

CANCIDAS®
(acetato de caspofungina)
**Polvo liofilizado para solución inyectable
para infusión intravenosa**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CANCIDAS 50 mg Polvo liofilizado para solución inyectable para infusión intravenosa
CANCIDAS 70 mg Polvo liofilizado para solución inyectable para infusión intravenosa

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

CANCIDAS 50 mg Polvo liofilizado para solución inyectable para infusión intravenosa
Cada vial contiene 50 mg de caspofungina (como acetato).

CANCIDAS 70 mg Polvo liofilizado para solución inyectable para infusión intravenosa
cada vial contiene 70 mg de caspofungina (como acetato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado para solución inyectable.
Antes de la reconstitución, el polvo es un polvo compacto de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la candidiasis invasora en pacientes adultos o pediátricos.
- Tratamiento de la aspergilosis invasora en pacientes adultos o pediátricos que son refractarios o intolerantes a la amfotericina B, formulaciones de lípidos de amfotericina B y/o itraconazol.
La resistencia se define como la progresión de la enfermedad o la falta de mejoría después de un mínimo de 7 días de anteriores dosis terapéuticas de terapia antifúngica efectiva.
- Tratamiento empírico de infecciones fúngicas presuntas (tales como *Candida* o *Aspergillus*) en pacientes adultos o pediátricos neutropénicos y con fiebre.

4.2 Posología y forma de administración

La administración de caspofungina debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de infecciones fúngicas invasoras.

(acetato de caspofungina)

Polvo Liofilizado para solución inyectable para infusión intravenosa

Posología

Pacientes adultos

Se debe administrar una sola dosis de carga de 70 mg en el día 1, seguida de 50 mg diarios posteriormente. En pacientes que pesen más de 80 Kg, después de la dosis de carga inicial de 70 mg, se recomienda caspofungina 70 mg a diario (ver sección 5.2). No es necesario ningún ajuste de dosis en función del sexo o de la raza (ver sección 5.2).

Pacientes pediátricos (de 12 meses a 17 años)

En los pacientes pediátricos (de 12 meses a 17 años), la dosificación se deberá basar en la superficie corporal del paciente (ver INSTRUCCIONES DE USO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS, Fórmula de Mosteller¹). En todas las indicaciones, se debe administrar una dosis de carga única de 70 mg/m² (sin superar una dosis real de 70 mg) el día 1, seguida de 50 mg/m² al día a partir de ese momento (sin superar una dosis real de 70 mg al día). Si la dosis de 50 mg/m² al día se tolera bien pero no ofrece una respuesta clínica suficiente, la dosis diaria se puede aumentar hasta 70 mg/m² (sin superar una dosis real diaria de 70 mg).

La seguridad y la eficacia de caspofungina no han sido estudiadas suficientemente en ensayos clínicos que incluyan a recién nacidos y lactantes menores de 12 meses. Se aconseja precaución al tratar este grupo de edad. Los pocos datos que existen sugieren que puede considerarse el uso de caspofungina a una dosis de 25 mg/m² al día en recién nacidos y lactantes (menores de 3 meses) y caspofungina a una dosis de 50 mg/m² al día en niños de corta edad (de 3 a 11 meses) (ver sección 5.2).

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento empírico debe basarse en la respuesta clínica del paciente. El tratamiento se mantendrá hasta 72 horas después de la resolución de la neutropenia (CAN \geq 500). Si los pacientes presentan una infección fúngica deberán recibir tratamiento durante 14 días como mínimo y el tratamiento deberá continuar por lo menos durante 7 días después de la resolución de la neutropenia y los síntomas clínicos.

La duración del tratamiento de la candidiasis invasora debe basarse en la respuesta clínica y microbiológica del paciente. Después de que los signos y los síntomas de candidiasis invasora hayan mejorado y de que los cultivos sean negativos, puede considerarse un cambio a un tratamiento antifúngico oral. En general, el tratamiento antifúngico debe continuar durante al menos 14 días después del último cultivo positivo.

La duración del tratamiento de la aspergilosis invasora se debe establecer caso por caso y debe basarse en la gravedad de la enfermedad subyacente, en la recuperación de la inmunosupresión y en la respuesta clínica del paciente. En general, el tratamiento debe continuar durante al menos 7 días después de la desaparición de los síntomas.

¹ Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med* 1987 Oct 22;317(17):1098 (carta)

(acetato de caspofungina)

Polvo Liofilizado para solución inyectable para infusión intravenosa

Se dispone de pocos datos de seguridad sobre tratamientos con una duración superior a 4 semanas. Sin embargo, los datos disponibles sugieren que caspofungina se sigue tolerando bien con ciclos más largos de tratamiento (hasta 162 días en pacientes adultos y hasta 87 días en pacientes pediátricos).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada (con 65 años o más), el área bajo la curva (ABC) aumenta en un 30 % aproximadamente. Sin embargo, no se requiere un ajuste sistémico de la dosis. Hay pocos datos del tratamiento de pacientes de 65 años o mayores (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis por insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

En pacientes adultos con insuficiencia hepática leve (5 a 6 puntos en la escala de Child-Pugh), no es necesario ajustar la dosis. En pacientes adultos con insuficiencia hepática moderada (7 a 9 puntos en la escala de Child-Pugh), se recomienda una dosis diaria de 35 mg de caspofungina basándose en los datos farmacocinéticos. Se debe administrar una dosis de carga inicial de 70 mg en el día 1. No existe experiencia clínica en pacientes adultos con insuficiencia hepática grave (más de 9 puntos en la escala de Child-Pugh) ni en pacientes pediátricos con cualquier grado de insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

Coadministración con inductores de enzimas metabólicas

Los pocos datos sugieren que cuando se coadministra caspofungina en pacientes adultos con ciertos inductores de enzimas metabólicas, se debe considerar la posibilidad de aumentar la dosis diaria de caspofungina hasta 70 mg, después de la dosis de carga de 70 mg (ver sección 4.5). Cuando se coadministra caspofungina a pacientes pediátricos (de 12 meses a 17 años) con los mismos inductores de enzimas metabólicas (ver sección 4.5), se debe considerar la posibilidad de una dosis de caspofungina de 70 mg/m² al día (sin superar una dosis real de 70 mg al día).

Forma de administración

Después de la reconstitución y la dilución, la solución se debe administrar mediante infusión intravenosa lenta a lo largo de aproximadamente 1 hora. Para las instrucciones de reconstitución, ver sección 6.6.

Se dispone de viales tanto de 70 mg como de 50 mg.

Caspofungina se debe administrar como infusión diaria única.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se ha notificado 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 del tratamiento apropiado.

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 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 de la normalidad (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 observaron reacciones adversas hepáticas graves. Estos datos sugieren que caspofungina puede utilizarse en pacientes que estén recibiendo ciclosporina cuando el posible beneficio supera el posible riesgo. Si la 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 ABC 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 secciones 4.2 y 5.2).

Se han observado anomalías de laboratorio en las pruebas de función hepática de voluntarios sanos y pacientes pediátricos y adultos 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.

(acetato de caspofungina)

Polvo Liofilizado para solución inyectable para infusión intravenosa

Se han notificado 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 reacción alérgica de la piel (ver sección 4.8).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”

4.5 Interacción 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 de las enzimas del citocromo P450. Sin embargo, en estudios farmacológicos y clínicos se ha demostrado que caspofungina interacciona con otras especialidades farmacéuticas (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 ABC de caspofungina en aproximadamente un 35 %. Estos aumentos del ABC probablemente sean debidos a la disminución de la captación de caspofungina por el hígado. Caspofungina 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 de la normalidad (LSN) cuando se administraron concomitantemente caspofungina y ciclosporina, que se resolvieron con la discontinuación de las especialidades farmacéuticas. 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 observaron reacciones adversas hepáticas graves (ver sección 4.4). Si las dos especialidades farmacéuticas se administran concomitantemente debería considerarse una estrecha monitorización de las enzimas hepáticas.

Caspofungina redujo la concentración mínima de tacrólimo en un 26 % en voluntarios adultos sanos. Es obligatoria la monitorización estándar de las concentraciones sanguíneas de tacrólimo y los ajustes adecuados de la dosis de tacrólimo en los 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, amfotericina B, micofenolato, nelfinavir o tacrólimo. Caspofungina no tuvo influencia sobre la farmacocinética de amfotericina B, itraconazol, rifampicina o micofenolato 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 el ABC y un aumento del 170 % en la concentración mínima de caspofungina en el primer día de la coadministración cuando ambas especialidades farmacéuticas 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 el ABC pero los niveles mínimos fueron un 30 % menor 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 farmacéuticas 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 carbamacepina puede producir una reducción en el área bajo la curva (ABC) 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 carga de 70 mg (ver sección 4.2).

Todos los estudios de interacción de medicamentos en adultos descritos anteriormente fueron realizados a dosis diarias de 50 o 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 los adultos. Cuando se coadministra caspofungina a pacientes pediátricos (de 12 meses a 17 años) con inductores del aclaramiento 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).

4.6 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 sección 5.3). 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

(acetato de caspofungina)

Polvo Liofilizado para solución inyectable para infusión intravenosa

No se han observado efectos de caspofungina sobre la fertilidad en los estudios realizados en ratas macho y hembra (ver sección 5.3). No existen datos clínicos sobre caspofungina para valorar su impacto sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia y reacciones adversas posiblemente mediadas por histamina) (ver sección 4.4).

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

Pacientes adultos

En estudios clínicos, 1,865 individuos adultos recibieron dosis únicas o múltiples de caspofungina: 564 pacientes neutropénicos con fiebre (estudio de tratamiento empírico), 382 pacientes con candidiasis invasora, 228 pacientes con aspergilosis invasora, 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 (incluyendo 39 trasplantes alógenos). En los estudios participaron pacientes con infecciones por *Candida* documentadas, la mayoría de los pacientes con infecciones invasoras por *Candida* tenía enfermedades subyacentes graves (p. ej., 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 (p. 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 comunicada 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 comunicadas en todos los pacientes tratados con caspofungina (total 1,780) fueron típicamente leves y rara vez dieron lugar al abandono del medicamento.

