



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº

0 4 7 9

BUENOS AIRES, **20 ENE 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013956-15-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CANCIDAS / CASPOFUNGINA ACETATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, CASPOFUNGINA ACETATO 50 mg – 70 mg, aprobada por Certificado Nº 49.594.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

0 4 7 9

Que a fojas 212 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101/15 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada CANCIDAS / CASPOFUNGINA ACETATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, CASPOFUNGINA ACETATO 50 mg - 70 mg, aprobada por Certificado N° 49.594 y Disposición N° 2149/01 propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., cuyos textos constan de fojas 98 a 148, para los prospectos y de fojas 149 a 166, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2149/01 los prospectos autorizados por las fojas 98 a 114 y la información para el paciente autorizada por las fojas 149 a 154, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

0 4 7 9

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.594 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

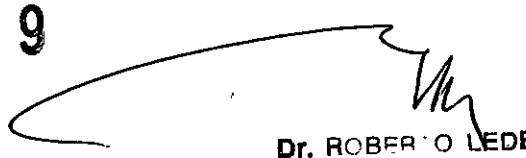
ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-013956-15-6

DISPOSICIÓN N°

0 4 7 9

Jfs


Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**0479**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.594 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: CANCIDAS / CASPOFUNGINA ACETATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, CASPOFUNGINA ACETATO 50 mg – 70 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2149/01.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012114-00-9.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 2497/13 (prospectos).	Prospectos de fs. 98 a 148, corresponde desglosar de fs. 98 a 114. Información para el paciente de fs. 149 a 166, corresponde desglosar de fs. 149 a 154.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., Titular del Certificado de Autorización N° 49.594 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de...**20 ENE** 2016

Expediente N° 1-0047-0000-013956-15-6

DISPOSICIÓN N°

Jfs

0 4 7 9

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

0 4
20 ENE 2014

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CANCIDAS®

Caspofungina Acetato 50 mg - 70 mg

Polvo liofilizado para inyectable – Vía intravenosa

Sírvase leer esta información con detenimiento antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta. Alguna información puede haber cambiado.

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a Usted. No se lo dé a ninguna otra persona

1. Qué es Cancidas y para qué se utiliza?

Qué es Cancidas?

Cancidas contiene un medicamento llamado caspofungina. Este pertenece a un grupo de medicamentos denominados antifúngicos.

Para qué se utiliza Cancidas?

Cancidas se utiliza para tratar las siguientes infecciones en niños, adolescentes y adultos:

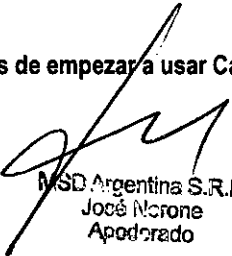
- infecciones fúngicas graves en sus tejidos u órganos (denominadas "candidiasis invasora"). Esta infección está causada por células de hongos (levaduras) llamadas Candida. Las personas que pueden sufrir este tipo de infección incluyen a aquellas que se acaban de someter a una operación o aquellas cuyo sistema inmunitario está debilitado. Fiebre y escalofríos que no responden al tratamiento antibiótico son los síntomas más frecuentes de este tipo de infección.
- infecciones fúngicas en su nariz, senos nasales o pulmones (denominadas "aspergilosis invasora") si otros tratamientos antifúngicos no han funcionado o han causado efectos adversos.
Esta infección está causada por mohos denominados Aspergillus.
Las personas que pueden sufrir este tipo de infección incluyen a aquellas que están recibiendo quimioterapia, aquellas que se han sometido a un trasplante y aquellas cuyo sistema inmunitario está debilitado.
- presuntas infecciones fúngicas si tiene fiebre y un recuento bajo de leucocitos, que no han mejorado con el tratamiento con un antibiótico. Las personas que tienen riesgo de sufrir una infección fúngica incluyen a aquellas que se acaban de someter a una operación o aquellas cuyo sistema inmunitario está debilitado.

Cómo actúa Cancidas?

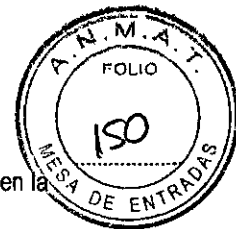
Cancidas hace que las células de los hongos sean frágiles e impide que el hongo crezca adecuadamente. Esto impide que la infección se propague y proporciona a las defensas naturales del organismo la posibilidad de librarse completamente de la infección.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Cancidas

No use Cancidas:


MSD Argentina S.R.L.
José Nicrone
Aprobado


MSD ARGENTINA S.R.L.
Erm. Alejandro H. Balonas
Co-Director Técnico



- si es alérgico a caspofungina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar su medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Cancidas si:

- es alérgico a cualquier otro medicamento
- ha tenido alguna vez problemas hepáticos; podría necesitar una dosis distinta de este medicamento
- ya está tomando ciclosporina (que se usa para evitar el rechazo del trasplante de órganos o para causar una supresión de su sistema inmunitario), ya que es probable que su médico tenga que realizar análisis de sangre adicionales durante el tratamiento
- ha tenido alguna vez cualquier otro problema médico.

Si cualquiera de los puntos anteriores se refiere a usted (o no está seguro) consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Cancidas.

Uso de Cancidas con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta, incluyendo plantas medicinales. Esto se debe a que Cancidas puede afectar a la forma en la que actúan otros medicamentos. También otros medicamentos pueden afectar a la forma en la que actúa Cancidas.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- ciclosporina o tacrolimus (que se usan para evitar el rechazo del trasplante de órganos o para causar una supresión de su sistema inmunitario), ya que es probable que su médico tenga que realizar análisis de sangre adicionales durante su tratamiento
- algunos medicamentos anti-VIH como efavirenz o nevirapina
- fenitoína o carbamazepina (que se utilizan para el tratamiento de las convulsiones)
- dexametasona (un esteroide)
- rifampicina (un antibiótico).

