

CANCIDAS® 50 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE I.V.

(Caspofungina)

CANCIDAS® 70 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE I.V.

(Caspofungina)

I. CLASE TERAPÉUTICA

CANCIDAS es un producto estéril, liofilizado para infusión intravenosa que contiene un compuesto lipopéptido semi-sintético (equinocandina) sintetizado a partir de un producto de fermentación de *Glarea lozoyensis*. CANCIDAS es el primero de una nueva clase de medicamentos antifúngicos (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:

- Tratamiento empírico de presuntas infecciones fúngicas en pacientes neutropénicos febriles.
- Tratamiento de la candidiasis invasora, incluyendo candidemia en pacientes neutropénicos y no neutropénicos.
- Tratamiento de la candidiasis esofágica.
- Tratamiento de la candidiasis orofaríngea.
- Tratamiento de la aspergilosis invasora en pacientes que son refractarios o intolerantes a otras terapias.

III. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN***Recomendaciones generales en pacientes adultos***

CANCIDAS debe administrarse en adultos (≥ 18 años) por infusión intravenosa lenta durante aproximadamente 1 hora.

Terapia empírica

Una dosis de carga única de 70 mg debe administrarse en el Día 1, seguida de 50 mg al día de ahí en adelante. La duración del tratamiento debe basarse en la respuesta clínica del paciente. La terapia empírica debe continuarse hasta la resolución de la neutropenia. Los pacientes que se encuentran con una infección por hongos deben tratarse por un mínimo de 14 días; el tratamiento debe continuar durante al menos 7 días después de que se resuelvan tanto la neutropenia como los síntomas clínicos. Si la dosis de 50 mg es bien tolerada, pero no proporciona una respuesta clínica adecuada, la dosis diaria puede aumentarse a 70 mg. Aunque un aumento en la eficacia con 70 mg diarios no se ha demostrado, los datos de seguridad sugieren que un aumento de la dosis a 70 mg al día es bien tolerado.

Candidiasis invasora

Una dosis de carga única de 70 mg debe administrarse en el Día 1, seguida de 50 mg al día de ahí en adelante. La duración del tratamiento de la candidiasis invasora debe ser dictada por la clínica y la respuesta microbiológica del paciente. En general, el tratamiento antifúngico debe continuar durante al menos 14 días después del último cultivo positivo. Los pacientes que permanecen persistentemente neutropénicos pueden justificar un curso más largo de la terapia hasta la resolución de la neutropenia.

La seguridad y eficacia de dosis múltiples de hasta 150 mg al día (intervalo: 1 a 51 días; mediana: 14 días) se ha estudiado en 100 pacientes adultos con candidiasis invasora. CANCIDAS fue generalmente bien tolerado en estos pacientes que estaban recibiendo CANCIDAS a esta dosis mayor; sin embargo, la eficacia de CANCIDAS en esta dosis mayor fue generalmente similar a la de los pacientes que recibieron la dosis diaria de 50 mg de CANCIDAS.

Candidiasis Esofágica y Orofaringea

Deben administrarse diariamente cincuenta (50) mg.

Aspergilosis invasora

Una dosis de carga única de 70 mg debe administrarse en el Día 1, seguida de 50 mg al día de ahí en adelante.

La duración del tratamiento debe basarse en la gravedad 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 están respondiendo clínicamente a la dosis diaria de 50 mg no se conoce. Los datos de seguridad sugieren que un aumento de la dosis de 70 mg al día es bien tolerado. La eficacia de dosis superiores a 70 mg no se ha estudiado adecuadamente en pacientes con aspergilosis invasora.

En pacientes de edad avanzada (65 años o más) no es necesario ajustar la dosis.

No es necesario ajustar la dosis por razones de género, raza, o insuficiencia renal.