Tabla de reacciones adversas

(acetato de caspofungina)

Polvo Liofilizado para solución inyectable para infusión intravenosa

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

<i>Sistema de clasificación de órganos</i>	<i>Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)</i>	<i>Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)</i>	<i>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</i>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<i>hemoglobina disminuida, hematocrito disminuido, recuento disminuido de leucocitos</i>	<i>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</i>	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	<i>hipocaliemia</i>	<i>sobrecarga de líquido, hipomagnesemia, anorexia, desequilibrio electrolítico, hiperglucemia, hipocalcemia, acidosis metabólica</i>	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		<i>ansiedad, desorientación, insomnio</i>	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	<i>cefalea</i>	<i>mareo, disgeusia, parestesia, somnolencia, temblor, hipoestesia</i>	
<i>Trastornos oculares</i>		<i>ictericia ocular, visión borrosa, edema palpebral, lagrimeo aumentado</i>	
<i>Trastornos cardiacos</i>		<i>palpitaciones, taquicardia, arritmia, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca congestiva</i>	
<i>Trastornos vasculares</i>	<i>flebitis</i>	<i>tromboflebitis, rubefacción, acaloramiento, hipertensión, hipotensión</i>	

CANCIDAS

PC-EMEA/H/C/000379/IB/0072-082020

(acetato de caspofungina)

Polvo Liofilizado para solución inyectable para infusión intravenosa

<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	<i>disnea</i>	<i>congestión nasal, dolor faringolaríngeo, taquipnea, broncoespasmo, tos, disnea paroxística nocturna, hipoxia, estertores, sibilancia</i>	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	<i>náuseas, diarrea, vómitos</i>	<i>dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, boca seca, dispepsia, molestias en el estómago, distensión abdominal, ascitis, estreñimiento, disfagia, flatulencia</i>	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	<i>elevación de los valores hepáticos (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina en sangre, bilirrubina conjugada, bilirrubina en sangre)</i>	<i>colestasis, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia, ictericia, función hepática anormal, hepatotoxicidad, trastorno hepático, glutamiltransferasa gamma elevada</i>	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	<i>erupción, prurito, eritema, hiperhidrosis</i>	<i>eritema multiforme, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica, urticaria, dermatitis alérgica, prurito generalizado, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción morbiliforme, lesión de la piel</i>	<i>Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson (ver sección 4.4)</i>
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	<i>artralgia</i>	<i>dolor de espalda, dolor en una extremidad, dolor óseo, pérdida de fuerza muscular, mialgia</i>	

Polvo Liofilizado para solución inyectable para infusión intravenosa

<i>Trastornos renales y urinarios</i>		<i>fallo renal, insuficiencia renal aguda</i>	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	<i>pirexia, escalofrío, prurito en el lugar de infusión</i>	<i>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</i>	
<i>Exploraciones complementarias</i>	<i>potasio disminuido en sangre, albúmina disminuida en sangre</i>	<i>creatinina elevada en sangre, hematíes en orina positivos, proteínas totales disminuidas, presencia de proteína en orina, tiempo prolongado de protrombina, tiempo</i>	

		<p><i>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.</i></p>	
--	--	--	--

Caspofungina también se ha evaluado a dosis de 150 mg al día (hasta durante 51 días) en 100 pacientes adultos. El estudio comparó caspofungina a una dosis de 50 mg al día (después de una dosis de carga de 70 mg el día 1) frente a 150 mg al día en el tratamiento de la candidiasis invasora (ver sección 5.1). 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 reportada 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 fármaco que se notificaron en pacientes pediátricos tratados con caspofungina fueron pirexia (11.7 %), exantema (4.7 %) y cefalea (2.9 %).

Tabla de reacciones adversas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas:

<i>Sistema de clasificación de órganos</i>	<i>Muy frecuentes (≥ 1/10)</i>	<i>Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)</i>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		<i>recuento elevado de eosinófilos</i>
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		<i>cefalea</i>
<i>Trastornos cardiacos</i>		<i>taquicardia</i>
<i>Trastornos vasculares</i>		<i>rubefacción, hipotensión</i>
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		<i>niveles elevados de enzimas hepáticas (AST, ALT)</i>
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		<i>erupción, prurito</i>
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	<i>fiebre</i>	<i>escalofrío, dolor en el lugar de entrada de un catéter</i>
<i>Exploraciones complementarias</i>		<i>potasio disminuido, hipomagnesemia, glucosa elevada, fósforo disminuido y fósforo aumentado</i>

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

4.9 Sobredosis

(acetato de caspofungina)

Polvo Liofilizado para solución inyectable para infusión intravenosa

Se ha comunicado 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antimicóticos vía sistémica, código ATC: J02AX04

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 tiene actividad *in vitro* frente a especies de *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, amfotericina 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.

(acetato de caspofungina)

Polvo Liofilizado para solución inyectable para infusión intravenosa

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 técnicas 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.

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.

Eficacia clínica y seguridad Clínica

Candidiasis invasora en pacientes adultos: En un estudio inicial se incluyeron doscientos treinta y nueve pacientes para comparar caspofungina y amfotericina B en el tratamiento de la candidiasis invasora. Veinticuatro pacientes tenían neutropenia. Los diagnósticos más frecuentes fueron infecciones del torrente circulatorio (candidemia) (77 %, n=186) y peritonitis por *Candida* (8 %, n=19); los pacientes con endocarditis, osteomielitis o meningitis por *Candida* fueron excluidos de este estudio. Se administró caspofungina 50 mg una vez al día después de una dosis de carga de 70 mg, mientras que se administró amfotericina B a 0.6 a 0.7 mg/Kg/día a pacientes sin neutropenia o 0.7 a 1.0 mg/Kg/día a pacientes con neutropenia. La duración media del tratamiento intravenoso fue de 11.9 días, con un intervalo de 1 a 28 días. Una respuesta favorable requirió la resolución de los síntomas y el aclaramiento microbiológico de la infección por *Candida*. Se incluyeron doscientos veinticuatro pacientes en el análisis primario de eficacia (análisis MITT) de la respuesta al final del tratamiento de estudio IV; los índices de respuesta favorable para el tratamiento de la candidiasis invasora fueron comparables para caspofungina (73 % [80/109]) y para amfotericina B (62 % [71/115] [diferencia de % de 12.7 (IC del 95.6 % - 0.7, 26.0)]). Entre los pacientes con candidemia, los índices de respuesta favorable al final del tratamiento de estudio IV fueron comparables para caspofungina (72 % [66/92]) y amfotericina B (63 % [59/94]) en el análisis primario de eficacia (análisis MITT) [diferencia de % de 10.0 (IC del 95.0 % -4.5, 24.5)]. Los datos en pacientes con sitios de infección distintos de la sangre fueron más limitados. Los índices de respuesta favorable en pacientes neutropénicos fueron de 7/14 (50 %) en el grupo de caspofungina y de 4/10 (40 %) en el grupo de amfotericina B. Estos limitados datos son confirmados por los resultados del estudio de tratamiento empírico.

En un segundo estudio, pacientes con candidiasis invasora recibieron dosis diarias de caspofungina 50 mg/día (después de una dosis de carga de 70 mg el día 1) o caspofungina 150 mg/día. En este estudio, la dosis de caspofungina se administró durante 2 horas (en lugar de la administración habitual de 1 hora). Puesto que este ensayo se centró principalmente en la seguridad, el estudio excluyó a pacientes con sospecha de endocarditis, meningitis u osteomielitis causada por *Candida*. Dado que se trataba de un

estudio de tratamiento primario, también se excluyó a los pacientes que habían sido refractarios a otros antifúngicos previos. Asimismo, se limitó el número de pacientes neutropénicos incluidos en el estudio (8.0 %). En este estudio la eficacia era un criterio de valoración secundario. En el análisis de eficacia se incluyó a los pacientes que cumplían los criterios de entrada y que habían recibido una o más dosis del tratamiento del estudio, caspofungina. Las tasas de respuesta global favorables al final del tratamiento con caspofungina fueron similares en los 2 grupos de tratamiento: 72 % (73/102) y 78 % (74/95) para los grupos de caspofungina 50 mg y 150 mg, respectivamente (diferencia 6.3 % [IC del 95 % -5.9, 18.4]).

Aspergilosis invasora en pacientes adultos: En un estudio abierto no comparativo, se incluyeron sesenta y nueve pacientes adultos (18 - 80 años) con aspergilosis invasora para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de caspofungina. Los pacientes tenían que ser o refractarios (progresión de la enfermedad o falta de mejoría con otras terapias antifúngicas administradas durante al menos 7 días) (84 % de los pacientes incluidos) o intolerantes a otras terapias antifúngicas estándar (16 % de los pacientes incluidos). La mayoría de los pacientes tenía enfermedades subyacentes (neoplasia hematológica [N = 24], trasplante alógeno de médula ósea o trasplante de células madre [N = 18], trasplante de órganos [N = 8], tumor sólido [N = 3] u otras enfermedades [N = 10]). Rigurosas definiciones, diseñadas después de los Criterios del Grupo de Estudio de Micosis, se utilizaron para el diagnóstico de la aspergilosis invasora y para la respuesta a la terapia (una respuesta favorable requirió una mejoría clínicamente significativa en radiografías, así como en los signos y síntomas). La duración media de la terapia fue de 33.7 días, con un intervalo de 1 a 162 días. Un panel de expertos independientes determinó que el 41 % (26/63) de los pacientes que recibieron por lo menos una dosis de caspofungina tuvieron una respuesta favorable. Para aquellos pacientes que recibieron más de 7 días de terapia con caspofungina, el 50 % (26/52) tuvieron una respuesta favorable. Los índices de respuesta favorable para los pacientes que eran refractarios o intolerantes a tratamientos previos fueron del 36 % (19/53) y del 70 % (7/10), respectivamente. Aunque las dosis de terapias antifúngicas anteriores en 5 pacientes incluidos como refractarios fueron menores que las administradas con frecuencia para la aspergilosis invasora, el índice de respuesta favorable durante el tratamiento con caspofungina fue similar en estos pacientes al observado en los restantes pacientes refractarios (2/5 frente a 17/48, respectivamente). Los índices de respuesta de los pacientes con enfermedad pulmonar y enfermedad extrapulmonar fueron del 47 % (21/45) y del 28 % (5/18), respectivamente. De los pacientes con enfermedad extrapulmonar, 2 de 8 pacientes que también tenían afectación del SNC confirmada, probable o posible tuvieron una respuesta favorable.

Tratamiento empírico de pacientes adultos neutropénicos y con fiebre: Se incluyó en un estudio clínico a un total de 1,111 pacientes con fiebre persistente y neutropenia, que recibieron tratamiento con 50 mg de caspofungina una vez al día tras una dosis de carga de 70 mg o con 3.0 mg/Kg/día de amfotericina B liposomal. Los pacientes elegibles habían recibido quimioterapia antineoplásica o se habían sometido a trasplante de células madre hematopoyéticas, y presentaban neutropenia (< 500 células/mm³ durante 96 horas) y fiebre (> 38.0°C) que no respondían a ≥96 horas de tratamiento parenteral antibiótico. Los pacientes debían recibir tratamiento hasta 72 horas después de la resolución de la

neutropenia, con una duración máxima de 28 días. No obstante, si se encontraba que los pacientes tenían una infección fúngica documentada, la duración del tratamiento podía ser superior. Si el medicamento era bien tolerado pero la fiebre persistía y la situación clínica del paciente empeoraba tras 5 días de tratamiento, se podía aumentar la dosis del medicamento del estudio a 70 mg/día de caspofungina (13.3 % de los pacientes tratados) o a 5,0 mg/Kg/día de amfotericina B liposomal (14.3 % de los pacientes tratados). Se incluyó a 1,095 pacientes en el análisis primario de la eficacia por intención de tratar modificada (MITT) de la respuesta favorable global; caspofungina (33.9 %) fue tan eficaz como amfotericina B liposomal (33.7 %) [0.2 % de diferencia (IC del 95.2 % -5.6, 6.0)]. Para que la respuesta global se considerara favorable tenían que cumplirse los siguientes 5 criterios: (1) tratamiento con éxito de cualquier infección micótica basal (caspofungina 51.9 % [14/27], amfotericina B liposomal 25.9 % [7/27]), (2) ausencia de infecciones micóticas intercurrentes durante la administración del medicamento del estudio o en los 7 días siguientes a la finalización del tratamiento (caspofungina 94.8 % [527/556], amfotericina B liposomal 95.5 % [515/539]), (3) supervivencia durante 7 días tras la finalización del tratamiento del estudio (caspofungina 92.6 % [515/556], amfotericina B liposomal 89.2 % [481/539]), (4) ausencia de interrupción del fármaco del estudio a causa de toxicidad relacionada con el fármaco o de falta de eficacia (caspofungina 89.7 % [499/556], amfotericina B liposomal 85.5 % [461/539]) y (5) resolución de la fiebre durante el período de neutropenia (caspofungina 41.2 % [229/556], amfotericina B liposomal 41.4 % [223/539]). Los índices de respuesta a caspofungina y a amfotericina B liposomal de las infecciones basales causadas por especies de *Aspergillus* fueron del 41.7 % (5/12) y el 8.3 % (1/12), respectivamente, y las de las causadas por especies de *Candida*, del 66.7 % (8/12) y el 41.7 % (5/12), respectivamente. Los pacientes en el grupo de caspofungina experimentaron infecciones intercurrentes debido a las siguientes levaduras y hongos infrecuentes: especies de *Trichosporon* (1), especies de *Fusarium* (1), especies de *Mucor* (1), y especies de *Rhizopus* (1).

