en un 26% en voluntarios adultos sanos. Es obligatoria la monitorización estándar de las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y los ajustes adecuados de la dosis de tacrolimus en pacientes que reciben ambas terapias.

Hay ensayos clínicos en voluntarios adultos sanos que demuestran que la farmacocinética de caspofungina no se ve alterada en una medida clínicamente relevante por itraconazol, anfotericina B, micofenolato, nelfinavir o tacrolimus. Caspofungina no tuvo influencia sobre la farmacocinética de anfotericina B, itraconazol, rifampicina o micofenolato de mofetilo. Aunque los datos de seguridad son limitados, parece ser

que no hacen falta precauciones especiales cuando se coadministra amfotericina B, itraconazol, nelfinavir o micofenolato mofetilo con caspofungina.

Rifampicina provocó un aumento del 60% en la AUC y un aumento del 170% en la concentración mínima de caspofungina en el primer día de la coadministración cuando ambas especialidades medicinales se iniciaban juntas en voluntarios adultos sanos. Los niveles mínimos de caspofungina disminuyeron gradualmente después de la administración repetida. Después de dos semanas de administración, rifampicina tuvo un efecto limitado sobre la AUC pero los niveles mínimos fueron un 30% menores que en los sujetos adultos que recibieron solo caspofungina. El mecanismo de interacción podría ser debido a una inhibición inicial y una inducción posterior de las proteínas de transporte. Se puede esperar un efecto similar en otras especialidades medicinales que inducen enzimas metabólicas. Los limitados datos de los estudios farmacocinéticos en la población indican que el uso concomitante de caspofungina con los inductores efavirenz, nevirapina, rifampicina, dexametasona, fenitoína o carbamazepina puede producir una reducción en el área bajo la curva (AUC) de caspofungina. Cuando se coadministran inductores de enzimas metabólicas, se debe considerar un aumento en la dosis diaria de caspofungina a 70 mg en pacientes adultos, tras la dosis de ataque de 70 mg (ver Posología y forma de administración).

Todos los estudios de interacción de medicamentos en adultos descritos anteriormente fueron realizados a dosis diarias de 50 ó 70 mg de caspofungina. No ha sido formalmente estudiada la interacción de dosis más altas de caspofungina con otros medicamentos.

En pacientes pediátricos, los resultados de los análisis de regresión de los datos farmacocinéticos sugieren que la coadministración de dexametasona con caspofungina puede dar lugar a reducciones clínicamente significativas de las concentraciones mínimas de caspofungina. Estos resultados pueden indicar que los pacientes pediátricos van a presentar con los inductores reducciones similares a las que se observan en adultos. Cuando se coadministra caspofungina a pacientes pediátricos (de 12 meses a 17 años) con inductores del clearance de medicamentos, como rifampicina, efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona o carbamazepina, se debe considerar la posibilidad de una dosis de caspofungina de 70 mg/m² al día (sin superar una dosis real diaria de 70 mg).

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Se dispone de pocos o ningún dato sobre el uso de caspofungina en mujeres embarazadas.

Caspofungina no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. En estudios en animales se ha demostrado que existe toxicidad en el desarrollo (ver Datos preclínicos sobre seguridad). En estudios con animales se ha demostrado que caspofungina atraviesa la barrera placentaria.

Lactancia

Se desconoce si caspofungina se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado que la caspofungina se excreta en la leche. Las mujeres que reciban caspofungina no deben dar el pecho.

Fertilidad

No se han observado efectos de caspofungina sobre la fertilidad en los estudios realizados en ratas macho y hembra (ver Datos preclínicos sobre seguridad). No existen datos clínicos sobre caspofungina para valorar su impacto sobre la fertilidad.