Si cualquiera de los puntos anteriores se refiere a usted (o no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Cancidas.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

- No se ha estudiado Cancidas en mujeres embarazadas. Sólo debe utilizarse en el embarazo si el beneficio potencial justifica los posibles riesgos para el bebé en desarrollo.

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

MSD ARGENTINA S.R.L.
Farm. Alejandro H. Balonas
Co-Director Técnico

0479



- Las mujeres que usen Cancidas no deben dar el pecho.

Conducción y uso de máquinas

No existe información que sugiera que Cancidas influye en la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Cancidas contiene sacarosa

Cancidas contiene sacarosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha dicho que no puede tolerar o digerir algunos azúcares, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar este medicamento.

3. Cómo usar Cancidas

Cancidas siempre será preparado y le será administrado por un profesional de la salud.

Se le administrará Cancidas:

- una vez al día
- mediante inyección lenta en una vena (infusión intravenosa)
- durante alrededor de 1 hora.

Su médico determinará la duración del tratamiento y la cantidad de Cancidas que se le administrará cada día. Su médico monitorizará si el efecto del medicamento es adecuado. Si pesa más de 80 kg, es posible que necesite una dosis distinta.

Niños y adolescentes

La dosis para niños y adolescentes puede ser diferente a la dosis en adultos.

Si usa más Cancidas del que debe

Su médico decidirá cuánto Cancidas necesita y durante cuánto tiempo cada día. Si le preocupa que le hayan podido administrar demasiado Cancidas, informe a su médico o enfermero en seguida.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - (011) 4962-6666/2247; 0800-444-8694

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Consulte a su médico en seguida si nota alguno de los siguientes efectos adversos – es posible que necesite tratamiento médico urgente:

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Aprobado

MSD ARGENTINA S.R.L.
Farm. Alejandro H. Balonas
Co-Director Técnico



- erupción, picor, sensación de calor; hinchazón de su cara, labios o garganta o problemas para respirar: es posible que esté teniendo una reacción histamínica al medicamento.
- dificultad para respirar con sibilancias o empeoramiento de una erupción que ya existía: es posible que esté teniendo una reacción alérgica al medicamento.
- tos, dificultades respiratorias graves: si usted es un adulto y tiene aspergilosis invasora, es posible que experimente un problema respiratorio grave que podría dar lugar a una insuficiencia respiratoria.

Como ocurre con cualquier medicamento de venta con receta, algunos efectos adversos pueden ser graves. Pida más información a su médico.

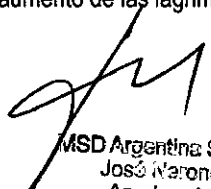
Otros efectos adversos en adultos incluyen:

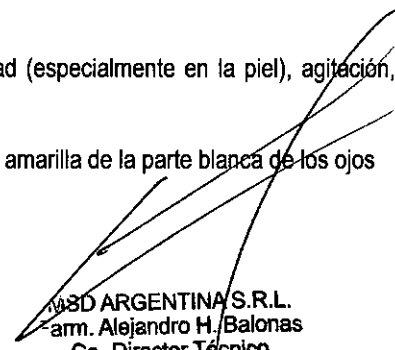
Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- Descenso de la hemoglobina (descenso de la sustancia que transporta el oxígeno en la sangre), disminución de los leucocitos
- Descenso de la albúmina (un tipo de proteína) en su sangre, descenso del potasio o niveles bajos de potasio en la sangre
- Cefalea
- Inflamación de la vena
- Falta de aliento
- Diarrea, náuseas o vómitos
- Cambios en algunos análisis de sangre de laboratorio (como valores incrementados de algunas pruebas hepáticas)
- Picor, erupción, enrojecimiento de la piel o sudoración más de lo normal
- Dolor de las articulaciones
- Escalofríos, fiebre
- Picor en el lugar de la inyección.

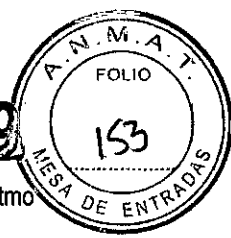
Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- Cambios en algunos análisis de sangre de laboratorio (incluidos enfermedades de la coagulación de la sangre, plaquetas, glóbulos rojos y leucocitos)
- Pérdida de apetito, aumento en la cantidad de líquido corporal, desequilibrio en la sal del cuerpo, nivel elevado de azúcar en la sangre, nivel bajo de calcio en la sangre, niveles bajos de magnesio en la sangre, aumento del nivel de ácidos en la sangre
- Desorientación, sensación de nervios, no ser capaz de dormir
- Sensación de mareo, disminución de las sensaciones o la sensibilidad (especialmente en la piel), agitación, sensación de sueño, cambio en el gusto, cosquilleo o entumecimiento
- Visión borrosa, aumento de las lágrimas, párpado hinchado, coloración amarilla de la parte blanca de los ojos