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de caspofungina fueron evaluadas en pacientes pediátricos de 3 meses a 17 años en dos ensayos clínicos prospectivos y multicéntricos. El diseño del estudio, los criterios de diagnóstico y los criterios para la evaluación de eficacia fueron similares a los de los estudios correspondientes en pacientes adultos (ver sección 5.1).

El primer estudio, en el que participaron 82 pacientes de entre 2 y 17 años, fue un estudio aleatorizado y doble ciego en el que se comparó caspofungina (50 mg/m² IV una vez al día después de una dosis de carga de 70 mg/m² en el día 1 [sin superar los 70 mg al día]) con amfotericina B liposomal (3 mg/kg IV al día) según un esquema de tratamiento 2:1 (56 con caspofungina, 26 con amfotericina B liposomal) como tratamiento empírico en pacientes pediátricos con fiebre persistente y neutropenia.

Las tasas de éxito globales en los resultados del análisis MITT (por intención de tratar modificada), ajustados según los estratos de riesgo, fueron los siguientes: 46.6 % (26/56) para caspofungina y 32.2 % (8/25) para amfotericina B liposomal.

El segundo estudio fue un estudio prospectivo, abierto y no comparativo en el que se hacía una estimación de la seguridad y eficacia de caspofungina en pacientes pediátricos

(de 6 meses a 17 años) con candidiasis invasora, candidiasis esofágica y aspergilosis invasora (como tratamiento de rescate). Se incorporaron cuarenta y nueve pacientes que recibieron caspofungina a una dosis de 50 mg/m² IV una vez al día después de una dosis de carga de 70 mg/m² en el día 1 (sin superar los 70 mg al día), de los cuales 48 fueron incluidos en el análisis MITT. De estos, 37 tenían candidiasis invasora, 10 tenían aspergilosis invasora y 1 paciente tenía candidiasis esofágica. La tasa de respuesta favorable, según la indicación, al final del tratamiento con caspofungina fue la siguiente según el análisis MITT: 81 % (30/37) en candidiasis invasora, 50 % (5/10) en aspergilosis invasora, y 100 % (1/1) en candidiasis esofágica.

En un ensayo doble ciego, aleatorizado (2:1) controlado con tratamiento activo frente a anfotericina B deoxicolato (1mg/Kg/d) se evaluó la seguridad, tolerancia y eficacia de caspofungina (2mg/Kg/d por vía intravenosa, en infusión durante 2 horas) en neonatos y lactantes menores de 3 meses con candidiasis invasora (cultivo confirmado). Debido al bajo reclutamiento, el ensayo se finalizó de forma anticipada y solamente se aleatorizaron 51 pacientes. La proporción de pacientes con supervivencia libre de infección fúngica a las 2 semanas de terminar el tratamiento en el grupo tratado con caspofungina (71,0%), fue similar a la que presentó el grupo tratado con anfotericina B deoxicolato (68,8%). De acuerdo con este ensayo, no se han podido establecer recomendaciones de posología en neonatos y lactantes.

5.2 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 a 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 farmacéuticas mediante

(acetato de caspofungina)

Polvo Liofilizado para solución inyectable para infusión intravenosa

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 aclaramiento de 10-12 mL/min. Las concentraciones plasmáticas de caspofungina descienden de forma polifásica después de perfusiones 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 aclaramiento 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 sección 4.2).

Insuficiencia hepática: En pacientes adultos con insuficiencia hepática leve y moderada, el ABC 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 sección 4.2).

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 (aclaramiento

de creatinina de 50 a 80 mL/min) y en sujetos control. Las insuficiencias renales moderadas (aclaramiento de creatinina de 31 a 49 mL/min), avanzado (aclaramiento de creatinina de 5 a 30 mL/min) y terminal (aclaramiento 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 $ABC_{(0-24hr)}$ 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 $ABC_{(0-24hr)}$ 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 $ABC_{(0-24hr)}$ 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.

(acetato de caspofungina)

Polvo Liofilizado para solución inyectable para infusión intravenosa

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 recibiendo una dosis de 50 mg/m² al día mostraron un ABC_(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 ABC_(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 ABC_(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.

5.3 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa

Manitol

Ácido acético glacial

Hidróxido sódico (para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

No mezclar con diluyentes que contengan glucosa ya que CANCIDAS no es estable en diluyentes que contengan glucosa. En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años

Concentrado reconstituido: debe utilizarse inmediatamente. Los datos de estabilidad han demostrado que el concentrado para solución para infusión intravenosa puede conservarse hasta 24 horas cuando el vial está conservado a temperatura igual o inferior a 25°C y reconstituido con agua para preparaciones inyectables.

Solución diluida para infusión al paciente: debe utilizarse inmediatamente. Los datos de estabilidad han demostrado que el producto se puede utilizar en un plazo de hasta 24 horas cuando se conserva a temperatura igual o inferior a 25 °C, o de 48 horas cuando la bolsa (frasco) de infusión intravenosa se conserva en refrigeración (2 a 8 °C) y se diluye en 9 mg/mL (0.9 %), 4.5 mg/mL (0.45 %), o 2.25 mg/mL (0.225 %) de solución para infusión de cloruro sódico, o con solución de lactato de Ringer.

CANCIDAS no contiene conservantes. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y no deberían ser mayores de 24 horas entre 2 y 8°C, a menos que la reconstitución y la dilución hayan tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Viales sin abrir: conservar en refrigeración (entre 2°C y 8°C).

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

CANCIDAS 50 mg Polvo liofilizado para solución inyectable para infusión intravenosa
Frasco (Vial) de vidrio tipo I de 10 mL con tapón de butilo gris y tapa de plástico con una banda de aluminio de color rojo.

CANCIDAS 70 mg Polvo liofilizado para solución inyectable para infusión intravenosa
Frasco (Vial) de vidrio tipo I de 10 mL con tapón de butilo gris y tapa de plástico con una banda de aluminio de color naranja.

Presentados en formato de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

CANCIDAS

PC-EMEA/H/C/000379/IB/0072-082020

(acetato de caspofungina)

Polvo Liofilizado para solución inyectable para infusión intravenosa

Reconstitución de CANCIDAS

NO UTILIZAR DILUYENTES QUE CONTENGAN GLUCOSA, ya que CANCIDAS no es estable en diluyentes que contengan glucosa. NO MEZCLE NI PERFUNDA CONJUNTAMENTE CANCIDAS CON NINGÚN OTRO MEDICAMENTO, ya que no se dispone de datos sobre la compatibilidad de CANCIDAS con otras sustancias, aditivos o especialidades farmacéuticas intravenosas. La solución de infusión debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas sólidas o de un cambio de color.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo a la normativa local.

CANCIDAS 50 mg Polvo liofilizado para solución inyectable para infusión intravenosa

INSTRUCCIONES DE USO EN PACIENTES ADULTOS

Paso 1 Reconstitución de los viales

Para reconstituir el polvo, llevar el vial a temperatura ambiente y añadir asepticamente 10.5 mL de agua para preparaciones inyectables. La concentración del vial reconstituido será: 5.2 mg/mL.

El polvo compacto liofilizado de color blanco a blanquecino se disolverá completamente. Mezclar suavemente hasta obtener una solución transparente. Las soluciones reconstituidas deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas sólidas o de un cambio de color. La solución reconstituida puede conservarse durante un máximo de 24 horas a una temperatura igual o inferior a 25°C.

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

Los diluyentes para la solución final para infusión son: solución de cloruro sódico para inyección o solución de lactato de Ringer. La solución para infusión se prepara añadiendo asepticamente la cantidad apropiada del concentrado reconstituido (como se muestra en la tabla siguiente) a una bolsa o frasco de infusión de 250 mL. Pueden utilizarse perfusiones de volumen reducido en 100 mL, en caso de que sea medicamento necesario, para las dosis diarias de 50 mg o 35 mg. No utilizar si la solución está turbia o ha precipitado.

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN EN ADULTOS

DOSIS*	Volumen de CANCIDAS reconstituido para transferir a una bolsa o frasco intravenoso	Preparación estándar (CANCIDAS reconstituido añadido a 250 mL) concentración final	Infusión de volumen reducido (CANCIDAS reconstituido añadido a 100 mL) concentración
---------------	---	---	---

			final
50 mg	10 mL	0.20 mg/mL	-
50 mg en volumen reducido	10 mL	-	0.47 mg/mL
35 mg para insuficiencia hepática moderada (de un vial de 50 mg)	7 mL	0.14 mg/mL	-
35 mg para insuficiencia hepática moderada (de un vial de 50 mg) en volumen reducido	7 mL	-	0.34 mg/mL

*Se deben utilizar 10.5 mL para la reconstitución de todos los viales frascos.

INSTRUCCIONES DE USO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Cálculo de la superficie corporal (SC) para la dosificación pediátrica

Antes de preparar la infusión, calcular la superficie corporal (SC) del paciente utilizando la siguiente fórmula: (Fórmula de Mosteller²)

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

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

1. Determinar la dosis de carga real a utilizar en el paciente pediátrico utilizando la SC del paciente (tal y como se ha calculado arriba) y la siguiente ecuación:

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

La dosis de carga máxima en el día 1 no debe superar los 70 mg independientemente de la dosis que se haya calculado para el paciente.

2. Esperar a que el vial refrigerado de CANCIDAS alcance la temperatura ambiente.
3. Asépticamente, añadir 10.5 mL de agua para preparaciones inyectables. ^a Esta solución reconstituida se puede conservar hasta 24 horas a una temperatura igual

² Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med* 1987 Oct 22;317(17):1098 (carta)

o inferior a 25°C.^b Esto dará lugar a una concentración final de caspofungina en el vial de 5.2 mg/mL.

4. Extraer del vial un volumen del medicamento igual a la dosis de carga calculada (Paso 1). Transferir asépticamente este volumen (mL)^c de CANCIDAS reconstituido a una bolsa (o frasco) IV que contenga 250 mL de solución inyectable de cloruro sódico al 0.9 %, 0.45 %, o 0.225 %, o solución de lactato de Ringer. Alternativamente, el volumen (mL)^c de CANCIDAS reconstituido se puede añadir a un volumen reducido de solución inyectable de cloruro sódico al 0.9 %, 0.45 %, o 0.225 %, o solución de lactato de Ringer, sin superar una concentración final de 0.5 mg/mL. Esta solución para infusión se debe utilizar en un plazo de 24 horas si se conserva a una temperatura igual o inferior a 25°C o en un plazo de 48 horas si se conserva refrigerada entre 2 y 8°C.

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

1. Determinar la dosis diaria de mantenimiento real a utilizar en el paciente pediátrico utilizando la SC del paciente (tal y como se ha calculado arriba) y la siguiente ecuación:

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

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

2. Esperar a que el vial refrigerado de CANCIDAS alcance la temperatura ambiente.
3. Asépticamente, añadir 10.5 mL de agua para preparaciones inyectables. ^a Esta solución reconstituida se puede conservar hasta 24 horas a una temperatura igual o inferior a 25°C.^b Esto dará lugar a una concentración final de caspofungina en el vial de 5.2 mg/mL.
4. Extraer del vial un volumen del medicamento igual a la dosis diaria de mantenimiento calculada (Paso 1). Transferir asépticamente este volumen (mL)^c de CANCIDAS reconstituido a una bolsa (o frasco) IV que contenga 250 mL de solución inyectable de cloruro sódico al 0.9 %, 0.45 %, o 0.225 %, o solución de lactato de Ringer. Alternativamente, el volumen (mL)^c de CANCIDAS reconstituido se puede añadir a un volumen reducido de solución inyectable de cloruro sódico al 0.9 %, 0.45 %, o 0.225 %, o solución de lactato de Ringer, sin superar una concentración final de 0.5 mg/mL. Esta solución para infusión se debe utilizar en un plazo de 24 horas si se conserva a una temperatura igual o inferior a 25°C o en un plazo de 48 horas si se conserva refrigerada entre 2 y 8°C.

