

S-IP-MK0991-IV-072022

Cancidas®
CASPOFUNGINA
Polvo liofilizado para solución inyectable
50 mg

Información para Prescribir

I. CLASE TERAPÉUTICA

CANCIDAS® es un producto estéril, liofilizado, para infusión intravenosa que contiene un compuesto lipopéptido semisintético (equinocandina), sintetizado a partir de un producto de la fermentación de *Gluconoblastomyces* *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 para 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 que son resistentes o intolerantes a otras terapias

III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Recomendaciones Generales en Pacientes Adultos

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

Terapia Empírica

Una dosis de carga única de 70 mg debe ser administrada en el Día 1, seguida de 50 mg diarios a partir de entonces. 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 en los que se encuentre una infección fúngica deben ser tratados durante un mínimo de 14 días; el tratamiento debe continuar por al menos 7 días después de la resolución de la neutropenia y de 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 debe ser administrada el Día 1, seguida de 50 mg diarios a partir de entonces. La duración del tratamiento de la candidiasis invasiva debe ser dictaminada por la respuesta clínica y microbiológica del paciente. En general, la terapia antimicótica debe continuar por al menos 14 días después del último cultivo positivo. Los pacientes que sigan siendo neutropénicos persistentes podrían justificar un curso más prolongado de tratamiento pendiente de resolución de la neutropenia.

La seguridad y eficacia de dosis múltiples de hasta 150 mg al día (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 en esta dosis más alta; sin embargo, la eficacia de CANCIDAS en esta dosis más alta fue generalmente similar a la de los pacientes que recibieron 50 mg de la dosis diaria de CANCIDAS.

Candidiasis Esofágica y Orofaringea

Se deben administrar cincuenta (50) mg diariamente.

Aspergilosis Invasiva

Una dosis de carga única de 70 mg debe ser administrada en el Día 1, seguida de 50 mg diarios a partir de entonces. 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 clínicamente a la dosis diaria de 50 mg no se conoce. Los datos de seguridad sugieren que un aumento de la dosis a 70 mg diarios es bien tolerado. La eficacia de dosis superiores a 70 mg no ha sido adecuadamente estudiada en pacientes con aspergilosis invasiva.

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

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

Cuando CANCIDAS se co-administra en pacientes adultos con los inductores metabólicos de efavirenz, nevirapina, rifampicina, dexametasona, fenitoína o carbamazepina, se debe considerar el uso 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. Para pacientes adultos con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) se recomienda CANCIDAS 35 mg diarios basados en los datos farmacocinéticos. Sin embargo, cuando se recomienda una dosis de carga de 70 mg debe todavía 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 se debe administrar en pacientes pediátricos (3 meses a 17 años de edad) por infusión intravenosa lenta durante aproximadamente 1 hora. La dosis en pacientes pediátricos (3 meses a 17 años de edad) debe basarse en el área de superficie corporal del paciente (ver sección INSTRUCCIONES PARA USO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS, Fórmula de Mosteller¹). Para todas las indicaciones, una dosis única de carga de 70 mg/m² (no exceder una dosis efectiva de 70 mg) debe administrarse en el Día 1, seguido de 50 mg/m² diariamente a partir de entonces (no exceder una dosis efectiva de 70 mg diarios). La duración del tratamiento debe individualizarse a la indicación, como se describe para cada indicación en adultos (ver sección **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 a 70 mg/m² diarios (no exceder una dosis efectiva diaria de 70 mg). Aunque un incremento en la eficacia con 70 mg/m² diarios no ha sido demostrado, los datos limitados de seguridad sugieren que un incremento de dosis a 70 mg/m² diarios es bien tolerado.

Cuando CANCIDAS es co-administrado a pacientes pediátricos con inductores de depuración del medicamento, como la rifampicina, efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona, o carbamazepina, debe considerarse el uso de una dosis de 70 mg/m² de CANCIDAS diariamente (no exceder una dosis diaria efectiva de 70 mg).