MSD Argentina S.R.L.
José Narone
Apoñerado


MSD ARGENTINA S.R.L.
Dr. Alejandro H. Balonas
Co-Director Técnico

0479



- Sensación de latidos cardíacos rápidos o irregulares, latido cardíaco rápido, latido cardíaco irregular, ritmo cardíaco anormal, insuficiencia cardíaca
- Rubor, sofocos, presión arterial elevada, presión arterial baja, enrojecimiento a lo largo de una vena que está muy sensible al tacto,
- Tensión en las bandas de músculo alrededor de las vías aéreas, que conduce a sibilancias o tos, velocidad de respiración rápida, falta de aliento que hace despertarse, escasez de oxígeno en la sangre, ruidos respiratorios anormales, sonidos crepitantes en los pulmones, sibilancias, congestión nasal, tos, dolor de garganta
- Dolor de abdomen, dolor de la parte superior del abdomen, hinchazón abdominal, estreñimiento, dificultad para tragar, sequedad de boca, indigestión, expulsión de gases, molestias gástricas, hinchazón debida a acumulación de líquido
- Disminución del flujo de bilis, aumento de tamaño del hígado, coloración amarilla de la piel y/o de la parte blanca de los ojos, lesión del hígado causada por un fármaco o un compuesto químico, trastorno del hígado
- Tejido de la piel anormal, picor generalizado, ronchas, erupción de apariencia variada, piel anormal, manchas rojas, a menudo con picor, en brazos y piernas y a veces, en la cara y el resto del cuerpo
- Dolor de espalda, dolor en un brazo o pierna, dolor óseo, dolor muscular, debilidad muscular
- Pérdida de la función del riñón, pérdida súbita de la función del riñón
- Dolor en el lugar del catéter, síntomas en el lugar de la inyección (enrojecimiento, bulto duro, dolor, hinchazón, irritación, erupción, ronchas, fuga de líquido del catéter al tejido), inflamación de la vena en el lugar de la inyección
- Aumento de la presión arterial y alteraciones en algunos análisis de sangre de laboratorio (como pruebas de electrolitos del riñón y pruebas de coagulación), aumento de niveles de medicamentos que usted esté tomando que debilitan el sistema inmunitario.
- Malestar torácico, dolor torácico, sensación de cambio de la temperatura corporal, sentirse generalmente indispuesto, dolor general, hinchazón de la cara, hinchazón de los tobillos, las manos o los pies, hinchazón, dolor a la palpación, sensación de cansancio.

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

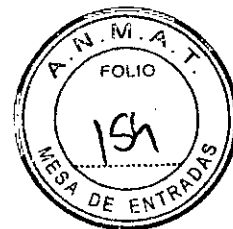
- Fiebre

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- Cefalea
- Latido cardíaco rápido
- Rubor, presión arterial baja
- Cambios en algunos análisis de sangre de laboratorio (valores aumentados de algunas pruebas hepáticas)
- Picor, erupción
- Dolor en el lugar de catéter
- Escalofríos

MSD Argentina S.R.L.
José Merone
Aprobado

MSD ARGENTINA S.R.L.
Farm. Alejandro H. Balonas
Co-Director Técnico



- Cambios en algunos análisis de sangre de laboratorio

Otros efectos adversos comunicados desde que el medicamento está comercializado

Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse:

- Problemas hepáticos
- Hinchazón de los tobillos, las manos o los pies
- Se han comunicado aumentos de los niveles de calcio en la sangre.
- Erupción cutánea, descamación de la piel, llagas, urticaria, grandes áreas de descamación de la piel

5. Conservación de Cancidas

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja.

Conservar el vial entre 2 – 8°C, protegido de la luz.

Una vez reconstituido y diluido el producto no deberá superar los 25°C y deberá utilizarse dentro de las 24 horas.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cancidas

- El principio activo es caspofungina.
- Los demás componentes son sacarosa, manitol, ácido acético glacial e hidróxido de sodio (ver la sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Cancidas).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
 Certificado N° 49.594

Fabricado por: **Merck Sharp & Dohme-Chibret**, Route de Marsat, Riom 63963, Clermont – Ferrand, Cedex 9-Francia
 INDUSTRIA FRANCESA

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

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?

Este prospecto se revisó por última vez:...

WPP1-MK0991-IV-102015

MSD Argentina S.R.L.
 José Merone
 Apoderado

MSD ARGENTINA S.R.L.
 Farm. Alejandro H. Balonas
 En- Director Técnico

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR**CANCIDAS®****Caspofungina Acetato 50 mg - 70 mg**

Polvo liofilizado para inyectable – Vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

0 4 7 9

FÓRMULA:

Cada vial de 50 mg contiene: **Caspofungina Acetato** (Equivalente a 54,6 y 75,6 mg de ácido libre anhidro) **60,60 mg**. Excipientes: Sacarosa 39,00 mg; Manitol 26,00 mg; Ácido acético glacial 2,00 mg; Hidróxido de Sodio c.s.p. pH = 6.

Cada vial de 70 mg contiene: **Caspofungina Acetato** (Equivalente a 54,6 y 75,6 mg de ácido libre anhidro) **83,90 mg**. Excipientes: Sacarosa 54,00 mg; Manitol 36,00 mg; Ácido acético glacial 2,70 mg; Hidróxido de Sodio c.s.p. pH = 6

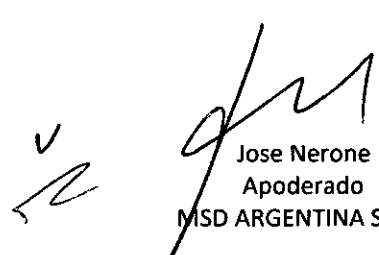
DESCRIPCIÓN Y ACCIÓN TERAPÉUTICA:

CANCIDAS (Caspofungina Acetato), es un producto estéril y liofilizado, para infusión intravenosa, que contiene un compuesto lipopeptídico semisintético (equinocandina) sintetizado a partir de un producto de fermentación de *Glarea lozoyensis*. CANCIDAS es el primero de una nueva clase de drogas antifúngicas (equinocandinas) que inhiben la síntesis de β (1,3)-D-glucano, un componente integral de la pared fúngica celular. Según Código ATC se clasifica como: J02AX04 – Antimicóticos de uso sistémico.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:**Actividad in Vitro**

Caspofungina exhibe actividad in vitro contra especies *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans* y *Aspergillus candidus*) y especies *Candida* (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, y *Candida tropicalis*, *Candida dubliniensis*, *Candida kefir*, *Candida lipolytica*, *Candida lusitanae* y *Candida rugosa*. No se han establecido métodos de análisis de susceptibilidad estandarizados para equinocandinas en el caso de levaduras y hongos filamentosos, y los resultados de los estudios de susceptibilidad no se correlacionan con el resultado clínico.