Notas de preparación:

- a. La torta de color blanco a blanquecino se va a disolver por completo. Mezclar suavemente hasta que se obtenga una solución transparente.
- b. Inspeccionar visualmente la solución reconstituida para ver si aparece materia en partículas o se decolora durante la reconstitución y antes de la infusión. No utilizar si la solución está turbia o se ha precipitado.
- c. CANCIDAS está formulado para proporcionar la dosis completa del vial (50 mg) cuando se extraen 10 mL del vial.

CANCIDAS 70 mg Polvo liofilizado para solución inyectable para infusión intravenosa

INSTRUCCIONES DE USO EN PACIENTES ADULTOS

Paso 1 Reconstitución de los viales

Para reconstituir el polvo, llevar el vial a temperatura ambiente y añadir asépticamente 10.5 mL de agua para preparaciones inyectables. La concentración de los viales reconstituidos será de 7.2 mg/mL.

El polvo compacto liofilizado de color blanco a blanquecino se disolverá completamente. Mezclar suavemente hasta obtener una solución transparente. Las soluciones reconstituidas deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas sólidas o de un cambio de color. La solución reconstituida puede conservarse durante un máximo de 24 horas a una temperatura igual o inferior a 25°C.

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

Los diluyentes para la solución final para infusión son: solución de cloruro sódico para inyección o solución de Ringer lactada. La solución para infusión se prepara añadiendo asépticamente la cantidad apropiada del concentrado reconstituido (como se muestra en la tabla siguiente) a una bolsa o frasco de infusión de 250 mL. Pueden utilizarse perfusiones de volumen reducido en 100 mL, en caso de que sea médicamente necesario, para las dosis diarias de 50 mg o 35 mg. No utilizar si la solución está turbia o ha precipitado.

DOSIS*	Volumen de CANCIDAS reconstituido para transferir a una bolsa o frasco intravenoso	Preparación estándar (CANCIDAS reconstituido añadido a 250 mL) concentración final	Infusión de volumen reducido (CANCIDAS reconstituido añadido 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
35 mg para insuficiencia hepática moderada (de un vial de 70 mg)	5 mL	0.14 mg/mL	0.34 mg/mL

*Se deben utilizar 10.5 mL para la reconstitución de todos los viales

**Si el vial de 70 mg no está disponible, la dosis de 70 mg puede prepararse a partir de dos viales de 50 mg.

INSTRUCCIONES DE USO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Cálculo de la superficie corporal (SC) para la dosificación pediátrica

Antes de preparar la infusión, calcular la superficie corporal (SC) del paciente utilizando la siguiente fórmula: (Fórmula de Mosteller)

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

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

- Determinar la dosis de carga real a utilizar en el paciente pediátrico utilizando la SC del paciente (tal y como se ha calculado arriba) y la siguiente ecuación:

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

La dosis de carga máxima en el día 1 no debe superar los 70 mg independientemente de la dosis que se haya calculado para el paciente.
- Esperar a que el vial refrigerado de CANCIDAS alcance la temperatura ambiente.
- Asépticamente, añadir 10.5 mL de agua para preparaciones inyectables. ^a Esta solución reconstituida se puede conservar hasta 24 horas a una temperatura igual o inferior a 25°C. ^b Esto dará lugar a una concentración final de caspofungina en el vial de 7.2 mg/mL.
- Extraer del vial un volumen del medicamento igual a la dosis de carga calculada (Paso 1). Transferir asépticamente este volumen (mL)^c de CANCIDAS reconstituido a una bolsa (o frasco) IV que contenga 250 mL de solución inyectable de cloruro sódico al 0.9 %, 0.45 %, o 0.225 %, o solución de lactato de Ringer. Alternativamente, el volumen (mL)^c de CANCIDAS reconstituido se puede añadir a un volumen reducido de solución inyectable de cloruro sódico al 0.9 %, 0.45 %, o 0.225 %, o solución de lactato de Ringer, sin superar una concentración final de 0.5 mg/mL. Esta solución para infusión se debe utilizar en un plazo de 24 horas si se conserva a una temperatura igual o inferior a 25°C o en un plazo de 48 horas si se conserva refrigerada entre 2 y 8°C.

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

- Determinar la dosis diaria de mantenimiento real a utilizar en el paciente pediátrico utilizando la SC del paciente (tal y como se ha calculado arriba) y la siguiente ecuación:

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

- La dosis diaria de mantenimiento no debe superar los 70 mg independientemente de la dosis calculada para el paciente.
- Esperar a que el vial refrigerado de CANCIDAS alcance la temperatura ambiente.
 - Asépticamente, añadir 10.5 mL de agua para preparaciones inyectables. ^a Esta solución reconstituida se puede conservar hasta 24 horas a una temperatura igual o inferior a 25°C. ^b Esto dará lugar a una concentración final de caspofungina en el vial de 7.2 mg/mL.
 - Extraer del vial un volumen del medicamento igual a la dosis diaria de mantenimiento calculada (Paso 1). Transferir asépticamente este volumen (mL)^c de CANCIDAS reconstituido a una bolsa (o frasco) IV que contenga 250 mL de solución inyectable de cloruro sódico al 0.9 %, 0.45 %, o 0.225 %, o solución de lactato de Ringer. Alternativamente, el volumen (mL)^c de CANCIDAS reconstituido se puede añadir a un volumen reducido de solución inyectable de cloruro sódico al 0.9 %, 0.45 %, o 0.225 %, o solución de lactato de Ringer, sin superar una concentración final de 0.5 mg/mL. Esta solución para infusión se debe utilizar en un plazo de 24 horas si se conserva a una temperatura igual o inferior a 25°C o en un plazo de 48 horas si se conserva refrigerada entre 2 y 8°C.

Notas de preparación:

- La torta de color blanco a blanquecino se va a disolver por completo. Mezclar suavemente hasta que se obtenga una solución transparente.
- Inspeccionar visualmente la solución reconstituida para ver si aparece materia en partículas o se decolora durante la reconstitución y antes de la infusión. No utilizar si la solución está turbia o se ha precipitado.
- CANCIDAS está formulado para proporcionar la dosis completa del vial que (70 mg) cuando se extraen 10 mL del vial.

Fecha de revisión:

Agosto 2020

Fabricado por:**FAREVA MIRABEL**

Francia

Para:**MERCK SHARP & DOHME CORP.**

Estados Unidos de América.

Referencias:

European Medicines Agency. Cancidas Summary of Product Characteristics
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cancidas-previous/caspofungin-msd>

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CANCIDAS 50 mg powder for concentrate for solution for infusion
CANCIDAS 70 mg powder for concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

CANCIDAS 50 mg powder for concentrate for solution for infusion

Each vial contains 50 mg caspofungin (as acetate).

CANCIDAS 70 mg powder for concentrate for solution for infusion

Each vial contains 70 mg caspofungin (as acetate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion.

Before reconstitution, the powder is a white to off-white-compact, powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

- Treatment of invasive candidiasis in adult or paediatric patients.
- Treatment of invasive aspergillosis in adult or paediatric patients who are refractory to or intolerant of amphotericin B, lipid formulations of amphotericin B and/or itraconazole. Refractoriness is defined as progression of infection or failure to improve after a minimum of 7 days of prior therapeutic doses of effective antifungal therapy.
- Empirical therapy for presumed fungal infections (such as *Candida* or *Aspergillus*) in febrile, neutropaenic adult or paediatric patients.

4.2 Posology and method of administration

Caspofungin should be initiated by a physician experienced in the management of invasive fungal infections.

Posology

Adult patients

A single 70 mg loading dose should be administered on Day-1, followed by 50 mg daily thereafter. In patients weighing more than 80 kg, after the initial 70 mg loading dose, caspofungin 70 mg daily is recommended (see section 5.2). No dosage adjustment is necessary based on gender or race (see section 5.2).

Paediatric patients (12 months to 17 years)

In paediatric patients (12 months to 17 years of age), dosing should be based on the patient's body surface area (see Instructions for Use in Paediatric Patients, Mosteller¹ Formula). For all indications, a single 70-mg/m² loading dose (not to exceed an actual dose of 70 mg) should be administered on Day 1, followed by 50 mg/m² daily thereafter (not to exceed an actual dose of 70 mg daily). If the 50-mg/m² daily dose is well tolerated but does not provide an adequate clinical response, the daily dose can be increased to 70 mg/m² daily (not to exceed an actual daily dose of 70 mg).

¹ Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med* 1987 Oct 22;317(17):1098 (letter)

The safety and efficacy of caspofungin have not been sufficiently studied in clinical trials involving neonates and infants below 12 months of age. Caution is advised when treating this age group. Limited data suggest that caspofungin at 25 mg/m² daily in neonates and infants (less than 3 months of age) and 50 mg/m² daily in young children (3 to 11 months of age) can be considered (see section 5.2).

Duration of treatment

Duration of empirical therapy should be based on the patient's clinical response. Therapy should be continued until up to 72 hours after resolution of neutropaenia (ANC ≥ 500). Patients found to have a fungal infection should be treated for a minimum of 14 days and treatment should continue for at least 7 days after both neutropaenia and clinical symptoms are resolved.

Duration of treatment of invasive candidiasis should be based upon the patient's clinical and microbiological response. After signs and symptoms of invasive candidiasis have improved and cultures have become negative, a switch to oral antifungal therapy may be considered. In general, antifungal therapy should continue for at least 14 days after the last positive culture.

Duration of treatment of invasive aspergillosis is determined on a case by case basis and should be based upon the severity of the patient's underlying disease, recovery from immunosuppression, and clinical response. In general, treatment should continue for at least 7 days after resolution of symptoms.

The safety information on treatment durations longer than 4 weeks is limited. However, available data suggest that caspofungin continues to be well tolerated with longer courses of therapy (up to 162 days in adult patients and up to 87 days in paediatric patients).

Special populations

Elderly patients

In elderly patients (65 years of age or more), the area under the curve (AUC) is increased by approximately 30 %. However, no systematic dosage adjustment is required. There is limited treatment experience in patients 65 years of age and older (see section 5.2).

Renal impairment

No dosage adjustment is necessary based on renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment

For adult patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh score 5 to 6), no dosage adjustment is needed. For adult patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh score 7 to 9), caspofungin 35 mg daily is recommended based upon pharmacokinetic data. An initial 70 mg loading dose should be administered on Day-1. There is no clinical experience in adult patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh score greater than 9) and in paediatric patients with any degree of hepatic impairment (see section 4.4).

Co-administration with inducers of metabolic enzymes

Limited data suggest that an increase in the daily dose of caspofungin to 70 mg, following the 70 mg loading dose, should be considered when co-administering caspofungin in adult patients with certain inducers of metabolic enzymes (see section 4.5). When caspofungin is co-administered to paediatric patients (12 months to 17 years of age) with these same inducers of metabolic enzymes (see section 4.5), a caspofungin dose of 70-mg/m² daily (not to exceed an actual daily dose of 70 mg) should be considered.

Method of administration

After reconstitution and dilution, the solution should be administered by slow intravenous infusion over approximately 1 hour. For reconstitution directions see section 6.6.