USO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

La seguridad y efectividad de CANCIDAS en pacientes pediátricos de 3 meses a 17 años es avalada por evidencia de estudios clínicos adecuados y controlados en adultos, datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos y datos adicionales de estudios prospectivos en pacientes pediátricos de 3 meses a 17 años para las siguientes indicaciones:

- Tratamiento empírico para infecciones fúngicas presuntas en pacientes neutropénicos con cuadros febriles.
- Candidemia y las siguientes infecciones por *Candida*: abscesos intraabdominales, peritonitis e infecciones del espacio pleural.
- Tratamiento de la candidiasis esofágica.
- Tratamiento de la Aspergilosis invasiva en pacientes refractarios o intolerantes a otras terapias (por ejemplo, anfotericina B, formulaciones lipídicas de anfotericina B, y/o itraconazol).

La eficacia y seguridad de CANCIDAS no han sido adecuadamente estudiadas en estudios clínicos prospectivos que involucren pacientes neonatos e infantes menores a 3 meses de edad.

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

USO EN LA EDAD AVANZADA

Las concentraciones plasmáticas de caspofungina en hombres y mujeres mayores sanos (≥ 65 años de edad) se vieron levemente incrementadas (aproximadamente 28% en el AUC) en comparación con la de hombres sanos jóvenes. En pacientes que fueron tratados empíricamente o que tenían Candidiasis invasiva, un efecto similar modesto de la edad fue observado comparando pacientes de edad avanzada en relación a los más jóvenes. No es necesario realizar ajustes en la dosis para pacientes de edad avanzada (65 años de edad o mayores).

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas y monos utilizando dosis de hasta 7-8 mg/kg administrados intravenosamente mostraron reacciones en el lugar de inyección en ambos, signos de liberación de histamina en ratas y pruebas de efectos adversos dirigidas al hígado en el mono. Los estudios de toxicidad sobre el desarrollo en ratas mostraron que caspofungina causaba descensos en el peso corporal del feto y un aumento en la incidencia de osificación incompleta de vértebras, esternebra y cráneo a dosis de 5 mg/kg que fueron relacionados con efectos adversos maternos tales como signos de liberación de histamina en ratas embarazadas. También se observó un aumento en la incidencia de costillas cervicales. Caspofungina fue negativa en análisis in vitro para posible genotoxicidad, así como en la prueba cromosómica in vivo en médula ósea de ratón. No se han desarrollado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico. La caspofungina no presentó efectos sobre la fertilidad en los estudios realizados en ratas macho y hembra a dosis de hasta 5 mg/kg/día.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia y reacciones adversas posiblemente mediadas por histamina) (Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

En pacientes con aspergilosis invasiva también se han notificado edema pulmonar, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) e infiltrados radiográficos.

Pacientes adultos

En estudios clínicos, 1.865 individuos recibieron dosis únicas o múltiples de CANCIDAS: 564 pacientes neutropénicos con fiebre (estudio de tratamiento empírico), 382 pacientes con candidiasis invasiva, 228 pacientes con aspergilosis invasiva, 297 pacientes con infecciones localizadas por *Candida* y 394 individuos incluidos en estudios en Fase I.

En el estudio de tratamiento empírico, los pacientes habían recibido quimioterapia antineoplásica o se habían sometido a trasplante de células madre hematopoyéticas. En los estudios participaron pacientes con infecciones por *Candida* documentadas, la mayoría de los pacientes con infecciones invasivas por *Candida* tenía enfermedades subyacentes graves (por ejemplo: neoplasia hematológica o de otro tipo, cirugía mayor reciente, VIH) que requerían múltiples medicaciones concomitantes. Los pacientes en el estudio no comparativo de *Aspergillus* a menudo tenían enfermedades graves desencadenantes (por ej. trasplantes de médula ósea o de células madre, neoplasia hematológica, tumores sólidos o trasplantes de órganos) que requerían múltiples medicaciones concomitantes.

La flebitis fue la reacción adversa local, en el lugar de inyección, frecuentemente notificada en toda la población de pacientes. Otras reacciones locales incluyeron eritema, dolor/sensibilidad a la presión, prurito, supuración y una sensación de ardor.

Las anomalías clínicas y de laboratorio reportadas en todos los pacientes tratados con CANCIDAS (total 1.780) fueron típicamente leves y raramente dieron lugar al abandono del medicamento.