Los estándares interpretativos (o puntos límites) para el caspofungina en contra de las especies *Candida* son aplicables solamente a las pruebas desarrolladas usando el método de referencia de dilución de caldos microbiológicos CLSI (M27-A3) para concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) leídas como puntos finales de inhibición parcial a las 24 horas. Los valores de CIM para caspofungina usando dicho método (M27-A3) deberían ser interpretados de acuerdo al criterio suministrado en la tabla 1 abajo.



Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



C Confidencial



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

Tabla 1

Criterio interpretativo de susceptibilidad para Caspofungina contra las especies Candida

Patógeno	CIM de microdilución de caldo* (µg/ml) a las 24 horas.			
	Susceptible	Indeterminado	Resistente	No susceptible
Especies Cándida	≤ 2	†	†	>2

* Un reporte de "Susceptible" indica que es probable que el patógeno sea inhibido si el compuesto antimicrobial en la sangre alcanza las concentraciones usualmente alcanzables.

† La ausencia actual de datos en las cepas resistentes a caspofungina impide definir otra categoría más que "Susceptible". Los resultados de las pruebas de producción de las cepas sugestivos de una categoría "No susceptible" deberían ser reevaluados, y si el resultado se confirma, la cepa debería ser presentada a un laboratorio de referencia para más evaluaciones.

Control de calidad:

Los procesos de testeo estandarizados de susceptibilidad requieren del uso de organismos de control de calidad para controlar los aspectos técnicos de estos procedimientos. El estándar de caspofungina en polvo debería proveer el siguiente rango de valores:

Tabla 2

Rangos aceptables de control de calidad para Caspofungina para ser usados en la validación de los tests de susceptibilidad

Cepa control	Dilución de caldos microbiológicos (CIM en µg/ml) a 24 hs
Candida parapsilosis ATCC* 22019	0.25-1.0
Candida Krusei ATCC 6258	0.12-1.0

*Los rangos de control de calidad no han sido establecidos para esta combinación de cepa/ agente antifúngico debido a la extensa variación interlaboratorios durante los estudios iniciales de control de calidad.

Actividad en Vivo

En estudios en los cuales los puntos finales fueron prolongación de la sobrevida de los ratones infectados y reducción de *C. albicans* en los órganos objetivo, Caspofungina resultó activo cuando fue administrado por vía parenteral a ratones inmunocompetentes e inmunosuprimidos durante un lapso tan prolongado como 24 horas luego de una infección diseminada por *C. albicans*. Caspofungina administrado por vía parenteral a roedores inmunocompetentes e inmunosuprimidos, durante un lapso tan prolongado como 24 horas luego de una infección diseminada o pulmonar con *Aspergillus fumigatus*, demostró una sobrevida prolongada, la cual no estuvo asociada en forma consistente con una reducción en la carga micológica.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

Resistencia Cruzada

El acetato de Caspofungina es activo contra cepas de *Candida* con resistencia intrínseca o adquirida al fluconazol, anfotericina B, o flucytosina en forma consistente con sus diferentes mecanismos de acción.

Resistencia a las drogas

Una concentración inhibitoria mínima de caspofungina de $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ ("Susceptible" por Tabla 1) indica que es probable que la cepa *Candida* sea inhibida si se logran las concentraciones terapéuticas de caspofungina; hay insuficiente información de resultados de tratamiento en cepas con susceptibilidad reducida al caspofungina para definir otra categoría que no sea "susceptible". Las infecciones intercurrentes con cepas *Candida*, que requieren concentraciones de caspofungina $> 2 \mu\text{g/ml}$ para la inhibición del crecimiento, se han desarrollado en un modelo de ratón con infección de *C. albicans* y en algunos pacientes con infecciones de *Candida*. Algunas de estas cepas tuvieron mutaciones en el gen FKS1. El desarrollo de la resistencia *in vitro* de caspofungina por especies de *Aspergillus*, no hay sido identificada. En la experiencia clínica, la resistencia a la droga en pacientes con Aspergillosis invasiva no ha sido observada. La incidencia de la resistencia a la droga en varias cepas clínicas de especies *Candida* y *Aspergillus* es desconocida.

Interacciones de la Droga

Estudios *in vivo* e *in vitro* del uso en combinación de acetato de caspofungina y con anfotericina B demostraron que no hay antagonismos de la actividad antifúngica contra *A. fumigatus* o *C. albicans*. La significación clínica de estos resultados es aún desconocida.

FARMACOCINÉTICA


Distribución

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

Metabolismo

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 CYP3A4. Caspofungina no es sustrato de la glucoproteína P y es un mal sustrato de las enzimas del citocromo P450.


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.




 Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

Eliminación y excreción

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 infusiones intravenosas únicas durante 1 hora. Inmediatamente después de la infusión tiene lugar una corta fase alfa, seguida por una fase beta con una semivida de 9 a 11 horas. También tiene lugar una fase gamma adicional con una semivida de 45 horas. El principal mecanismo que influye en el 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).