Both 70 mg and 50 mg vials are available.

Caspofungin should be given as a single daily infusion.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Anaphylaxis has been reported during administration of caspofungin. If this occurs, caspofungin should be discontinued and appropriate treatment administered. Possibly histamine-mediated adverse reactions, including rash, facial swelling, angioedema, pruritus, sensation of warmth, or bronchospasm have been reported and may require discontinuation and/or administration of appropriate treatment.

Limited data suggest that less common non-*Candida* yeasts and non-*Aspergillus* moulds are not covered by caspofungin. The efficacy of caspofungin against these fungal pathogens has not been established.

Concomitant use of caspofungin with cyclosporin has been evaluated in healthy adult volunteers and in adult patients. Some healthy adult volunteers who received two 3 mg/kg doses of cyclosporin with caspofungin showed transient increases in alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) of less than or equal to 3-fold the upper limit of normal (ULN) that resolved with discontinuation of the treatment. In a retrospective study of 40 patients treated during marketed use with caspofungin and cyclosporin for 1 to 290 days (median 17.5 days), no serious hepatic adverse reactions were noted. These data suggest that caspofungin can be used in patients receiving cyclosporin when the potential benefit outweighs the potential risk. Close monitoring of liver enzymes should be considered if caspofungin and cyclosporin are used concomitantly.

In adult patients with mild and moderate hepatic impairment, the AUC is increased about 20 % and 75 %, respectively. A reduction of the daily dose to 35 mg is recommended for adults with moderate hepatic impairment. There is no clinical experience in adults with severe hepatic impairment or in paediatric patients with any degree of hepatic impairment. A higher exposure than in moderate hepatic impairment is expected and caspofungin should be used with caution in these patients (see sections 4.2 and 5.2).

Laboratory abnormalities in liver function tests have been seen in healthy volunteers and adult and paediatric patients treated with caspofungin. In some adult and paediatric patients with serious underlying conditions who were receiving multiple concomitant medications with caspofungin, cases of clinically significant hepatic dysfunction, hepatitis and hepatic failure have been reported; a causal relationship to caspofungin has not been established. Patients who develop abnormal liver function tests during caspofungin therapy should be monitored for evidence of worsening hepatic function and the risk/benefit of continuing caspofungin therapy should be re-evaluated.

Cases of Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) have been reported after post-marketing use of caspofungin. Caution should apply in patients with history of allergic skin reaction (see section 4.8).

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per vial, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Studies *in vitro* show that caspofungin is not an inhibitor of any enzyme in the cytochrome P450 (CYP) system. In clinical studies, caspofungin did not induce the CYP3A4 metabolism of other substances. Caspofungin is not a substrate for P-glycoprotein and is a poor substrate for cytochrome P450 enzymes. However, caspofungin has been shown to interact with other medicinal products in pharmacological and clinical studies (see below).

Powder for concentrate for solution for infusion

In two clinical studies performed in healthy adult subjects, cyclosporin A (one 4 mg/kg dose or two 3 mg/kg doses 12 hours apart) increased the AUC of caspofungin by approximately 35 %. These AUC increases are probably due to reduced uptake of caspofungin by the liver. Caspofungin did not increase the plasma levels of cyclosporin. There were transient increases in liver ALT and AST of less than or equal to 3-fold the upper limit of normal (ULN) when caspofungin and cyclosporin were co-administered, that resolved with discontinuation of the medicinal products. In a retrospective study of 40 patients treated during marketed use with caspofungin and cyclosporin for 1 to 290 days (median 17.5 days), no serious hepatic adverse reactions were noted (see section 4.4). Close monitoring of liver enzymes should be considered if the two medicinal products are used concomitantly.

Caspofungin reduced the trough concentration of tacrolimus by 26 % in healthy adult volunteers. For patients receiving both therapies, standard monitoring of tacrolimus blood concentrations and appropriate tacrolimus dosage adjustments are mandatory.

Clinical studies in healthy adult volunteers show that the pharmacokinetics of caspofungin are not altered to a clinically relevant extent by itraconazole, amphotericin B, mycophenolate, nelfinavir, or tacrolimus. Caspofungin did not influence the pharmacokinetics of amphotericin B, itraconazole, rifampicin or mycophenolate mofetil. Although safety data are limited it appears that no special precautions are needed when amphotericin B, itraconazole, nelfinavir or mycophenolate mofetil are co-administered with caspofungin.

Rifampicin caused a 60 % increase in AUC and 170 % increase in trough concentration of caspofungin on the first day of co-administration when both medicinal products were initiated together in healthy adult volunteers. Caspofungin trough levels gradually decreased upon repeated administration. After two weeks' administration rifampicin had limited effect on AUC, but trough levels were 30 % lower than in adult subjects who received caspofungin alone. The mechanism of interaction could possibly be due to an initial inhibition and subsequent induction of transport proteins. A similar effect could be expected for other medicinal products that induce metabolic enzymes. Limited data from population pharmacokinetics studies indicate that concomitant use of caspofungin with the inducers efavirenz, nevirapine, rifampicin, dexamethasone, phenytoin, or carbamazepine may result in a decrease in caspofungin AUC. When co-administering inducers of metabolic enzymes, an increase in the daily dose of caspofungin to 70 mg, following the 70 mg loading dose, should be considered in adult patients (see section 4.2).

All adult drug-drug interaction studies described above were conducted at a 50 or 70 mg daily caspofungin dose. The interaction of higher doses of caspofungin with other medicinal products has not been formally studied.

In paediatric patients, results from regression analyses of pharmacokinetic data suggest that co-administration of dexamethasone with caspofungin may result in clinically meaningful reductions in caspofungin trough concentrations. This finding may indicate that paediatric patients will have similar reductions with inducers as seen in adults. When caspofungin is co-administered to paediatric patients (12 months to 17 years of age) with inducers of drug clearance, such as rifampicin, efavirenz, nevirapine, phenytoin, dexamethasone, or carbamazepine, a caspofungin dose of 70-mg/m² daily (not to exceed an actual daily dose of 70 mg) should be considered.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited data from the use of caspofungin in pregnant women. Caspofungin should not be used during pregnancy unless clearly necessary. Animal studies have shown developmental toxicity (see section 5.3). Caspofungin has been shown to cross the placental barrier in animal studies.

Breast-feeding

It is unknown whether caspofungin is excreted in human milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of caspofungin in milk. Women receiving caspofungin should not breast-feed.

Fertility

For caspofungin, there were no effects on fertility in studies conducted in male and female rats (see section 5.3). There are no clinical data for caspofungin to assess its impact on fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

Hypersensitivity reactions (anaphylaxis and possibly histamine-mediated adverse reactions) have been reported (see section 4.4).

Also reported in patients with invasive aspergillosis were pulmonary oedema, adult respiratory distress syndrome (ARDS), and radiographic infiltrates.

Adult patients

In clinical studies, 1,865 adult individuals received single or multiple doses of caspofungin: 564 febrile neutropaenic patients (empirical therapy study), 382 patients with invasive candidiasis, 228 patients with invasive aspergillosis, 297 patients with localised *Candida* infections, and 394 individuals enrolled in Phase I studies. In the empirical therapy study patients had received chemotherapy for malignancy or had undergone hematopoietic stem-cell transplantation (including 39 allogeneic transplantations). In the studies involving patients with documented *Candida* infections, the majority of the patients with invasive *Candida* infections had serious underlying medical conditions (e.g., haematologic or other malignancy, recent major surgery, HIV) requiring multiple concomitant medications. Patients in the non-comparative *Aspergillus* study often had serious predisposing medical conditions (e.g., bone marrow or peripheral stem cell transplants, haematologic malignancy, solid tumours or organ transplants) requiring multiple concomitant medications.

Phlebitis was a commonly reported local injection-site adverse reaction in all patient populations. Other local reactions included erythema, pain/tenderness, itching, discharge, and a burning sensation.

Reported clinical and laboratory abnormalities among all adults treated with caspofungin (total 1,780) were typically mild and rarely led to discontinuation.

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions were reported during clinical studies and/or post-marketing use:

<i>System Organ Class</i>	<i>Common (≥1/100 to <1/10)</i>	<i>Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)</i>	<i>Not known (cannot be estimated from available data)</i>
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>	haemoglobin decreased, haematocrit decreased, white blood cell count decreased	anaemia, thrombocytopenia, coagulopathy, leukopenia, eosinophil count increased, platelet count decreased, platelet count increased, lymphocyte count decreased, white blood cell count increased, neutrophil count decreased	
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>	hypokalemia	fluid overload, hypomagnesaemia, anorexia, electrolyte imbalance, hyperglycaemia, hypocalcaemia, metabolic acidosis	

<i>System Organ Class</i>	<i>Common (≥1/100 to <1/10)</i>	<i>Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)</i>	<i>Not known (cannot be estimated from available data)</i>
<i>Psychiatric disorders</i>		anxiety, disorientation, insomnia	
<i>Nervous system disorders</i>	headache	dizziness, dysgeusia, paraesthesia, somnolence, tremor, hypoaesthesia	
<i>Eye disorders</i>		ocular icterus, vision blurred, eyelid oedema, lacrimation increased	
<i>Cardiac disorders</i>		palpitations, tachycardia, arrhythmia, atrial fibrillation, cardiac failure congestive	
<i>Vascular disorders</i>	phlebitis	thrombophlebitis, flushing, hot flush, hypertension, hypotension	
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>	dyspnoea	nasal congestion, pharyngolaryngeal pain, tachypnoea, bronchospasm, cough, dyspnoea paroxysmal nocturnal, hypoxia, rales, wheezing	
<i>Gastrointestinal disorders</i>	nausea, diarrhoea, vomiting	abdominal pain, abdominal pain upper, dry mouth, dyspepsia, stomach discomfort, abdominal distension, ascites, constipation, dysphagia, flatulence	
<i>Hepatobiliary disorders</i>	elevated liver values (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, blood alkaline phosphatase, bilirubin conjugated, blood bilirubin)	cholestasis, hepatomegaly, hyperbilirubinaemia, jaundice, hepatic function abnormal, hepatotoxicity, liver disorder, gamma-glutamyltransferase increased	
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	rash, pruritus, erythema, hyperhidrosis	erythema multiforme, rash macular, rash maculo-papular, rash pruritic, urticaria, dermatitis allergic, pruritus generalised, rash erythematous, rash generalised, rash morbilliform, skin lesion	Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome (see section 4.4)
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>	arthralgia	back pain, pain in extremity, bone pain, muscular weakness, myalgia	
<i>Renal and urinary disorders</i>		renal failure, renal failure acute	

<i>System Organ Class</i>	<i>Common (≥1/100 to <1/10)</i>	<i>Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)</i>	<i>Not known (cannot be estimated from available data)</i>
<i>General disorders and administration site conditions</i>	pyrexia, chills, infusion-site pruritus	pain, catheter site pain, fatigue, feeling cold, feeling hot, infusion site erythema, infusion site induration, infusion site pain, infusion site swelling, injection site phlebitis, oedema peripheral, tenderness, chest discomfort, chest pain, face oedema, feeling of body temperature change, induration, infusion site extravasation, infusion site irritation, infusion site phlebitis, infusion site rash, infusion site urticaria, injection site erythema, injection site oedema, injection site pain, injection site swelling, malaise, oedema	
<i>Investigations</i>	blood potassium decreased, blood albumin decreased	blood creatinine increased, red blood cells urine positive, protein total decreased, protein urine present, prothrombin time prolonged, prothrombin time shortened, blood sodium decreased, blood sodium increased, blood calcium decreased, blood calcium increased, blood chloride decreased, blood glucose increased, blood magnesium decreased, blood phosphorus decreased, blood phosphorus increased, blood urea increased, activated partial thromboplastin time prolonged, blood bicarbonate decreased, blood chloride increased, blood potassium increased, blood pressure increased, blood uric acid decreased, blood urine present, breath sounds abnormal, carbon dioxide decreased, immunosuppressant drug level increased, international normalised ratio increased, urinary casts, white blood cells urine positive, and pH urine increased.	