¹ Mosteller RD: Cálculo Simplificado del Área de Superficie Corporal. N Engl J Med 1987 Oct 22;317(17): 1098 (carta)

Reconstitución de CANCIDAS

NO UTILICE NINGÚN DILUYENTE QUE CONTENGA DEXTROSA (α -D-GLUCOSA), ya que CANCIDAS no es estable en diluyentes 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 la solución de infusión en busca de partículas o decoloración.

INSTRUCCIONES PARA USO EN ADULTOS

Preparación de la infusión diaria de 50 mg para adultos (vial convencional)

1. Equilibre el vial convencional refrigerado de CANCIDAS a temperatura ambiente.
2. Agregue asépticamente 10,5 ml de un diluyente recomendado del "paso 1" ^a (consulte las notas de preparación a continuación) al vial. ^{b, c}
3. Transfiera asépticamente 10 ml de CANCIDAS reconstituido^d a una bolsa intravenosa (o frasco) que contenga 250 ml de un diluyente del "paso 2" ^{e, f} (consulte las notas de preparación a continuación). Si un volumen de infusión reducido es médicamente necesario, consulte a continuación: Métodos alternativos de preparación de infusiones para adultos, Preparación de dosis diarias de 50 mg a volumen reducido.

Métodos alternativos de preparación de infusiones para adultos

Preparación de una dosis de 70 mg a partir de dos viales de 50 mg

Reconstituya dos viales de 50 mg con 10,5 ml de diluyente cada uno (consulte Preparación de la infusión diaria de 50 mg para adultos). Transfiera asépticamente un total de 14 ml de CANCIDAS reconstituido de los dos viales a 250 ml de un diluyente del "paso 2".

Preparación de dosis diarias de 50 mg a un volumen reducido

Cuando sea médicamente necesario, las dosis diarias de 50 mg se pueden preparar añadiendo 10 ml de CANCIDAS reconstituido (a 5 mg/ml) a 100 ml de un diluyente del "paso 2" (consulte Preparación de la infusión diaria de 50 mg para adultos).

Preparación de una dosis diaria de 35 mg a partir de un vial de 50 mg para pacientes adultos con insuficiencia hepática moderada

Reconstituya un vial de 50 mg (consulte más arriba: Preparación de la infusión diaria de 50 mg para adultos). Transfiera asépticamente 7 ml de CANCIDAS reconstituido del vial a 250 ml de diluyente del "paso 2" o, si es médicamente necesario, a 100 ml de diluyente del "paso 2"

Notas de preparación:

- a. Los diluyentes del "paso 1" son: Inyección de cloruro de sodio al 0,9 %, agua estéril para inyección o agua bacteriostática para inyección con alcohol bencílico al 0,9 %. No mezcle con diluyentes que contengan dextrosa (α D glucosa). Esta solución reconstituida se puede almacenar hasta 24 horas a 25 °C (77 °F) o menos.
- b. La masa blanca a blanquecina se disolverá por completo. Mezcle suavemente hasta obtener una solución transparente.
- c. Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas o decoloración durante la reconstitución y antes de la infusión. No use si la solución está turbia o precipitada.
- d. CANCIDAS está formulado para proporcionar la dosis completa etiquetada en el vial (50 mg) cuando se extraen 10 ml del vial.
- e. Los diluyentes del "paso 2" son: solución salina estéril para inyección al 0,9, 0,45 y 0,225 %, o solución de Ringer lactato. No mezclar con diluyentes que contengan dextrosa (α D glucosa).

f. Esta solución para infusión debe utilizarse dentro de las 24 horas si se almacena a una temperatura igual o inferior a 25 °C (77 °F) o dentro de las 48 horas si se almacena refrigerada a una temperatura de entre 2 y 8 °C (36 y 46 °F).

PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES DE INFUSIÓN DE LOS PACIENTES ADULTOS

DOSIS*	Volumen de CANCIDAS reconstituido a ser transferido a una botella o bolsa intravenosa	Preparación típica (CANCIDAS reconstituido añadido a 250 mL) concentración final	Volumen reducido de infusión (CANCIDAS reconstituido añadido a 100 mL) concentración final
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 50 mg)	7 mL	0.14 mg/mL	0.34 mg/mL

* Para reconstituir todos los viales se debe utilizar 10.5 mL

INSTRUCCIONES PARA USO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Cálculo del Área de Superficie Corporal (ASC) para dosis pediátrica

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

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

Preparación de la infusión de 70 mg/m² para pacientes pediátricos >3 meses de edad (utilizando un vial de 50 mg)

- Determine la dosis de carga real que se utilizará en el paciente pediátrico utilizando el ASC del paciente (como se calculó anteriormente) y la siguiente ecuación:

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

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

- Equilibre el vial refrigerado de CANCIDAS a temperatura ambiente.
- Añada asépticamente 10,5 ml de agua para inyección ^a. Esta solución reconstituida puede conservarse hasta 24 horas a 25 °C o menos ^b. Esto dará una concentración final de caspofungina en el vial de 5,2 mg/ml.
- Retire del vial el volumen de medicamento igual a la dosis de carga calculada (Paso 1). Transfiera asépticamente este volumen (ml)^c de CANCIDAS reconstituido a una bolsa intravenosa (o frasco) que contenga 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)^c de CANCIDAS reconstituido se puede agregar a un volumen reducido de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 %, 0,45 % o 0,225 %, o solución inyectable de Ringer lactato, sin exceder una concentración final de 0,5 mg/ml. Esta solución para infusión debe usarse dentro de las 24 horas si se almacena a una temperatura igual o inferior a 25 °C o dentro de las 48 horas si se almacena refrigerada a una temperatura de entre 2 y 8 °C.

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

1. Determinar la dosis de mantenimiento diaria a ser usada en el paciente pediátrico usando el ASC del paciente (como se calculó anteriormente):

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

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

2. Equilibrar el vial refrigerado de CANCIDAS a temperatura ambiente.
3. Adicionar asépticamente 10.5 mL de Inyección de Cloruro de Sodio al 0.9%, Agua Estéril para Inyección, o Agua Bacteriostática para Inyección con 0.9% de alcohol bencílico^a. Esta solución reconstituida puede ser conservada hasta por 24 horas a 25°C (77°F)^b o menos. Esto dará una concentración final de caspofungina en el vial de 5.2 mg/mL.
4. Remover del vial el volumen de medicamento igual a la dosis de carga calculada (Paso 1). Transferir asépticamente este volumen (mL)^c de CANCIDAS reconstituido a una bolsa IV (o botella) conteniendo 250 mL de Inyección de Cloruro de Sodio al 0.9%, 0.45% o 0.225% o Inyección de Lactato de Ringer. Alternativamente, el volumen (mL)^c de CANCIDAS reconstituido puede ser adicionado a un volumen reducido de Inyección de Cloruro de Sodio 0.9%, 0.45% o 0.225% o Inyección de Lactato de Ringer, no exceder una concentración final de 0.5 mg/mL. Esta solución de infusión debe ser usada dentro de 24 horas si se ha conservado a 25°C (77°F) o menos o en 48 horas si se ha conservado en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C (36 a 46°F).

Notas de preparación:

- a. El liofilizado blanco o blanquecino se disolverá completamente. Mezclar suavemente hasta obtener una solución clara.
- b. Inspeccionar visualmente la solución reconstituida en busca de partículas o decoloración durante la reconstitución y previo a la infusión. No use si la solución está turbia o tiene precipitados.
- c. CANCIDAS está formulado para proporcionar la dosis completa de la etiqueta del vial (50 mg) cuando se retira 10 mL del vial.

