

Información Seleccionada de Seguridad sobre CANCIDAS® (Acetato de Caspofungina)

Indicaciones

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

Posología y forma de administración:

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. No es necesario ningún ajuste de dosis en función del sexo o de la raza.

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. 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). Para reconstituir el polvo, llevar el vial a temperatura ambiente y añadir asépticamente 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 (No utilizar si la solución está turbia o se ha precipitado). 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. Los diluyentes para la solución final para perfusión son: solución de cloruro sódico para inyección o solución de lactato de Ringer. La solución para perfusión se prepara añadiendo asépticamente la cantidad apropiada del concentrado reconstituido a una bolsa o frasco de perfusión 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 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 perfusión debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas sólidas o de un cambio de color.

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>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.

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:

- No se requiere ajuste de dosis en mayores de 65 años, hay pocos datos.
- No es necesario ajustar la dosis por insuficiencia renal.
- 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. Se espera una mayor exposición que en la insuficiencia hepática moderada y caspofungina se debe utilizar con precaución en estos pacientes.
- 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. Las mujeres que reciban caspofungina no deben dar el pecho.

Coadministración con inductores de enzimas metabólicas

Los pocos datos sugieren que cuando se administra caspofungina en pacientes adultos junto 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. Cuando se administra caspofungina a pacientes pediátricos (de 12 meses a 17 años) junto con los mismos inductores de enzimas metabólicas, 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 perfusión intravenosa lenta a lo largo de aproximadamente 1 hora.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias / Precauciones generales

Se ha notificado anafilaxia durante la administración de caspofungina. Si ésto 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 caspofungina y ciclosporina se administran concomitantemente debería considerarse una estrecha monitorización de las enzimas hepáticas.

En pacientes adultos con insuficiencia hepática leve y moderada, el AUC aumenta un 20 % y un 75 %, respectivamente. Se recomienda una reducción de la dosis diaria a 35 mg en adultos con insuficiencia hepática moderada. 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. Esta especialidad farmacéutica contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento. Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrosis epidérmica tóxica (NET) después de la comercialización de caspofungina. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de reacción alérgica de la piel.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

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

En dos estudios clínicos realizados en sujetos adultos sanos, ciclosporina A (una dosis de 4 mg/kg o dos dosis de 3 mg/kg administradas con 12 horas de diferencia) aumentó el AUC de caspofungina en aproximadamente un 35 %. Estos aumentos del AUC probablemente sean debidos a la disminución de la captación de caspofungina por el hígado. 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. 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 la AUC 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 la AUC pero los niveles mínimos fueron un 30 % menor que en los sujetos adultos que recibieron solo caspofungina. 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 (AUC) de caspofungina. Cuando se administran 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.

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 administración conjunta 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).

Reacciones secundarias o adversas:

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia y reacciones adversas posiblemente mediadas por histamina). En pacientes con aspergilosis invasora también se han notificado edema pulmonar, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) e infiltrados radiográficos. 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 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 dolor de cabeza (2.9 %).

Antes de prescribir CANCIDAS®, consulte la información para prescribir completa