Caspofungin has also been evaluated at 150 mg daily (for up to 51 days) in 100 adult patients (see section 5.1). The study compared caspofungin at 50 mg daily (following a 70-mg loading dose on Day 1) versus 150 mg daily in the treatment of invasive candidiasis. In this group of patients, the safety of caspofungin at this higher dose appeared generally similar to patients receiving the 50-mg daily dose of caspofungin. The proportion of patients with a serious drug-related adverse reaction or a drug-related adverse reaction leading to caspofungin discontinuation was comparable in the 2 treatment groups.

Paediatric Patients

Data from 5 clinical studies completed in 171 paediatric patients suggest that the overall incidence of clinical adverse experiences (26.3 %; 95 % CI -19.9, 33.6) is not worse than reported for adults treated with caspofungin (43.1 %; 95 % CI -40.0, 46.2). However, paediatric patients probably have a different adverse event profile compared to adult patients. The most common drug-related clinical adverse experiences reported in paediatric patients treated with caspofungin were pyrexia (11.7 %), rash (4.7 %) and headache (2.9 %).

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions were reported:

<i>System Organ Class</i>	<i>Very common (≥1/10)</i>	<i>Common (≥1/100 to <1/10)</i>
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>		eosinophil count increased
<i>Nervous system disorders</i>		headache
<i>Cardiac disorders</i>		tachycardia
<i>Vascular disorders</i>		flushing, hypotension
<i>Hepatobiliary disorders</i>		elevated liver enzyme levels (AST, ALT)
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>		rash, pruritus
<i>General disorders and administration site conditions</i>	fever	chills, catheter site pain
<i>Investigations</i>		decreased potassium, hypomagnesemia, increased glucose, decreased phosphorus, and increased phosphorus

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

4.9 Overdose

Inadvertent administration of up to 400 mg of caspofungin in one day has been reported. These occurrences did not result in clinically important adverse reactions. Caspofungin is not dialysable.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antimycotics for systemic use, ATC Code: J02AX04

Mechanism of action

Caspofungin acetate is a semi-synthetic lipopeptide (echinocandin) compound synthesised from a fermentation product of *Glarea lozoyensis*. Caspofungin acetate inhibits the synthesis of beta (1,3)-D-glucan, an essential component of the cell wall of many filamentous fungi and yeast. Beta (1,3)-D-glucan is not present in mammalian cells.

Fungicidal activity with caspofungin has been demonstrated against *Candida* yeasts. Studies *in vitro* and *in vivo* demonstrate that exposure of *Aspergillus* to caspofungin results in lysis and death of hyphal apical tips and branch points where cell growth and division occur.

Pharmacodynamic effects

Caspofungin has *in vitro* activity against *Aspergillus* species (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52], and *Aspergillus candidus* [N = 3]). Caspofungin also has *in vitro* activity against *Candida* species (*Candida albicans* [N = 1,032], *Candida dubliniensis* [N = 100], *Candida glabrata* [N = 151], *Candida guilliermondii* [N = 67], *Candida kefyr* [N = 62], *Candida krusei* [N = 147], *Candida lipolytica* [N = 20], *Candida lusitaniae* [N = 80], *Candida parapsilosis* [N = 215], *Candida*

rugosa [N = 1], and *Candida tropicalis* [N = 258]), including isolates with multiple resistance transport mutations and those with acquired or intrinsic resistance to fluconazole, amphotericin B, and 5-flucytosine. Susceptibility testing was performed according to a modification of both the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, formerly known as the National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS]) method M38-A2 (for *Aspergillus* species) and method M27-A3 (for *Candida* species).

Standardised techniques for susceptibility testing have been established for yeasts by EUCAST. EUCAST breakpoints have not yet been established for caspofungin, due to significant inter-laboratory variation in MIC ranges for caspofungin. In lieu of breakpoints, *Candida* isolates that are susceptible to anidulafungin as well as micafungin should be considered susceptible to caspofungin. Similarly, *C. parapsilosis* isolates intermediate to anidulafungin and micafungin can be regarded intermediate to caspofungin.

Mechanism of resistance

Isolates of *Candida* with reduced susceptibility to caspofungin have been identified in a small number of patients during treatment (MICs for caspofungin >2 mg/L (4- to 30-fold MIC increases) have been reported using standardized MIC testing techniques approved by the CLSI). The mechanism of resistance identified is FKS1 and/or FKS2 (for *C. glabrata*) gene mutations. These cases have been associated with poor clinical outcomes.

Development of *in vitro* resistance to caspofungin by *Aspergillus* species has been identified. In limited clinical experience, resistance to caspofungin in patients with invasive aspergillosis has been observed. The mechanism of resistance has not been established. The incidence of resistance to caspofungin by various clinical isolates of *Aspergillus* is rare. Caspofungin resistance in *Candida* has been observed but the incidence may differ by species or region.

Clinical efficacy and safety

Invasive Candidiasis in Adult Patients: Two hundred thirty-nine patients were enrolled in an initial study to compare caspofungin and amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis. Twenty-four patients had neutropaenia. The most frequent diagnoses were bloodstream infections (candidaemia) (77 %, n = 186) and *Candida* peritonitis (8 %, n = 19); patients with *Candida* endocarditis, osteomyelitis, or meningitis were excluded from this study. Caspofungin 50 mg once daily was administered following a 70 mg loading dose, while amphotericin B was administered at 0.6 to 0.7 mg/kg/day to non-neutropaenic patients or 0.7 to 1.0 mg/kg/day to neutropaenic patients. The mean duration of intravenous therapy was 11.9 days, with a range of 1 to 28 days. A favourable response required both symptom resolution and microbiological clearance of the *Candida* infection. Two hundred twenty-four patients were included in the primary efficacy analysis (MITT analysis) of response at the end of IV study therapy; favourable response rates for the treatment of invasive candidiasis were comparable for caspofungin (73 % [80/109]) and amphotericin B (62 % [71/115]) [% difference 12.7 (95.6 % CI -0.7, 26.0)]. Among patients with candidaemia, favourable response rates at the end of IV study therapy were comparable for caspofungin (72 % [66/92]) and amphotericin B (63 % [59/94]) in the primary efficacy analysis (MITT analysis) [% difference 10.0 (95.0 % CI -4.5, 24.5)]. Data in patients with non-blood sites of infection were more limited. Favourable response rates in neutropaenic patients were 7/14 (50 %) in the caspofungin group and 4/10 (40 %) in the amphotericin B group. These limited data are supported by the outcome of the empirical therapy study.

In a second study, patients with invasive candidiasis received daily doses of caspofungin at 50 mg/day (following a 70-mg loading dose on Day 1) or caspofungin at 150 mg/day (see section 4.8). In this study, the caspofungin dose was administered over 2 hours (instead of the routine 1-hour administration). The study excluded patients with suspected *Candida* endocarditis, meningitis, or osteomyelitis. As this was a primary therapy study, patients who were refractory to prior antifungal agents were also excluded. The number of neutropenic patients enrolled in this study was also limited (8.0 %). Efficacy was a secondary endpoint in this study. Patients who met the entry criteria and received one or more doses of caspofungin study therapy were included in the efficacy analysis. The favourable overall response rates at the end of caspofungin therapy were similar in the 2 treatment

groups: 72 % (73/102) and 78 % (74/95) for the caspofungin 50-mg and 150-mg treatment groups, respectively (difference 6.3 % [95 % CI -5.9, 18.4]).

Invasive Aspergillosis in Adult Patients: Sixty-nine adult patients (age 18-80) with invasive aspergillosis were enrolled in an open-label, non-comparative study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of caspofungin. Patients had to be either refractory to (disease progression or failure to improve with other antifungal therapies given for at least 7 days) (84 % of the enrolled patients) or intolerant of (16 % of enrolled patients) other standard antifungal therapies. Most patients had underlying conditions (haematologic malignancy [N = 24], allogeneic bone marrow transplant or stem cell transplant [N = 18], organ transplant [N = 8], solid tumour [N = 3], or other conditions [N = 10]). Stringent definitions, modelled after the Mycoses Study Group Criteria, were used for diagnosis of invasive aspergillosis and for response to therapy (favourable response required clinically significant improvement in radiographs as well as in signs and symptoms). The mean duration of therapy was 33.7 days, with a range of 1 to 162 days. An independent expert panel determined that 41 % (26/63) of patients receiving at least one dose of caspofungin had a favourable response. For those patients who received more than 7 days of therapy with caspofungin, 50 % (26/52) had a favourable response. The favourable response rates for patients who were either refractory to or intolerant of previous therapies were 36 % (19/53) and 70 % (7/10), respectively. Although the doses of prior antifungal therapies in 5 patients enrolled as refractory were lower than those often administered for invasive aspergillosis, the favourable response rate during therapy with caspofungin was similar in these patients to that seen in the remaining refractory patients (2/5 versus 17/48, respectively). The response rates among patients with pulmonary disease and extrapulmonary disease were 47 % (21/45) and 28 % (5/18), respectively. Among patients with extrapulmonary disease, 2 of 8 patients who also had definite, probable, or possible CNS involvement had a favourable response.

Empirical Therapy in Febrile, Neutropaenic Adult Patients: A total of 1,111 patients with persistent fever and neutropaenia were enrolled in a clinical study and treated with either caspofungin 50 mg once daily following a 70 mg loading dose or liposomal amphotericin B 3.0 mg/kg/day. Eligible patients had received chemotherapy for malignancy or had undergone hematopoietic stem-cell transplantation, and presented with neutropaenia (<500 cells/mm³ for 96 hours) and fever (>38.0°C) **not responding to ≥96 hours of parenteral antibacterial therapy.** Patients were to be treated until up to 72 hours after resolution of neutropaenia, with a maximum duration of 28 days. However, patients found to have a documented fungal infection could be treated longer. If the drug was well tolerated but the patient's fever persisted and clinical condition deteriorated after 5 days of therapy, the dosage of study drug could be increased to 70 mg/day of caspofungin (13.3 % of patients treated) or to 5.0 mg/kg/day of liposomal amphotericin B (14.3 % of patients treated). There were 1,095 patients included in the primary Modified Intention-To-Treat (MITT) efficacy analysis of overall favourable response; caspofungin (33.9 %) was as effective as liposomal amphotericin B (33.7 %) [% difference 0.2 (95.2 % CI -5.6, 6.0)]. An overall favourable response required meeting each of 5 criteria: (1) successful treatment of any baseline fungal infection (caspofungin 51.9 % [14/27], liposomal amphotericin B 25.9 % [7/27]), (2) no breakthrough fungal infections during administration of study drug or within 7 days after completion of treatment (caspofungin 94.8 % [527/556], liposomal amphotericin B 95.5 % [515/539]), (3) survival for 7 days after completion of study therapy (caspofungin 92.6 % [515/556], liposomal amphotericin B 89.2 % [481/539]), (4) no discontinuation from the study drug because of drug-related toxicity or lack of efficacy (caspofungin 89.7 % [499/556], liposomal amphotericin B 85.5 % [461/539]), and (5) resolution of fever during the period of neutropaenia (caspofungin 41.2 % [229/556], liposomal amphotericin B 41.4 % [223/539]). Response rates to caspofungin and liposomal amphotericin B for baseline infections caused by *Aspergillus* species were, respectively, 41.7 % (5/12) and 8.3 % (1/12), and by *Candida* species were 66.7 % (8/12) and 41.7 % (5/12). Patients in the caspofungin group experienced breakthrough infections due to the following uncommon yeasts and moulds: *Trichosporon* species (1), *Fusarium* species (1), *Mucor* species (1), and *Rhizopus* species (1).