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

Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes adultos con insuficiencia hepática leve (5 a 6 puntos en la escala de Child-Pugh) no es necesario un ajuste de la dosis. Para los pacientes adultos con insuficiencia hepática moderada (7 a 9 puntos en la escala de Child-Pugh), se recomienda CANCIDAS 35 mg al día con base a los datos farmacocinéticos. Sin embargo, donde se recomienda, una dosis de carga de 70 mg todavía debe administrarse el Día 1. No existe experiencia clínica en pacientes adultos con insuficiencia hepática severa (más de 9 puntos en la escala de Child-Pugh) y en pacientes pediátricos con cualquier grado de insuficiencia hepática.

Pacientes pediátricos

CANCIDAS debe administrarse en pacientes pediátricos (desde prematuros hasta 17 años) por infusión intravenosa lenta durante aproximadamente 1 hora. La dosificación en pacientes pediátricos (desde prematuros hasta 17 años) debe basarse en la superficie corporal del paciente (consulte las instrucciones de uso en pacientes pediátricos, Fórmula de Mosteller). Para todas las indicaciones, una dosis de carga única de 70 mg/m^2 (que no exceda la dosis real de 70 mg) debe administrarse en el Día 1, seguida por 50 mg/m^2 todos los días de ahí en adelante (que no exceda una dosis real de 70 mg al día). La duración del tratamiento debe individualizarse a la indicación, como se describió para cada indicación en adultos (consulte **Recomendaciones Generales en Pacientes Adultos**).

Si la dosis diaria de 50 mg/m^2 es bien tolerada pero no proporciona una respuesta clínica adecuada, puede aumentarse a 70 mg/m^2 al día (que no exceda una dosis diaria real de 70 mg). Aunque no se ha demostrado un aumento en la eficacia con 70 mg/m^2 al día, los datos de seguridad limitados sugieren que un aumento de la dosis a 70 mg/m^2 al día es bien tolerado.

Cuando CANCIDAS es administrada conjuntamente a pacientes pediátricos con inductores de la eliminación del fármaco, tales como rifampicina, efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona, o carbamazepina, debe considerarse el uso de una dosis de CANCIDAS de 70 mg/m² al día (que no exceda una dosis diaria real de 70 mg).

Reconstitución de CANCIDAS

NO UTILIZAR DILUYENTES QUE CONTENGAN DEXTROSA (α -D-glucosa), ya que CANCIDAS no es estable en diluyentes que contienen dextrosa. NO MEZCLE NI INFUNDA CANCIDAS CONJUNTAMENTE CON NINGÚN OTRO MEDICAMENTO, ya que no existen datos disponibles sobre la compatibilidad de CANCIDAS con otras sustancias, aditivos o medicamentos. Inspeccione visualmente la solución para infusión para detección de partículas o cambio de color.

MODO DE EMPLEO EN ADULTOS

Paso 1 Reconstitución de los frascos convencionales

Para reconstituir el fármaco en polvo, lleve el frasco convencional refrigerado de CANCIDAS a temperatura ambiente y añada asepticamente ya sea 10,5 mL de Cloruro de Sodio al 0,9%, 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 frascos reconstituidos serán: 7,2 mg/mL (frasco de 70 mg) o 5,2 mg/mL (frasco de 50 mg).

El polvo compacto de color blanco a blanquecino se disolverá por completo. Mezcle suavemente hasta que se obtenga una solución trasparente. Las soluciones reconstituidas deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas o cambio de color. Esta solución reconstituida puede conservarse durante un máximo de 24 horas a una temperatura de o inferior a 25°C.

Paso 2 Adición de CANCIDAS reconstituido a la solución de infusión del paciente

Los diluyentes para las soluciones finales de infusión del paciente son: Solución Salina Estéril para inyección, o Solución de Ringer Lactato. La infusión estándar del paciente se prepara añadiendo asepticamente la cantidad apropiada del fármaco reconstituido (como se muestra en la tabla siguiente) a una bolsa o botella intravenosa de 250 mL. Cuando sea médicamente necesario se pueden usar, infusiones de volumen reducido de 100 mL, para las dosis diarias de 50 mg o 35 mg. No la utilice si la solución está turbia o precipitada. Esta solución para infusión debe utilizarse dentro de 24 horas si se almacena a una temperatura de o inferior a 25°C o dentro de 48 horas si se almacena a una temperatura entre 2 y 8 °C. CANCIDAS deben administrarse por infusión intravenosa lenta durante aproximadamente 1 hora.

PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES PARA INFUSIÓN DE PACIENTES EN ADULTOS

DOSIS*	Volumen de CANCIDAS reconstituido para la transferencia a la bolsa o botella intravenosa	Preparación típica (CANCIDAS reconstituido añadido a 250 mL) concentración final	Volumen de infusión 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 frascos 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 frasco de 70 mg)	5 mL	0,14 mg/mL	0,34 mg/mL
35 mg para insuficiencia hepática moderada	7 mL	0,14 mg/mL	0,34 mg/mL

(a partir de un frasco de 50 mg)			
----------------------------------	--	--	--

*10,5 mL deben utilizarse para la reconstitución de todos los frascos

** Si un frasco de 70 mg no está disponible, la dosis de 70 mg puede prepararse a partir de dos frascos de 50 mg

INSTRUCCIONES DE USO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Cálculo del área de superficie corporal (ASC) para la dosificación pediátrica

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

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

Preparación de la infusión 70 mg/m² para pacientes pediátricos (utilizando un frasco de 70 mg)

1. Determinar la dosis de carga real para ser utilizada en el paciente pediátrico utilizando el ASC del paciente (como se ha calculado anteriormente) y la siguiente ecuación:

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

La dosis de carga máxima en el Día 1 no debe superar los 70 mg independientemente de la dosis calculada para el paciente.

2. Dejar que el frasco refrigerado de CANCIDAS llegue a temperatura ambiente.
3. Añadir aseptícamente 10,5 mL de Solución Inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9%, Agua Estéril para Inyección, Agua Bacteriostática para Inyección con metilparabeno y propilparabeno, o Agua Bacteriostática para Inyección con 0,9% de alcohol bencílico. ^a Esta solución reconstituida puede conservarse durante un máximo de 24 horas a temperatura de o inferior a 25°C. ^b Esto le dará una concentración final de caspofungina en el frasco de 7,2 mg/mL.
4. Retirar del frasco el volumen de fármaco igual a la dosis de carga calculada (Paso 1). Transfiera aseptícamente este volumen (mL) de CANCIDAS reconstituido a una bolsa (o botella) IV que contiene 250 mL de Solución Inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9%; 0,45%, o 0,225%, o Solución Inyectable de Ringer Lactato. Alternativamente, el volumen (mL) de CANCIDAS reconstituido se puede añadir a un volumen reducido de Inyección de Cloruro de Sodio al 0,9%, 0,45%, o 0,225% o Solución Inyectable de Ringer Lactato, que no exceda una concentración final de 0,5 mg/mL. Esta solución para infusión debe utilizarse dentro de las 24 horas si se conserva a temperatura de o inferior a 25°C o dentro de 48 horas si se almacena a una temperatura entre 2 y 8 °C.
5. Si la dosis de carga calculada es < 50 mg, entonces, la dosis se puede preparar a partir del frasco de 50 mg [siga los Pasos del 2 al 4 de *la Preparación de la infusión de 50 mg/m² para pacientes prematuros o mayores (Utilizando un frasco de 50 mg)*]. La concentración final de caspofungina en el frasco de 50 mg después de la reconstitución es de 5,2 mg/mL.

Preparación de la infusión de 50 mg/m² para pacientes pediátricos (utilizando un frasco de 50 mg)

1. Determinar la dosis diaria de mantenimiento para ser utilizado en el paciente pediátrico utilizando el ASC del paciente (Calculado como se indicó anteriormente) y la siguiente ecuación:

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

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

2. Dejar que el frasco refrigerado de CANCIDAS llegue a temperatura ambiente.
3. Añadir asépticamente 10,5 mL de Inyección de Cloruro de Sodio al 0,9%, Agua Estéril para Inyección, Agua Bacteriostática para Inyección con metilparabeno y propilparabeno, o Agua Bacteriostática para Inyección con alcohol bencílico al 0,9%. ^a Esta solución reconstituida puede conservarse durante un máximo de 24 horas a una temperatura de o inferior a 25°C. ^b Esto le dará una concentración final de caspofungina en el frasco de 5,2 mg/mL.
4. Retirar del frasco el volumen de fármaco igual a la dosis de carga calculada (Paso 1). Asépticamente transferir este volumen (mL)^c de CANCIDAS reconstituido a una bolsa (o botella) IV que contiene 250 mL de Solución Inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9%, 0,45%, o 0,225%, o Solución Inyectable Lactato de Ringer. Alternativamente, el volumen (mL)^c de CANCIDAS reconstituido puede ser adicionado a un volumen reducido de Solución Inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9%, 0,45%, o 0,225% o Solución Inyectable Lactato de Ringer, que no exceda a una concentración final de 0,5 mg/mL. Esta solución para infusión debe utilizarse dentro de las 24 horas si se conserva a temperatura de o inferior a 25°C o dentro de 48 horas si se almacena a una temperatura entre 2 y 8 °C.
5. Si la dosis diaria de mantenimiento real es > 50 mg, entonces la dosis puede prepararse a partir del frasco de 70 mg [siga los pasos del 2 al 4 de *la Preparación de 70 mg/m² de infusión para pacientes prematuros o mayores (utilizando un frasco de 70 mg)*]. La concentración final de caspofungina en el frasco de 70 mg después de la reconstitución es 7,2 mg/mL.

Notas de preparación:

- a. La torta de color blanco a blancuzco se disolverá completamente. Mezcle suavemente hasta que obtenga una solución transparente.
- b. Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas o cambio de color durante la reconstitución y antes de la infusión. No utilice si la solución está turbia o ha precipitado.
- c. CANCIDAS está formulado para proporcionar la dosis completa etiquetada en el frasco (70 mg o 50 mg) cuando se extraen 10 mL del frasco.

IV. CONTRAINDICACIONES

CANCIDAS está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.

V. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Se ha reportado anafilaxia durante la administración de CANCIDAS. Si esto ocurre, CANCIDAS debe discontinuarse y administrar el tratamiento adecuado. Se han notificado reacciones adversas posiblemente mediadas por histamina, incluyendo erupción cutánea, hinchazón facial, angioedema, prurito, sensación de calor, o broncoespasmo y pueden requerir la interrupción y/o la administración de un tratamiento adecuado.

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) después de la comercialización de caspofungina. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas en la piel.

El uso concomitante de CANCIDAS con ciclosporina se ha evaluado en voluntarios sanos adultos y en pacientes adultos. Algunos sujetos adultos sanos que recibieron dos dosis de 3 mg/kg de ciclosporina con caspofungina mostraron aumentos transitorios de la alanina transaminasa (ALT) y la aspartato transaminasa (AST) de menos de o igual a 3 veces el límite

superior normal (LSN) que se resolvió con la interrupción del fármaco. También hubo un aumento de aproximadamente 35% en el área bajo la curva (ABC) de caspofungina cuando se administran conjuntamente CANCIDAS y ciclosporina; los niveles en sangre de ciclosporina permanecieron sin cambios. En un estudio retrospectivo de 40 pacientes tratados durante la comercialización con CANCIDAS y ciclosporina durante 1 a 290 días (mediana de 17,5 días), no se observaron reacciones adversas hepáticas graves. Como se esperaba en pacientes con trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas o trasplantes de órganos sólidos, ocurrieron comúnmente anomalías de enzimas hepáticas; sin embargo, ningún paciente presentó elevaciones de ALT que se consideraron relacionadas con el fármaco. Elevaciones de AST consideradas al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento con CANCIDAS y/o ciclosporina ocurrieron en 5 pacientes, pero todas eran de menos de 3,6 veces el LSN. Los retirados por anomalías de laboratorio en las enzimas hepáticas por cualquier causa ocurrieron en 4 pacientes. De estos, 2 fueron considerados posiblemente relacionados con el tratamiento con CANCIDAS y/o ciclosporina, así como otras posibles causas. En los estudios de aspergilosis invasora y de uso comparativo prospectivos, hubo 6 pacientes adultos tratados con CANCIDAS y ciclosporina durante 2 a 56 días; ninguno de estos pacientes presentó aumentos en las enzimas hepáticas. Estos datos sugieren que CANCIDAS se puede utilizar en pacientes que reciben ciclosporina cuando el beneficio potencial supera el riesgo potencial.