IV. CONTRAINDICACIONES

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

V. PRECAUCIONES

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

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

El uso concomitante de CANCIDAS con ciclosporina ha sido evaluado en voluntarios sanos adultos 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 alanina transaminasas (ALT) y de 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 (AUC) de caspofungina cuando se coadministraron CANCIDAS y ciclosporina; los niveles sanguíneos de la 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 madre hematopoyéticas u órganos sólidos, las anomalías de las enzimas hepáticas ocurrieron comúnmente; sin embargo, ningún paciente presentó elevaciones en ALT que se consideren relacionadas al medicamento. Las 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. Las suspensiones debidas a las anomalías de laboratorio en las enzimas hepáticas por cualquier causa ocurrieron 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 durante 2 a 56 días; ninguno de estos pacientes experimentó aumento de 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 ha observado anomalías de laboratorio en pruebas de función hepática en voluntarios sanos y en pacientes adultos y pediátricos tratados con CANCIDAS. Se han reportado casos aislados de disfunción hepática clínicamente significativa, hepatitis e insuficiencia hepática en algunos pacientes adultos y pediátricos con graves condiciones subyacentes que recibían múltiples medicaciones concomitantes con CANCIDAS; no se ha establecido una relación causal con CANCIDAS. Los pacientes que desarrollan pruebas anormales de la función hepática durante la terapia con CANCIDAS deben ser monitorizados para detectar evidencia de deterioro de la función hepática y evaluados por el riesgo/beneficio de continuar la terapia de 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 del 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 EN PERÍODO DE LACTANCIA

No se sabe si este medicamento se excreta en la leche humana; por lo tanto, las mujeres que reciben CANCIDAS no deben dar de lactar.

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, datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos y datos adicionales de estudios prospectivos en pacientes pediátricos de 3 meses a 17 años de edad para las siguientes indicaciones (ver sección II INDICACIONES):

- Terapia empírica para 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 que son resistentes o intolerantes a otras terapias

La eficacia y seguridad de CANCIDAS no se ha estudiado adecuadamente en ensayos clínicos prospectivos involucrando a neonatos e infantes menores 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 estudiado como terapia inicial para aspergilosis invasiva en pacientes pediátricos.

IX. PERSONAS DE EDAD AVANZADA

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 AUC) comparada a 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 de edad o más).

X. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Los estudios *in vitro* muestran que el acetato de caspofungina no es un inhibidor de ninguna enzima del sistema citocromo P450 (CYP). En los estudios clínicos, la caspofungina no indujo el metabolismo del CYP3A4 de otros medicamentos. 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 con adultos, la ciclosporina (una dosis de 4 mg/kg o dos dosis de 3 mg/kg) aumentó el AUC de caspofungina en aproximadamente un 35%. Estos aumentos del AUC se deben probablemente a una disminución de la captación de caspofungina por el hígado. CANCIDAS no aumentó los niveles plasmáticos de ciclosporina. Cuando CANCIDAS y ciclosporina fueron co-administradas hubo aumentos transitorios en las 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), no se observaron eventos adversos hepáticos serios (ver sección V PRECAUCIONES).

Los estudios clínicos en adultos voluntarios sanos demuestran que la farmacocinética de CANCIDAS no es alterada por el itraconazol, anfotericina B, micofenolato, nelfinavir o tacrolimus. 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_{12h}) de tacrolimus (FK-506) en adultos voluntarios sanos. Para los pacientes que reciben ambos tratamientos, se recomienda el monitoreo estándar de las concentraciones sanguíneas del tacrolimus y el ajuste apropiado de las dosis.

Los resultados de dos estudios clínicos de 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 durante 14 días iniciándose ambas terapias 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 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 un ligero cambio en el AUC o la concentración al final de la infusión de caspofungina, pero las concentraciones mínimas de caspofungina se redujeron en aproximadamente un 30%. El efecto inhibitorio de rifampicina se demostró cuando se iniciaron los tratamientos de rifampicina y caspofungina en el mismo día y una elevación transitoria de la concentración plasmática de caspofungina ocurrió en el Día 1