Tabla de reacciones adversas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante los estudios clínicos y/o después de la comercialización:

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	hemoglobina disminuida, hematocrito disminuido, recuento disminuido de leucocitos	anemia, trombocitopenia, coagulopatía, leucopenia, recuento elevado de eosinófilos, recuento disminuido de plaquetas, recuento plaquetario elevado, recuento disminuido de linfocitos, recuento elevado de leucocitos, recuento disminuido de neutrófilos	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hipokalemia	sobrecarga de líquido, hipomagnesemia, anorexia, desequilibrio electrolítico,	

		hiperglucemia, hipocalcemia, acidosis metabólica	
Trastornos psiquiátricos		ansiedad, desorientación, insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	mareo, disgeusia, parestesia, somnolencia, temblor, hipoestesia	
Trastornos oculares		ictericia ocular, visión borrosa, edema palpebral, lagrimeo aumentado	
Trastornos cardíacos		palpitaciones, taquicardia, arritmia, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva	
Trastornos vasculares	flebitis	tromboflebitis, rubefacción, acaloramiento, hipertensión, hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disnea	congestión nasal, dolor faringolaríngeo, taquipnea, broncoespasmo, tos, disnea paroxística nocturna, hipoxia, estertores, sibilancia	
Trastornos gastrointestinales	náuseas, diarrea, vómitos	dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, boca seca, dispepsia, molestias en el estómago, distensión abdominal, ascitis, estreñimiento, disfagia, flatulencia	
Trastornos hepatobiliares	elevación de los valores hepáticos (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina en sangre, bilirrubina conjugada, bilirrubina en sangre)	colestasis, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia, ictericia, función hepática anormal, hepatotoxicidad, trastorno hepático, glutamiltransferasa gamma elevada.	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción, prurito, eritema, hiperhidrosis	eritema multiforme, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica, urticaria, dermatitis alérgica, prurito generalizado, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción morbiliforme, lesión de la piel	Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo)
Trastornos musculoesqueléticos y del	artralgia	dolor de espalda, dolor en una extremidad, dolor óseo, pérdida de	

tejido conjuntivo		fuerza muscular, mialgia	
Trastornos renales y urinarios		fallo renal, insuficiencia renal aguda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	pirexia, escalofrío, prurito en el lugar de infusión	dolor, dolor en el lugar de entrada de un catéter, fatiga, sensación de frío, sensación de calor, eritema en la zona de infusión, induración del lugar de infusión, dolor en el lugar de infusión, hinchazón en la zona de infusión, flebitis en la zona de inyección, edema periférico, dolor a la palpación, malestar torácico, dolor torácico, edema de cara, sensación de cambio de la temperatura corporal, induración, extravasación en el lugar de infusión, irritación en el lugar de infusión, flebitis en el lugar de infusión, erupción en el lugar de infusión, urticaria en el lugar de infusión, eritema en la zona de inyección, edema de la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, malestar general, edema	
Exploraciones complementarias	potasio disminuido en sangre, albúmina disminuida en sangre	creatinina elevada en sangre, hematíes en orina positivos, proteínas totales disminuidas, presencia de proteína en orina, tiempo prolongado de protrombina, tiempo de protrombina disminuido, sodio disminuido en sangre, sodio elevado en sangre, calcio en sangre disminuido, calcio elevado en sangre, cloruro disminuido en sangre, glucosa elevada en sangre, magnesio disminuido en sangre, fósforo disminuido en sangre, elevación del fósforo en sangre, urea elevada en sangre, tiempo prolongado de	

		tromboplastina parcial activada, bicarbonato disminuido en sangre, cloruro elevado en sangre, potasio elevado en sangre, presión arterial aumentada, ácido úrico disminuido en sangre, presencia de hematuria, auscultación pulmonar anormal, dióxido de carbono disminuido, aumento del nivel del medicamento inmunosupresor, proporción normalizada internacional aumentada, cilindros en orina, leucocitos positivos en orina y pH urinario elevado.	
--	--	---	--

Caspofungina también se ha evaluado a dosis de 150 mg al día (hasta durante 51 días) en 100 pacientes adultos (ver Propiedades farmacodinámicas). El estudio comparó caspofungina a una dosis de 50 mg al día (después de una dosis de ataque de 70 mg el día 1) frente a 150 mg al día en el tratamiento de la candidiasis invasiva. En este grupo de pacientes, la seguridad de caspofungina a esta dosis más elevada parecía similar a la observada en pacientes que recibieron la dosis diaria de 50 mg de caspofungina. La proporción de pacientes con reacciones adversas relacionadas con el medicamento graves o que daban lugar a la suspensión de caspofungina fue comparable en los 2 grupos de tratamiento.