Anormalidades de laboratorio en las pruebas de función hepática se han observado en voluntarios sanos y en adultos y pacientes pediátricos tratados con CANCIDAS. En algunos pacientes adultos y pediátricos con condiciones subyacentes graves que recibían múltiples medicaciones concomitantes con CANCIDAS, se han notificado casos aislados de disfunción hepática clínica, e insuficiencia hepática significativa; una relación causal a CANCIDAS no se ha establecido. En los pacientes que desarrollan pruebas de función hepática anormales durante la terapia con CANCIDAS debe controlarse la evidencia de empeoramiento de la función hepática y evaluarse el riesgo/beneficio de continuar la terapia con CANCIDAS.

VI. EMBARAZO

No hay experiencia clínica con las mujeres embarazadas. En ratas, la caspofungina ha causado disminuciones en los pesos corporales fetales y un aumento en la incidencia de osificación incompleta del cráneo y el torso, en una dosis tóxica para la madre de 5 mg/kg/día. Además, en esta misma dosis tóxica para la madre, hubo un aumento en la incidencia de costilla cervical en las ratas. Se ha demostrado que la caspofungina que atraviesa la barrera placentaria en estudios con animales.

CANCIDAS no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

VII. LACTANCIA

No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana; por lo tanto, las mujeres que están recibiendo CANCIDAS no deben amamantar.

VIII. USO PEDIÁTRICO

La seguridad y eficacia de CANCIDAS en pacientes pediátricos de 3 meses a 17 años son apoyadas por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados en adultos, los datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos, y datos adicionales de estudios prospectivos en pacientes pediátricos de 3 meses a 17 años para las siguientes indicaciones (ver sección II. Indicaciones):

- Tratamiento empírico de presuntas infecciones fúngicas en pacientes neutropénicos febriles.
- Tratamiento de la candidiasis invasora, incluyendo candidemia en pacientes neutropénicos y no neutropénicos.
- Tratamiento de la candidiasis esofágica.

- Tratamiento de la aspergilosis invasora en pacientes que son refractarios o intolerantes a otras terapias.

La eficacia y seguridad de CANCIDAS no se han estudiado adecuadamente en ensayos clínicos prospectivos involucrando recién nacidos y lactantes menores de 3 meses.

CANCIDAS no se ha estudiado en pacientes pediátricos con endocarditis, osteomielitis, y meningitis por *Candida*. CANCIDAS tampoco se ha estudiado como terapia inicial para la aspergilosis invasora en pacientes pediátricos.

IX. USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

La concentración plasmática de caspofungina en hombres y mujeres mayores sanas (65 años o más) estuvo ligeramente aumentada (aproximadamente 28% en el ABC) en comparación con los varones jóvenes sanos. En los pacientes que fueron tratados empíricamente o que tenían candidiasis invasora, un modesto efecto similar de la edad fue visto en los pacientes mayores en relación con los pacientes más jóvenes. Ajustar la dosis no es necesario para pacientes de edad avanzada (65 años o más).

X. INTERACCIONES

Estudios *in vitro* demuestran que el acetato de caspofungina no es un inhibidor de ninguna enzima en el sistema citocromo P450 (CYP). En estudios clínicos, la caspofungina no indujo el metabolismo de CYP3A4 de otros fármacos. La caspofungina no es sustrato de la glicoproteína P y es un mal sustrato de las enzimas del citocromo P450.