(aproximadamente un aumento del 60% del AUC). 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 del análisis farmacocinético poblacional en adultos sugieren que la coadministración de otros inductores de la depuración medicamentosa (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 medicamentosa inducible involucrado en la disposición de caspofungina es probablemente un proceso de transporte por captación, en lugar de metabolismo. Por lo tanto, cuando CANCIDAS se coadministra a 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 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

En pacientes pediátricos, los resultados del análisis de regresión de los datos farmacocinéticos sugieren que la co-administración de dexametasona con CANCIDAS puede resultar en reducciones clínicamente significativas en las concentraciones mínimas de caspofungina. Este hallazgo puede indicar que los pacientes pediátricos tendrán reducciones similares con inductores como los observados en adultos. Cuando CANCIDAS es coadministrado a pacientes pediátricos con inductores de depuración de medicamentos como rifampicina, efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona o carbamazepina, debe considerarse una dosis de CANCIDAS de 70 mg/m² diarios (no exceder una dosis diaria de 70 mg).

XI. EFECTOS COLATERALES

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (ver sección V).

Pacientes Adultos

En los estudios clínicos, 1865 individuos adultos recibieron dosis únicas o 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 antineoplásica o se habían sometido a trasplante hematopoyético de células madre. En los estudios que involucraron pacientes con infecciones por *Candida* documentadas, la mayoría de los pacientes tenían trastornos médicos subyacentes serios (por ejemplo, cáncer hematológico u otras neoplasias, cirugía mayor reciente, VIH) que requerían múltiples medicamentos concomitantes. Los pacientes en el estudio no comparativo de *Aspergillus* tenían frecuentemente condiciones médicas predisponentes serias (por ejemplo, trasplante de médula ósea 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 entre todos los adultos tratados con CANCIDAS (total 1780) fueron típicamente leves y raramente condujeron a la suspensión del medicamento.

Común
(>1/100)

General	Fiebre, cefalea, escalofríos
GI	Náusea, diarrea, vómitos
Hígado	Elevación de los niveles de enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina directa y total)
Sangre	Anemia (disminución de la hemoglobina y del hematocrito)
Vascular periférico	Flebitis/tromboflebitis, prurito en el lugar de 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. En general el perfil de seguridad de CANCIDAS en pacientes pediátricos es comparable con el de los pacientes adultos.

Las alteraciones clínicas y de laboratorio relacionadas con el medicamento reportadas entre todos los pacientes pediátricos tratados con CANCIDAS (total 171) fueron típicamente moderadas y raramente indujeron a discontinuación.

Común
(>1/100)

General	Fiebre, cefalea, escalofríos
Hígado	Elevación de niveles de las enzimas hepáticas (AST, ALT)
Cardiaca	Taquicardia
Vascular periférico	Dolor en el sitio del catéter, sofocos, hipotensión
Piel	Erupción cutánea, prurito

Experiencias post-comercialización:

Se han reportado los siguientes eventos adversos post- comercialización:

Hepatobiliar: casos raros de disfunción hepática

Trastornos de la piel del tejido subcutáneo: necrosis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson

Cardiovascular: hinchazón y edema periférico

Anormalidades de laboratorio: hipercalcemia; incremento de gamma-glutamilttransferasa

XIa. Hallazgos de las Pruebas de Laboratorio

Pacientes Adultos

Otras anomalías de laboratorio relacionadas con el medicamento, reportadas en pacientes adultos fueron: disminución de la albúmina, disminución del potasio y disminución de los leucocitos.

Pacientes Pediátricos

Otras anomalías de laboratorio relacionadas con el medicamento, reportadas en pacientes pediátricos fueron: reducción del potasio, hipomagnesemia, aumento de la glucosa, reducción del fósforo, incremento del fósforo e incremento de eosinófilos.

XII. SOBREDOSIS

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, fue generalmente bien tolerada. Además, se administró una dosis de 150 mg diarios hasta 51 días a 100 pacientes adultos y fue generalmente bien tolerada. La caspofungina no es dializable.

XIII. DISPONIBILIDAD

Cancidas 50 mg: Caja con 1 vial con 50 mg de caspofungina.

® Marca Registrada