Paediatric population

The safety and efficacy of caspofungin was evaluated in paediatric patients 3 months to 17 years of age in two prospective, multicentre clinical trials. The study design, diagnostic criteria, and criteria for efficacy assessment were similar to the corresponding studies in adult patients (see section 5.1).

The first study, which enrolled 82 patients between 2 to 17 years of age, was a randomized, double-blind study comparing caspofungin (50 mg/m² IV once daily following a 70-mg/m² loading dose on Day 1 [not to exceed 70 mg daily]) to liposomal amphotericin B (3 mg/kg IV daily) in a 2:1 treatment fashion (56 on caspofungin, 26 on liposomal amphotericin B) as empirical therapy in paediatric patients with persistent fever and neutropenia. The overall success rates in the MITT analysis results, adjusted by risk strata, were as follows: 46.6 % (26/56) for caspofungin and 32.2 % (8/25) for liposomal amphotericin B.

The second study was a prospective, open-label, non-comparative study estimating the safety and efficacy of caspofungin in paediatric patients (ages 6 months to 17 years) with invasive candidiasis, oesophageal candidiasis, and invasive aspergillosis (as salvage therapy). Forty-nine patients were enrolled and received caspofungin at 50 mg/m² IV once daily following a 70-mg/m² loading dose on Day 1 (not to exceed 70 mg daily), of whom 48 were included in the MITT analysis. Of these, 37 had invasive candidiasis, 10 had invasive aspergillosis, and 1 patient had esophageal candidiasis. The favourable response rate, by indication, at the end of caspofungin therapy was as follows in the MITT analysis: 81 % (30/37) in invasive candidiasis, 50 % (5/10) in invasive aspergillosis, and 100 % (1/1) in oesophageal candidiasis.

In a double-blind, randomized (2:1) comparator-controlled study safety, tolerability and efficacy of caspofungin (2 mg/kg/d intravenously, infused over 2 hours) vs amphotericin B deoxycholate (1 mg/kg/d) was evaluated in neonates and infants less than 3 months of age with (culture-confirmed) invasive candidiasis. Due to poor enrolment, the study was terminated early and only 51 patients were randomized. The proportion of patients with fungal-free survival at 2 weeks post-therapy in the caspofungin treatment group (71.0 %) was similar to that seen in the amphotericin B deoxycholate treatment group (68.8 %). Based on this study, no posology recommendations for neonates and infants can be made.

5.2 Pharmacokinetic properties

Distribution

Caspofungin is extensively bound to albumin. The unbound fraction of caspofungin in plasma varies from 3.5 % in healthy volunteers to 7.6 % in patients with invasive candidiasis. Distribution plays the prominent role in caspofungin plasma pharmacokinetics and is the rate-controlling step in both the alpha- and beta-disposition phases. The distribution into tissues peaked at 1.5 to 2 days after dosing when 92 % of the dose was distributed into tissues. It is likely that only a small fraction of the caspofungin taken up into tissues later returns to plasma as parent compound. Therefore, elimination occurs in the absence of a distribution equilibrium, and a true estimate of the volume of distribution of caspofungin is currently impossible to obtain.

Biotransformation

Caspofungin undergoes spontaneous degradation to an open ring compound. Further metabolism involves peptide hydrolysis and N-acetylation. Two intermediate products, formed during the degradation of caspofungin to this open ring compound, form covalent adducts to plasma proteins resulting in a low-level, irreversible binding to plasma proteins.

In vitro studies show that caspofungin is not an inhibitor of cytochrome P450 enzymes 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 or 3A4. In clinical studies, caspofungin did not induce or inhibit the CYP3A4 metabolism of other medicinal products. Caspofungin is not a substrate for P-glycoprotein and is a poor substrate for cytochrome P450 enzymes.

Elimination

The elimination of caspofungin from plasma is slow with a clearance of 10-12 ml/min. Plasma concentrations of caspofungin decline in a polyphasic manner following single 1-hour intravenous infusions. A short alpha-phase occurs immediately post-infusion, followed by a beta-phase with a half-life of 9 to 11 hours. An additional gamma-phase also occurs with a half-life of 45 hours. Distribution, rather than excretion or biotransformation, is the dominant mechanism influencing plasma clearance.

Approximately 75 % of a radioactive dose was recovered during 27 days: 41 % in urine and 34 % in faeces. There is little excretion or biotransformation of casposfungin during the first 30 hours after administration. Excretion is slow and the terminal half-life of radioactivity was 12 to 15 days. A small amount of casposfungin is excreted unchanged in urine (approximately 1.4 % of dose).

Casposfungin displays moderate non-linear pharmacokinetics with increased accumulation as the dose is increased, and a dose dependency in the time to reach steady state upon multiple-dose administration.

Special populations

Increased casposfungin exposure was seen in adult patients with renal impairment and mild liver impairment, in female subjects, and in the elderly. Generally the increase was modest and not large enough to warrant dosage adjustment. In adult patients with moderate liver impairment or in higher weight patients, a dosage adjustment may be necessary (see below).

Weight: Weight was found to influence casposfungin pharmacokinetics in the population pharmacokinetic analysis in adult candidiasis patients. The plasma concentrations decrease with increasing weight. The average exposure in an adult patient weighing 80 kg was predicted to be about 23 % lower than in an adult patient weighing 60 kg (see section 4.2).

Hepatic impairment: In adult patients with mild and moderate hepatic impairment, the AUC is increased about 20 and 75 %, respectively. There is no clinical experience in adult patients with severe hepatic impairment and in paediatric patients with any degree of hepatic impairment. In a multiple-dose study, a dose reduction of the daily dose to 35 mg in adult patients with moderate hepatic impairment has been shown to provide an AUC similar to that obtained in adult subjects with normal hepatic function receiving the standard regimen (see section 4.2).

Renal impairment: In a clinical study of single 70 mg doses, casposfungin pharmacokinetics were similar in adult volunteers with mild renal impairment (creatinine clearance 50 to 80 ml/min) and control subjects. Moderate (creatinine clearance 31 to 49 ml/min), advanced (creatinine clearance 5 to 30 ml/min), and end-stage (creatinine clearance <10 ml/min and dialysis dependent) renal impairment moderately increased casposfungin plasma concentrations after single-dose administration (range: 30 to 49 % for AUC). However, in adult patients with invasive candidiasis, oesophageal candidiasis, or invasive aspergillosis who received multiple daily doses of casposfungin 50 mg, there was no significant effect of mild to advanced renal impairment on casposfungin concentrations. No dosage adjustment is necessary for patients with renal impairment. Casposfungin is not dialysable, thus supplementary dosing is not required following haemodialysis.

Gender: Casposfungin plasma concentrations were on average 17-38 % higher in women than in men.

Elderly: A modest increase in AUC (28 %) and C_{24h} (32 %) was observed in elderly male subjects compared with young male subjects. In patients who were treated empirically or who had invasive candidiasis, a similar modest effect of age was seen in older patients relative to younger patients.

Race: Patient pharmacokinetic data indicated that no clinically significant differences in the pharmacokinetics of casposfungin were seen among Caucasians, Blacks, Hispanics, and Mestizos.

Paediatric Patients:

In adolescents (ages 12 to 17 years) receiving casposfungin at 50 mg/m² daily (maximum 70 mg daily), the casposfungin plasma AUC_{0-24 hr} was generally comparable to that seen in adults receiving casposfungin at 50 mg daily. All adolescents received doses >50 mg daily, and, in fact, 6 of 8 received the maximum dose of 70 mg/day. The casposfungin plasma concentrations in these adolescents were reduced relative to adults receiving 70 mg daily, the dose most often administered to adolescents.

In children (ages 2 to 11 years) receiving caspofungin at 50 mg/m² daily (maximum 70 mg daily), the caspofungin plasma AUC_{0-24 hr} after multiple doses was comparable to that seen in adults receiving caspofungin at 50 mg/day.

In young children and toddlers (ages 12 to 23 months) receiving caspofungin at 50 mg/m² daily (maximum 70 mg daily), the caspofungin plasma AUC_{0-24 hr} after multiple doses was comparable to that seen in adults receiving caspofungin at 50 mg daily and to that in older children (2 to 11 years of age) receiving the 50 mg/m² daily dose.

Overall, the available pharmacokinetic, efficacy, and safety data are limited in patients 3 to 10 months of age. Pharmacokinetic data from one 10-month old child receiving the 50 mg/m² daily dose indicated an AUC_{0-24 hr} within the same range as that observed in older children and adults at the 50 mg/m² and the 50 mg dose, respectively, while in one 6-month old child receiving the 50 mg/m² dose, the AUC_{0-24 hr} was somewhat higher.

In neonates and infants (<3 months) receiving caspofungin at 25 mg/m² daily (corresponding mean daily dose of 2.1 mg/kg), caspofungin peak concentration (C_{1 hr}) and caspofungin trough concentration (C_{24 hr}) after multiple doses were comparable to that seen in adults receiving caspofungin at 50 mg daily. On Day 1, C_{1 hr} was comparable and C_{24 hr} modestly elevated (36 %) in these neonates and infants relative to adults. However, variability was seen in both C_{1 hr} (Day 4 geometric mean 11.73 µg/ml, range 2.63 to 22.05 µg/ml) and C_{24 hr} (Day 4 geometric mean 3.55 µg/ml, range 0.13 to 7.17 µg/ml). AUC_{0-24 hr} measurements were not performed in this study due to the sparse plasma sampling. Of note, the efficacy and safety of caspofungin have not been adequately studied in prospective clinical trials involving neonates and infants under 3 months of age.

5.3 Preclinical safety data

Repeated dose toxicity studies in rats and monkeys using doses up to 7-8 mg/kg given intravenously showed injection site reactions in rats and monkeys, signs of histamine release in rats, and evidence of adverse effects directed at the liver in monkeys. Developmental toxicity studies in rats showed that caspofungin caused decreases in foetal body weights and an increase in the incidence of incomplete ossification of vertebra, sternebra, and skull bone at doses of 5 mg/kg that were coupled to adverse maternal effects such as signs of histamine release in pregnant rats. An increase in the incidence of cervical ribs was also noted. Caspofungin was negative in *in vitro* assays for potential genotoxicity as well as in the *in vivo* mouse bone marrow chromosomal test. No long-term studies in animals have been performed to evaluate the carcinogenic potential. For caspofungin, there were no effects on fertility in studies conducted in male and female rats up to 5 mg/kg/day.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sucrose
Mannitol (E421)
Glacial acetic acid
Sodium hydroxide (to adjust the pH)

6.2 Incompatibilities

Do not mix with diluents containing glucose, as CANCIDAS is not stable in diluents containing glucose. In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years

Reconstituted concentrate: should be used immediately. Stability data have shown that the concentrate for solution for infusion can be stored for up to 24 hours when the vial is stored at 25°C or less and reconstituted with water for injection.

Diluted patient infusion solution: should be used immediately. Stability data have shown that the product can be used within 24 hours when stored at 25°C or less, or within 48 hours when the intravenous infusion bag (bottle) is stored refrigerated (2 to 8°C) and diluted with sodium chloride solution 9 mg/ml (0.9 %), 4.5 mg/ml (0.45 %), or 2.25 mg/ml (0.225 %) for infusion, or lactated Ringer's solution.

CANCIDAS contains no preservatives. From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, unless reconstitution and dilution have taken place in controlled validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Unopened vials: store in a refrigerator (2°C - 8°C).