En dos estudios clínicos de adultos, la ciclosporina (uno a dosis de 4 mg/kg o dos a dosis de 3 mg/kg) aumentó el ABC de caspofungina en aproximadamente un 35%. Estos aumentos del ABC son probablemente debidos a la reducción de la absorción de caspofungina por el hígado. CANCIDAS no aumentó los niveles plasmáticos de ciclosporina. Hubo aumentos transitorios de ALT y AST hepáticas cuando se administran conjuntamente CANCIDAS y ciclosporina. En un estudio retrospectivo de 40 pacientes tratados durante la comercialización con CANCIDAS y/o ciclosporina durante 1 a 290 días (mediana 17,5 días), no se observaron eventos adversos hepáticos graves (ver V. Precauciones y Advertencias).

Los estudios clínicos en adultos voluntarios sanos muestran que la farmacocinética de CANCIDAS no se altera por itraconazol, anfotericina B, micofenolato, nelfinavir, o tacrólimo. CANCIDAS no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de itraconazol, anfotericina B, rifampina, o el metabolito activo de micofenolato.

CANCIDAS redujo la concentración en sangre de 12 horas (C 12h) de tacrólimo (FK-506) en un 26% en voluntarios adultos sanos. Para los pacientes que reciben ambas terapias, se recomienda la monitorización estándar de las concentraciones de tacrólimo en sangre y los ajustes de dosis de tacrólimo apropiados.

Los resultados de dos estudios de interacción farmacológica clínica en voluntarios adultos sanos indican que la rifampicina tanto induce como inhibe la eliminación de caspofungina con la inducción neta en el estado estable. En un estudio, rifampicina y caspofungina se administraron conjuntamente durante 14 días con ambos tratamientos iniciados en el mismo día. En el segundo estudio, la rifampicina se administró sola durante 14 días para permitir que el efecto de inducción alcanzara el estado estable, y a continuación, se administraron conjuntamente rifampicina y caspofungina por un período adicional de 14 días. Cuando el efecto de inducción de rifampicina se encontraba en estado estable, hubo pocos cambios en el ABC de caspofungina o en la concentración al final de la infusión, pero las concentraciones mínimas de caspofungina se redujeron en aproximadamente un 30%. El efecto inhibitorio de la rifampicina se demostró cuando se iniciaron los tratamientos de rifampicina y caspofungina en el mismo día, y una elevación transitoria en las concentraciones plasmáticas de caspofungina se produjo en el Día 1 (aproximadamente un aumento del 60% en el ABC). Este efecto inhibitorio no se observó cuando se añadió la caspofungina a una terapia preexistente de rifampicina y no ocurrió elevación de las

concentraciones de caspofungina. Además, los resultados de detección de farmacocinética poblacional en adultos sugieren que la administración conjunta de otros inductores de la depuración de fármacos (efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona o carbamazepina) con CANCIDAS puede también resultar en reducciones clínicamente significativas en las concentraciones de caspofungina. Los datos disponibles sugieren que el mecanismo de depuración inducible del fármaco involucrado en la eliminación de caspofungina es probable que sea un proceso de captación de transporte, en lugar de metabolismo. Por lo tanto, cuando CANCIDAS es administrado conjuntamente a pacientes adultos con inductores de la depuración del fármaco, como efavirenz, nevirapina, rifampicina, dexametasona, fenitoína o carbamazepina, el uso de una dosis diaria de 70 mg de CANCIDAS debe ser considerado (ver sección III. Posología y Administración).

En los pacientes pediátricos, los resultados del análisis de regresión de los datos farmacocinéticos sugieren que la administración conjunta de dexametasona con CANCIDAS puede resultar en reducciones clínicamente significativas en las concentraciones mínimas de caspofungina. Este hallazgo puede indicar que los pacientes pediátricos tienen reducciones similares con inductores como se ven en los adultos. Cuando CANCIDAS es administrada a los pacientes pediátricos conjuntamente con inductores de la depuración del fármaco, tales como rifampicina, efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona, o carbamazepina, debería considerarse una dosis de CANCIDAS de 70 mg/m² al día (que no exceda una dosis diaria real de 70 mg).