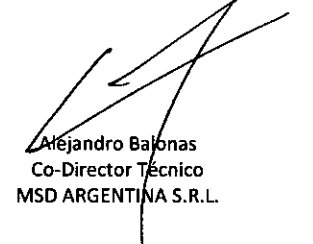
Peso: en el análisis de la farmacocinética de la población se ha encontrado que el peso afecta a la farmacocinética de caspofungina en pacientes adultos con candidiasis. Las concentraciones plasmáticas disminuyen al aumentar el peso. En un paciente adulto que pesa 80 kg se predijo que la exposición media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

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

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), avanzadas (aclaramiento de creatinina de 5 a 30 ml/min) y terminales (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 CANCIDAS 50 mg, no hubo efectos significativos de insuficiencia renal leve a



Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

avanzada sobre las concentraciones de caspofungina. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Caspofungina no es dializable, por lo 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/m^2 al día (máximo 70 mg al día), el AUC_{0-24hr} de caspofungina en plasma fue comparable por lo general al que se observó en adultos que recibieron caspofungina a una dosis de 50 mg al día. Todos los adolescentes recibieron dosis de $>50 \text{ mg}$ 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/m^2 al día (máximo 70 mg al día), el AUC_{0-24hr} de caspofungina en plasma después de múltiples dosis fue comparable al que se observó en adultos que recibieron caspofungina a una dosis de 50 mg al día.

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

En general, los datos disponibles de farmacocinética, eficacia y seguridad son limitados en pacientes de entre 3 y 10 meses. Los datos farmacocinéticos de un niño de 10 meses recibiendo una dosis de 50 mg/m^2 al día mostraron un AUC_{0-24hr} dentro del mismo rango al observado en niños mayores y adultos a las dosis de 50 mg/m^2 y 50 mg respectivamente, mientras que en un niño de 6 meses recibiendo una dosis de 50 mg/m^2 el AUC_{0-24hr} fue algo superior.

En recién nacidos y lactantes (<3 meses) que recibieron caspofungina a una dosis de 25 mg/m^2 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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

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

INDICACIONES:

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

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

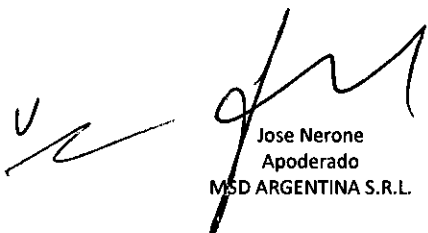
Recomendaciones generales en pacientes adultos

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

Tratamiento Empírico

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

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



Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial



Alejandro Balonjas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

Candidiasis invasiva

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

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

Candidiasis Esofágica

Debe administrarse 50 mg diarios.

Aspergilosis invasiva

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

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

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


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

Pacientes con Insuficiencia Hepática

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

Pacientes pediátricos

CANCIDAS debe ser administrado en pacientes pediátricos (de 3 meses a 17 años de edad) mediante infusión intravenosa lenta durante aproximadamente 1 hora. La posología en pacientes pediátricos (3 meses a 17 años de edad) debe basarse en el área de la superficie corporal (ver *instrucciones para uso en pacientes pediátricos fórmula Mosteller*). Para todas las indicaciones, una dosis de ataque de 70 mg/m² (no


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

superando a una dosis efectiva de 70 mg diarios) debe ser administrada el día 1, a partir de allí seguir con una dosis de de 50mg/m² diarios (no superando a una dosis efectiva de 70 mg diarios). La duración del tratamiento debe ser individualizada con la indicación, como se describe para cada indicación en adultos (*ver recomendaciones generales en pacientes adultos*).

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

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

Reconstitución de CANCIDAS

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

INSTRUCCIONES PARA USO EN ADULTOS

Paso 1. Reconstitución del frasco-ampolla convencional

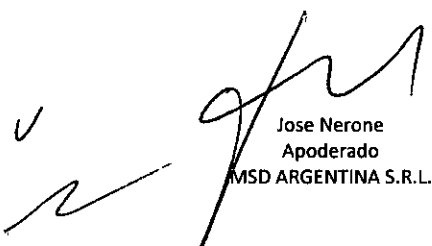
Para reconstituir la droga en polvo, llevar el frasco ampolla convencional refrigerado a temperatura ambiente y agregar en forma aséptica 10,5 ml ya sea de Solución salina 0.9% para inyección o Agua Estéril para inyección, Agua Bacteriostática para Inyección con metilparabeno y propilparabeno, o Agua Bacteriostática para Inyección con alcohol bencílico al 0,9%. La concentración del frasco-ampolla reconstituido será: 7.2 mg/ml (frasco-ampolla de 70 mg) o 5.2 mg/ml (frasco-ampolla de 50 mg).

El polvo compacto blanco a blanquecino se disolverá completamente. Mezclar suavemente hasta obtener una solución clara. La solución reconstituida debe ser examinada visualmente para detectar partículas o decoloración.

Esta solución reconstituida puede conservarse hasta 24 horas a 25°C o menos

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

Los diluyentes para la solución final para infusión al paciente son: Solución Salina Estéril para Inyección o Solución de Ringer Lactato. La infusión standard para el paciente se prepara agregando asépticamente la cantidad apropiada de droga reconstituida (según se muestra en la tabla siguiente) a una bolsa o frasco IV de 250 ml. Pueden utilizarse infusiones de volumen reducido en 100 ml, cuando el médico lo considere necesario, para dosis diarias de 50 mg o 35 mg. No utilizar si la solución está turbia o precipitada. Esta solución para infusión debe ser utilizada



Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

0479

dentro de las 24 horas si es conservada a 25°C o menos, o dentro de las 48 horas si se la conserva refrigerada de 2 a 8°C. CANCIDAS debe ser administrado por infusión intravenosa lenta durante aproximadamente 1 hora.

PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES PARA INFUSIÓN EN ADULTOS

DOSIS*	Volumen de CANCIDAS reconstituido para transferir a la bolsa o frasco IV	Preparación típica (CANCIDAS reconstituido agregado a 250 ml) Concentración final	Infusión de volumen reducido (CANCIDAS reconstituido agregado a 100 ml) Concentración final
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	No recomendado
70 mg (de 2 frascos de 50 mg)**	14 ml	0,28 mg/ml	No recomendado
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	0,47 mg/ml
35 mg para insuficiencia hepática moderada (de un frasco de 70 mg)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml
35 mg para insuficiencia hepática moderada (de un frasco de 50 mg)	7 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

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

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

INSTRUCCIONES DE USO PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS

Cálculo del área de superficie corporal

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

$$\text{Área de superficie corporal (m}^2\text{)}: \frac{\sqrt{\text{altura (cm)} \times \text{peso (kg)}}}{3600}$$

Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

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

1. Determinar la dosis de ataque exacta a ser usada en pacientes pediátricos mediante el área de superficie corporal (como se calculó anteriormente) y la siguiente fórmula:

$$\text{Área de superficie corporal (m}^2\text{)} \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{dosis de ataque}$$

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

2. Llevar el vial refrigerado de CANCIDAS a temperatura ambiente.
3. Agregar en forma aséptica 10,5 ml ya sea de solución de cloruro de sodio 0.9% para inyección, Agua Estéril para inyección, Agua Bacteriostática para Inyección con metilparabeno y propilparabeno o Agua Bacteriostática para Inyección con alcohol bencílico al 0,9%. La solución reconstituida puede almacenarse hasta 24 horas en o por debajo de los 25°C. La concentración del frasco-ampolla reconstituido será: 7.2 mg/ml.
4. Extraer del vial un volumen igual al calculado para la dosis de carga (paso 1) Transferir asépticamente ese volumen (ml) a una bolsa o frasco IV conteniendo 250 ml de solución de cloruro de sodio para inyección 0.9%, 0.45 % o 0.225% o solución de lactato Ringer para inyección. Alternativamente el volumen (ml) reconstituido de CANCIDAS puede ser adicionado a un volumen menor de solución de cloruro de sodio para inyección 0.9%, 0.45 % o 0.225% o solución de lactato Ringer para inyección, no excediendo la concentración final de 0.5 mg/ml. Esta solución para infusión debe ser utilizada dentro de las 24 horas si es conservada a 25°C o menos, o dentro de las 48 horas si se la conserva refrigerada de 2 a 8°C.
5. Si la dosis de ataque es < 50 mg, la dosis puede ser preparada a partir del vial de 50 mg (seguir paso 2-4 de la preparación de infusión de 50 mg/m² para pacientes pediátricos de 3 meses de edad o mayores usando vial de 50 mg). La concentración final de Caspofungina en un vial de 50 mg después de la reconstitución será: 5.2 mg/ml.

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

1. Determinar la dosis de mantenimiento diario exacta a ser usada en paciente pediátricos mediante el área de superficie corporal (como se calculó anteriormente) y la siguiente formula:

$$\text{Área de superficie corporal (m}^2\text{)} \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{dosis diaria de mantenimiento}$$

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

2. Llevar el vial refrigerado de CANCIDAS a temperatura ambiente.
3. Agregar en forma aséptica 10,5 ml ya sea de solución de cloruro de sodio 0.9% para inyección, Agua Estéril para inyección, Agua Bacteriostática para Inyección con metilparabeno y propilparabeno, o Agua Bacteriostática para Inyección con alcohol bencílico al 0,9%. La solución reconstituida puede almacenarse hasta 24 hs en por debajo de 25°C. La concentración final del frasco-ampolla reconstituido será: 5.2 mg/ml.



Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

4. Extraer del vial un volumen igual al calculado para la dosis de carga (paso 1). Transferir asépticamente ese volumen (ml) a una bolsa o frasco IV conteniendo 250 ml de solución de cloruro de sodio para inyección 0.9%, 0.45 % o 0.225% o solución de lactato Ringer para inyección. Alternativamente el volumen (ml) reconstituido de CANCIDAS puede ser adicionado a un volumen menor de solución de cloruro de sodio para inyección 0.9%, 0.45 % o 0.225% o solución de lactato Ringer para inyección, no excediendo la concentración final de 0.5 mg/ml. Esta solución para infusión debe ser utilizada dentro de las 24 horas si es conservada a 25°C o menos o dentro de las 48 horas si se la conserva refrigerada de 2 a 8°C.
5. Si la dosis diaria de mantenimiento real es >50 mg, la dosis puede ser preparada a partir del vial de 70 mg [seguir paso 2-4 de la preparación de infusión de 70 mg/m² para pacientes pediátricos de 3 meses de edad o mayores (usando vial de 70 mg)]. La concentración final de Caspofungina en un vial de 70 mg después de de la reconstitución será: 7.2 mg/ml.

Notas de preparación:

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

CONTRAINDICACIONES:

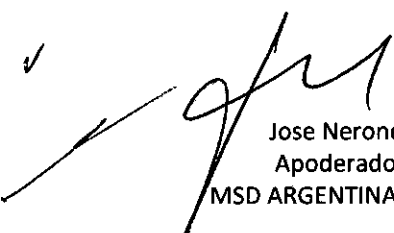
CANCIDAS está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

PRECAUCIONES:

Durante la administración de CANCIDAS se ha reportado anafilaxis. Si esto ocurre, CANCIDAS debe ser discontinuado y administrado apropiadamente. Se han reportado reacciones adversas posiblemente mediadas por histamina, incluyendo erupción cutánea, tumefacción facial, angioedema, prurito, sensación de calor, o broncoespasmo, las cuales podrían requerir la discontinuación y /o la administración de un tratamiento apropiado.