For storage conditions after reconstitution and dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

CANCIDAS 50 mg powder for concentrate for solution for infusion

10 ml Type I glass vial with a grey butyl stopper and a plastic cap with a red aluminium band.

CANCIDAS 70 mg powder for concentrate for solution for infusion

10 ml Type I glass vial with a grey butyl stopper and a plastic cap with an orange aluminium band.

Supplied in packs of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Reconstitution of CANCIDAS

DO NOT USE ANY DILUENTS CONTAINING GLUCOSE, as CANCIDAS is not stable in diluents containing glucose. DO NOT MIX OR CO-INFUSE CANCIDAS WITH ANY OTHER MEDICINES, as there are no data available on the compatibility of CANCIDAS with other intravenous substances, additives, or medicinal products. Visually inspect the infusion solution for particulate matter or discolouration.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

CANCIDAS 50 mg powder for concentrate for solution for infusion

INSTRUCTIONS FOR USE IN ADULT PATIENTS

Step 1 Reconstitution of conventional vials

To reconstitute the powder, bring the vial to room temperature and aseptically add 10.5 ml of water for injection. The concentrations of the reconstituted vials will be 5.2 mg/ml.

The white to off-white compact lyophilised powder will dissolve completely. Mix gently until a clear solution is obtained. Reconstituted solutions should be visually inspected for particulate matter or discolouration. This reconstituted solution may be stored for up to 24 hours at or below 25°C.

Step 2 Addition of reconstituted CANCIDAS to patient infusion solution

Diluents for the final solution for infusion are: sodium chloride solution for injection, or lactated Ringer's solution. The solution for infusion is prepared by aseptically adding the appropriate amount of reconstituted concentrate (as shown in the table below) to a 250 ml infusion bag or bottle. Reduced volume infusions in 100 ml may be used, when medically necessary, for 50 mg or 35 mg daily doses. Do not use if the solution is cloudy or has precipitated.

PREPARATION OF THE SOLUTION FOR INFUSION IN ADULTS

DOSE*	Volume of reconstituted CANCIDAS for transfer to intravenous bag or bottle	Standard preparation (reconstituted CANCIDAS added to 250 ml) final concentration	Reduced volume infusion (reconstituted CANCIDAS added to 100 ml) final concentration
50 mg	10 ml	0.20 mg/ml	-
50 mg at reduced volume	10 ml	-	0.47 mg/ml
35 mg for moderate hepatic impairment (from one 50 mg vial)	7 ml	0.14 mg/ml	-
35 mg for moderate hepatic impairment (from one 50 mg vial) at reduced volume	7 ml	-	0.34 mg/ml

* 10.5 ml should be used for reconstitution of all vials.

INSTRUCTIONS FOR USE IN PAEDIATRIC PATIENTS

Calculation of Body Surface Area (BSA) for paediatric dosing

Before preparation of infusion, calculate the body surface area (BSA) of the patient using the following formula: (Mosteller Formula)

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

Preparation of the 70 mg/m² infusion for paediatric patients >3 months of age (using a 50-mg vial)

- Determine the actual loading dose to be used in the paediatric patient by using the patient's BSA (as calculated above) and the following equation:
BSA (m²) X 70 mg/m² = Loading Dose
The maximum loading dose on Day 1 should not exceed 70 mg regardless of the patient's calculated dose.
- Equilibrate the refrigerated vial of CANCIDAS to room temperature.
- Aseptically add 10.5 ml of water for injection.^a This reconstituted solution may be stored for up to 24 hours at or below 25°C.^b This will give a final casposfungin concentration in the vial of 5.2 mg/ml.
- Remove the volume of medicinal product equal to the calculated loading dose (Step 1) from the vial. Aseptically transfer this volume (ml)^c of reconstituted CANCIDAS to an IV bag (or bottle) containing 250 ml of 0.9 %, 0.45 %, or 0.225 % Sodium Chloride Injection, or Lactated Ringers Injection. Alternatively, the volume (ml)^c of reconstituted CANCIDAS can be added to a reduced volume of 0.9 %, 0.45 %, or 0.225 % Sodium Chloride Injection or Lactated Ringers Injection, not to exceed a final concentration of 0.5 mg/ml. This infusion solution must be used within 24 hours if stored at or below 25°C or within 48 hours if stored refrigerated at 2 to 8°C.

Preparation of the 50 mg/m² infusion for paediatric patients >3 months of age (using a 50-mg vial)

- Determine the actual daily maintenance dose to be used in the paediatric patient by using the patient's BSA (as calculated above) and the following equation:

$BSA (m^2) \times 50 \text{ mg}/m^2 = \text{Daily Maintenance Dose}$

The daily maintenance dose should not exceed 70 mg regardless of the patient's calculated dose.

2. Equilibrate the refrigerated vial of CANCIDAS to room temperature.
3. Aseptically add 10.5 ml of water for injection.^a This reconstituted solution may be stored for up to 24 hours at or below 25°C.^b This will give a final casposfungin concentration in the vial of 5.2 mg/ml.
4. Remove the volume of medicinal product equal to the calculated daily maintenance dose (Step 1) from the vial. Aseptically transfer this volume (ml)^c of reconstituted CANCIDAS to an IV bag (or bottle) containing 250 ml of 0.9 %, 0.45 %, or 0.225 % Sodium Chloride Injection, or Lactated Ringers Injection. Alternatively, the volume (ml)^c of reconstituted CANCIDAS can be added to a reduced volume of 0.9 %, 0.45 %, or 0.225 % Sodium Chloride Injection or Lactated Ringers Injection, not to exceed a final concentration of 0.5 mg/ml. This infusion solution must be used within 24 hours if stored at or below 25°C or within 48 hours if stored refrigerated at 2 to 8°C.

Preparation notes:

- a. The white to off-white cake will dissolve completely. Mix gently until a clear solution is obtained.
- b. Visually inspect the reconstituted solution for particulate matter or discolouration during reconstitution and prior to infusion. Do not use if the solution is cloudy or has precipitated.
- c. CANCIDAS is formulated to provide the full labeled vial dose (50 mg) when 10 ml is withdrawn from the vial.

CANCIDAS 70 mg powder for concentrate for solution for infusion

INSTRUCTIONS FOR USE IN ADULT PATIENTS

Step 1 Reconstitution of conventional vials

To reconstitute the powder bring the vial to room temperature and aseptically add 10.5 ml of water for injection. The concentrations of the reconstituted vials will be: 7.2 mg/ml.

The white to off-white compact lyophilised powder will dissolve completely. Mix gently until a clear solution is obtained. Reconstituted solutions should be visually inspected for particulate matter or discolouration. This reconstituted solution may be stored for up to 24 hours at or below 25°C.

Step 2 Addition of reconstituted CANCIDAS to patient infusion solution

Diluents for the final solution for infusion are: sodium chloride solution for injection, or lactated Ringer's solution. The solution for infusion is prepared by aseptically adding the appropriate amount of reconstituted concentrate (as shown in the table below) to a 250 ml infusion bag or bottle. Reduced volume infusions in 100 ml may be used, when medically necessary, for 50 mg or 35 mg daily doses. Do not use if the solution is cloudy or has precipitated.

PREPARATION OF THE SOLUTION FOR INFUSION IN ADULTS

DOSE*	Volume of reconstituted CANCIDAS for transfer to intravenous bag or bottle	Standard preparation (reconstituted CANCIDAS added to 250 ml) final concentration	Reduced volume infusion (reconstituted CANCIDAS added to 100 ml) final concentration
70 mg	10 ml	0.28 mg/ml	Not Recommended
70 mg (from two 50 mg vials)**	14 ml	0.28 mg/ml	Not Recommended

DOSE*	Volume of reconstituted CANCIDAS for transfer to intravenous bag or bottle	Standard preparation (reconstituted CANCIDAS added to 250 ml) final concentration	Reduced volume infusion (reconstituted CANCIDAS added to 100 ml) final concentration
35 mg for moderate hepatic impairment (from one 70 mg vial)	5 ml	0.14 mg/ml	0.34 mg/ml

* 10.5 ml should be used for reconstitution of all vials.

**If 70 mg vial is not available, the 70 mg dose can be prepared from two 50 mg vials.

INSTRUCTIONS FOR USE IN PAEDIATRIC PATIENTS

Calculation of Body Surface Area (BSA) for paediatric dosing

Before preparation of infusion, calculate the body surface area (BSA) of the patient using the following formula: (Mosteller Formula)

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

Preparation of the 70 mg/m² infusion for paediatric patients >3 months of age (using a 70-mg vial)

- Determine the actual loading dose to be used in the paediatric patient by using the patient's BSA (as calculated above) and the following equation:
BSA (m²) X 70 mg/m² = Loading Dose
The maximum loading dose on Day 1 should not exceed 70 mg regardless of the patient's calculated dose.
- Equilibrate the refrigerated vial of CANCIDAS to room temperature.
- Aseptically add 10.5 ml of water for injection.^a This reconstituted solution may be stored for up to 24 hours at or below 25°C.^b This will give a final casposfungin concentration in the vial of 7.2 mg/ml.
- Remove the volume of medicinal product equal to the calculated loading dose (Step 1) from the vial. Aseptically transfer this volume (ml)^c of reconstituted CANCIDAS to an IV bag (or bottle) containing 250 ml of 0.9 %, 0.45 %, or 0.225 % Sodium Chloride Injection, or Lactated Ringers Injection. Alternatively, the volume (ml)^c of reconstituted CANCIDAS can be added to a reduced volume of 0.9 %, 0.45 %, or 0.225 % Sodium Chloride Injection or Lactated Ringers Injection, not to exceed a final concentration of 0.5 mg/ml. This infusion solution must be used within 24 hours if stored at or below 25°C or within 48 hours if stored refrigerated at 2 to 8°C.

Preparation of the 50 mg/m² infusion for paediatric patients >3 months of age (using a 70-mg vial)

- Determine the actual daily maintenance dose to be used in the paediatric patient by using the patient's BSA (as calculated above) and the following equation:
BSA (m²) X 50 mg/m² = Daily Maintenance Dose
The daily maintenance dose should not exceed 70 mg regardless of the patient's calculated dose.
- Equilibrate the refrigerated vial of CANCIDAS to room temperature.
- Aseptically add 10.5 ml of water for injection.^a This reconstituted solution may be stored for up to 24 hours at or below 25°C.^b This will give a final casposfungin concentration in the vial of 7.2 mg/ml.
- Remove the volume of medicinal product equal to the calculated daily maintenance dose (Step 1) from the vial. Aseptically transfer this volume (ml)^c of reconstituted CANCIDAS to an IV bag (or bottle) containing 250 ml of 0.9 %, 0.45 %, or 0.225 % Sodium Chloride Injection, or Lactated Ringers Injection. Alternatively, the volume (ml)^c of reconstituted CANCIDAS can be added to a reduced volume of 0.9 %, 0.45 %, or 0.225 % Sodium Chloride Injection or Lactated Ringers Injection, not to exceed a final concentration of 0.5 mg/ml. This infusion solution must be used within 24 hours if stored at or below 25°C or within 48 hours if stored refrigerated at 2 to 8°C.

Preparation notes:

- a. The white to off-white cake will dissolve completely. Mix gently until a clear solution is obtained.
- b. Visually inspect the reconstituted solution for particulate matter or discolouration during reconstitution and prior to infusion. Do not use if the solution is cloudy or has precipitated.
- c. CANCIDAS is formulated to provide the full labelled vial dose (70 mg) when 10 ml is withdrawn from the vial.

Review date:

August 2020

Manufactured by:

FAREVA MIRABEL

France

For:

MERCK SHARP & DOHME CORP.

United States of America.

References:

European Medicines Agency. Cancidas Summary of Product Characteristics

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cancidas-previous-caspofungin-msd>