XI. EFECTOS ADVERSOS

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (ver V. Precauciones y Advertencias).

Pacientes adultos

En estudios clínicos, 1865 individuos adultos recibieron dosis únicas o múltiples de CANCIDAS: 564 pacientes neutropénicos febriles, (estudio de tratamiento empírico), 382 pacientes con candidiasis invasora, 297 pacientes con candidiasis de esófago y/u orofaríngea, 228 pacientes con aspergilosis invasora, y 394 individuos en los estudios de Fase I. En la terapia empírica los pacientes del estudio habían recibido quimioterapia antineoplásica o se habían sometido a trasplante hematopoyético de células madre. En los estudios con pacientes con infecciones documentadas por *Candida*, la mayoría de los pacientes tenían condiciones médicas subyacentes graves (por ejemplo, malignidad hematológica u otra malignidad, cirugía mayor reciente, VIH) que requerían múltiples medicaciones concomitantes.

Los pacientes en el estudio no comparativo de *Aspergillus* a menudo tenían condiciones médicas predisponentes graves (por ejemplo, médula ósea o de células madre periféricas, malignidad hematológica, tumores sólidos o trasplantes de órgano) que requieren múltiples medicamentos concomitantes.

Las anomalías clínicas y de laboratorio relacionadas con el fármaco entre todos los adultos tratados con CANCIDAS (en total 1780) fueron típicamente leves y rara vez dieron lugar a discontinuación.

Común (> 1/100)	General	Fiebre, dolor de cabeza, escalofríos
	Gastrointestinal	Náuseas, diarrea, vómitos
	Hígado	Niveles elevados de enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina directa y total)
	Sangre	Anemia (disminución de la hemoglobina y el hematocrito)
	Vascular periférico	Flebitis/tromboflebitis, prurito en el sitio de la infusión

Hueso	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 invasora; 1 paciente con candidiasis esofágica; y 10 pacientes con aspergilosis invasora. El perfil de seguridad clínica global de CANCIDAS en pacientes pediátricos es comparable al de los pacientes adultos.

Las anomalías clínicas y de laboratorio relacionadas con el fármaco entre todos los pacientes pediátricos tratados con CANCIDAS (en total 171) fueron típicamente leves y rara vez dieron lugar a la discontinuación.

Común (> 1/100)	General	Fiebre, dolor de cabeza, escalofríos
	Hígado	Niveles elevados de enzimas hepáticas (AST, ALT)
	Cardíaco	Taquicardia
	Vascular periférico	Dolor en el sitio del catéter, rubor, hipotensión
	Piel	Erupción, prurito

Experiencia post-comercialización

Los siguientes eventos adversos post-comercialización se han reportado:

Hepatobiliar: casos raros de disfunción hepática

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

Cardiovascular: hinchazón y edema periférico

Anormalidades de laboratorio: hipercalcemia; aumento de gamma glutamil transferasa

Gastrointestinal: dolor abdominal

XIa. Resultados de pruebas de laboratorio

Pacientes adultos

Otras anomalías de laboratorio relacionadas con el fármaco que fueron notificadas en pacientes adultos fueron niveles bajos de albúmina, niveles bajos de potasio, y disminución de los glóbulos blancos de la sangre.

Pacientes pediátricos

Otras anomalías de laboratorio relacionadas con el fármaco, notificadas en pacientes pediátricos fueron, reducción de niveles de potasio, hipomagnesemia, aumento de la glucosa, aumento de fósforo, disminución de fósforo, y aumento de eosinófilos.

XII. SOBREDOSIS

En estudios clínicos, la dosis más alta fue de 210 mg, que se administró como una dosis única a 6 sujetos adultos sanos, y fue generalmente bien tolerada. Además, una dosis de 150 mg al día hasta 51 días se ha administrado a 100 pacientes adultos y fue generalmente bien tolerada. La caspofungina no es dializable.

IX. INFORMACIÓN LOCAL

Cancidas 50 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable I.V. E.F.32.153/16

Cancidas 70 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable I.V. E.F.32.152/16



RIF. J-30623432-2