Pacientes pediátricos

Los datos de 5 estudios clínicos realizados en 171 pacientes pediátricos sugieren que la incidencia global de las experiencias adversas clínicas (26,3 %; IC del 95 % -19,9, 33,6) no es peor que la notificada para adultos tratados con caspofungina (43,1 %; IC del 95 % -40,0, 46,2). Sin embargo, probablemente los pacientes pediátricos tienen un perfil de acontecimientos adversos diferente al de los pacientes adultos. Las experiencias adversas clínicas más frecuentes relacionadas con el medicamento que se notificaron en pacientes pediátricos tratados con caspofungina fueron pirexia (11,7%), erupción (4,7%) y cefalea (2,9%).

Tabla de reacciones adversas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas:

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		recuento elevado de eosinófilos
Trastornos del sistema nervioso		cefalea
Trastornos cardiacos		taquicardia
Trastornos vasculares		rubefacción, hipotensión
Trastornos hepatobiliares		niveles elevados de enzimas hepáticas (AST, ALT)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		erupción, prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fiebre	escalofrío, dolor en el lugar de entrada de un catéter
Exploraciones complementarias		potasio disminuido, hipomagnesemia, glucosa elevada, fósforo disminuido y fósforo aumentado

Experiencia post-comercialización

Se reportaron las siguientes reacciones adversas post-comercialización:

Hepatobiliares: casos raros de disfunción hepática

Piel y tejido subcutáneo: necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson

Cardiovasculares: sudoración y edema periférico

Trastornos de laboratorio: hipercalcemia, aumento de la -glutamyltransferasa gamma

Hallazgos en pruebas de laboratorio

Pacientes adultos

Otras anomalías de laboratorio relacionadas con la droga fueron disminución de la albúmina, del potasio, y de los glóbulos blancos.

Pacientes pediátricos

Otras anomalías de laboratorio relacionadas con la droga en pacientes pediátricos fueron disminución del potasio, hipomagnesemia, aumento de la glucosa, disminución del fósforo, aumento del fósforo, y aumento de eosinófilos.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se ha notificado la administración accidental de hasta 400 mg de caspofungina en un día. Estos acontecimientos no resultaron en reacciones adversas clínicamente importantes. Caspofungina no es dializable.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar el vial refrigerado desde 2°C hasta 8°C.

Una vez reconstituido y diluido conservar a temperatura menor a 25°C por hasta 24 horas.

PRESENTACIONES

CANCIDAS se presenta en envases conteniendo un vial de 50 mg o de 70 mg de Caspofungina.

ÚNICAMENTE PARA APLICACIÓN POR VIA INTRAVENOSA LUEGO DE RECONSTITUIDO Y DILUIDO.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.594

Fabricado, acondicionado primaria y secundariamente por: **Laboratories Merck Sharp & Dohme - Chibret**, Route de Marsat, Riom 63963, Clermont - Ferrand, Cedex 9 - Francia.

INDUSTRIA FRANCESA

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Representante en Uruguay: **Cía. Cibeles S.A.** 12 de diciembre 767, Montevideo. D.T.Q.F.: Carolina Harley. Reg. MSP N° 38.798.

Venta bajo receta profesional.

En caso de sobredosificación consulte a su médico o llame al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT), Tel. 1722.

Última revisión ANMAT: Ago/2021

01-Advisory MU-MK0991-000019483-AR-PC-PPI-IV-excipient-update

EMA/H/C/000379/IB/0072 – Ago/2020