El uso concomitante de CANCIDAS con ciclosporina ha sido evaluado en voluntarios adultos sanos y en pacientes adultos. Algunos sujetos sanos que recibieron dos dosis de 3 mg/kg de ciclosporina con caspofungina, mostraron elevaciones transitorias de la alanina transami-nasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST), que resultaron ser iguales o menores a 3 veces el limite superior normal (LSN) que se resolvieron con la discontinuación de las drogas. También se produjo un incremento de aproximadamente el 35% en el área bajo la curva (AUC) de caspofungina, cuando se administraron concomitantemente CANCIDAS y ciclosporina; los niveles de ciclosporina en sangre permanecieron sin modificación.

En un estudio retrospectivo de 40 pacientes tratados durante el uso en comercialización de CANCIDAS y ciclosporina de 1 a 290 días (media de 17,5 días) no se detectaron eventos adversos hepáticos serios. Como es de esperar en pacientes con transplante de órganos sólidos o de células madre hematopoyéticas alogénicas, se vieron anomalías frecuentes en las enzimas hepáticas aunque no se observaron elevaciones de ALT que fueron vinculadas a la droga. En 5 pacientes se vieron elevaciones de la AST consideradas al menos posiblemente



Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

vinculadas al tratamiento con CANCIDAS y/o ciclosporina; pero todas fueron menores a 3,6 veces el LSN. Interrupciones de tratamiento debidas a alteraciones de los niveles en las enzimas hepáticas detectadas en laboratorio y de cualquier origen, ocurrieron en 4 pacientes. De éstos, dos se consideraron posiblemente vinculados al tratamiento con CANCIDAS y/o ciclosporina así como a otras posibles causas. En los estudios de uso compasivo y prospectivo de Aspergilosis invasiva, hubo 6 pacientes adultos tratados con CANCIDAS y ciclosporina de 2 a 56 días, y ninguno de estos pacientes experimentó incremento en sus enzimas hepáticas. Esta información sugiere que CANCIDAS puede utilizarse en pacientes que estén recibiendo ciclosporina cuando el potencial beneficio supere los potenciales riesgos.

Se han visto anomalías de laboratorio en la función hepática de voluntarios sanos y en pacientes adultos y pediátricos tratados con CANCIDAS. En algunos pacientes adultos y pediátricos con condiciones subyacentes serias que recibieron múltiples medicaciones concomitantes con CANCIDAS, se reportaron casos aislados de disfunción hepática clínicamente significativa, hepatitis y falla hepática; No se ha establecido una relación causal con CANCIDAS. Los pacientes que desarrollen una función hepática anormal durante la terapia con CANCIDAS deben ser monitoreados por evidencia de empeoramiento de la función hepática y se debe evaluar el riesgo/beneficio de continuar con la terapia con CANCIDAS.

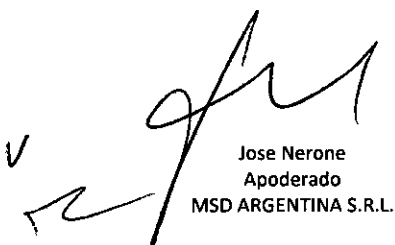
Interacciones Medicamentosas

Los estudios *in vitro* muestran que el acetato de caspofungina no inhibe ninguna enzima del sistema del citocromo P450 (CYP). En estudios clínicos, caspofungina no indujo el metabolismo por CYP3A4 de otras drogas. Caspofungina no es sustrato para la P-glicoproteína y es un sustrato pobre para las enzimas del citocromo P450.

En dos estudios clínicos en adultos, la ciclosporina (una dosis de 4 mg/kg o dos dosis de 3 mg/kg) incrementó el AUC de caspofungina en aproximadamente 35%. Estos aumentos en el AUC probablemente se deban a la captación reducida de caspofungina por el hígado. CANCIDAS no incrementó los niveles plasmáticos de ciclosporina. Existieron incrementos transitorios en la ALT y AST hepáticas cuando CANCIDAS y ciclosporina fueron administrados en forma concomitante. En un estudio retrospectivo de 40 pacientes tratados durante el uso en comercialización de CANCIDAS y/o ciclosporina de 1 a 290 días (media de 17,5 días) no se detectaron eventos adversos hepáticos serios (ver PRECAUCIONES).

Los estudios clínicos realizados en sujetos adultos voluntarios sanos indican que la farmacocinética de CANCIDAS no se ve alterada por itraconazol, anfotericina B, micofenolato, nelfinavir o tacrolimus. CANCIDAS no tuvo efecto sobre la farmacocinética de itraconazol, anfotericina B, rifampicina o el metabolito activo de micofenolato.

CANCIDAS redujo la concentración en sangre de tacrolimus (FK-506) a las 12 horas (C_{12hs}) en un 26%. Para pacientes que reciban ambas terapias, se recomienda el monitoreo estándar de las concentraciones de tacrolimus en sangre y la realización de los correspondientes ajustes de la dosis de tacrolimus.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

0479

Los resultados de dos estudios clínicos de interacciones medicamentosas indican que la rifampicina tanto induce como inhibe la disponibilidad de caspofungina con una inducción neta en estado estable. En un estudio, la rifampicina y caspofungina fueron administrados concomitantemente durante 14 días, iniciándose ambos tratamientos el mismo día. En el segundo estudio, la rifampicina se administró sola durante 14 días para permitir el efecto de inducción para alcanzar el estado estable, y luego se administraron concomitantemente rifampicina y Caspofungina durante 14 días adicionales. Cuando el efecto de inducción de rifampicina se encontró en estado estable, hubo escaso cambio en el AUC o en la concentración de fin de infusión de Caspofungina, pero las concentraciones valle de caspofungina se redujeron en aproximadamente 30%. El efecto inhibitorio de rifampicina se demostró cuando los tratamientos con rifampicina y caspofungina se iniciaron el mismo día, y se produjo una elevación transitoria en las concentraciones plasmáticas de caspofungina en el Día 1 (aproximadamente el 60% de aumento del AUC). Este efecto inhibitorio no fue observado cuando se agregó caspofungina al tratamiento preexistente con rifampicina y no se produjeron elevaciones en las concentraciones de caspofungina. Además, los resultados del screening farmacocinético en adultos sugieren que la administración concomitante de otros inductores del clearance (efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona o carbamazepina) con CANCIDAS puede también dar por resultado reducciones clínicamente significativas de las concentraciones de caspofungina. Los datos disponibles sugieren que el mecanismo de clearance inducible involucrado en la disponibilidad de caspofungina, probablemente sea un proceso de transporte activo más que de metabolismo. Por lo tanto, cuando CANCIDAS es administrado a pacientes adultos concomitantemente con inductores del clearance de drogas, tales como efavirenz, nevirapina, rifampicina, dexametasona, fenitoína o carbamazepina, debe considerarse el uso de una dosis diaria de 70 mg de CANCIDAS (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

En pacientes pediátricos, los resultados de análisis regresivos de farmacocinética sugirieron que la co-administración de dexametasona con CANCIDAS puede resultar en reducciones clínicas significativas en concentraciones valle de Caspofungina. Este hallazgo puede indicar que los pacientes pediátricos tendrían reducciones de la concentración de Caspofungina similares a las observadas en adultos con inductores de Clearance. Cuando CANCIDAS es co-administrado a pacientes pediátricos con drogas inductoras de Clearance, como rifampicina, efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona o carbamazepina, debe considerarse el uso de una dosis diaria de 70 mg/m² de CANCIDAS. (No debe excederse la dosis diaria de 70 mg)

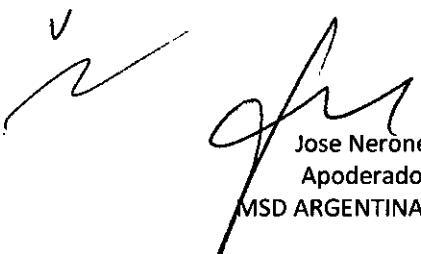
Embarazo

No existe experiencia clínica con mujeres embarazadas. En ratas, caspofungina causó disminución en el peso corporal fetal y aumento en la incidencia de osificación incompleta del cráneo y torso, a una dosis tóxica para la madre de 5 mg/kg/día. Además, a la misma dosis tóxica para la madre, se observó un aumento en la incidencia de costillas cervicales en ratas. Caspofungina ha demostrado cruzar la barrera placentaria en estudios en animales.

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

Lactancia

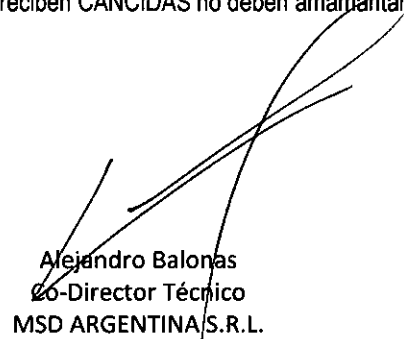
Se desconoce si caspofungina es excretado en la leche humana; por lo tanto, las mujeres que reciben CANCIDAS no deben amamantar.



Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Confidencial



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

Uso en pacientes pediátricos

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

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

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

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

Uso en la Edad Avanzada

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


REACCIONES ADVERSAS:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (Ver PRECAUCIONES)

Pacientes adultos:

En estudios clínicos, 1.865 individuos recibieron dosis únicas o múltiples de CANCIDAS: 564 pacientes febriles neutropénicos (estudio de tratamiento empírico), 382 pacientes con candidiasis invasiva, 297 pacientes con candidiasis esofágica y/u orofaríngea, 228 pacientes con Aspergilosis invasiva y 394 individuos en estudios de fase I.

En el estudio de tratamiento empírico, hubo pacientes que recibieron quimioterapia por su cuadro maligno o recibieron trasplante de células madre hematopoyéticas.


v
Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



En los estudios con los pacientes con infecciones por *Candida* tenían condiciones médicas subyacentes serias (por ej. Enfermedades malignas de la sangre u otras enfermedades malignas, cirugía mayor reciente, HIV), requiriendo medicaciones concomitantes múltiples. Los pacientes de los estudios no comparativos en Aspergilosis frecuentemente tenían condiciones médicas predisponentes serias (por ej. trasplantes de médula ósea o de células madres pluripotentes (stem cells), enfermedades hematológicas malignas, tumores sólidos o trasplantes de órganos) que requerían múltiples medicaciones concomitantes.

Las anomalías clínicas y de laboratorio reportadas como relacionadas con la droga entre todos los pacientes adultos tratados con CANCIDAS (total 1780) fueron típicamente leves y raramente condujeron a la discontinuación del tratamiento.

Comunes	Generales	Fiebre, cefalea, escalofríos
(>1/100)	GI	Náuseas, diarrea, vómitos
	Hepáticas	Niveles elevados de transaminasas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina directa y total)
	Hematológicas	Anemia (disminución de hemoglobina y hematocrito)
	Vasculares periféricas	Flebitis/tromboflebitis, complicaciones en la vena por la infusión, enrojecimiento
	Hueso	Artaglia
	Respiratorias	Disnea
	Dermatológicas	Rash, prurito, transpiración, eritema

Pacientes pediátricos

En estudios clínicos, 171 pacientes pediátricos recibieron dosis únicas o múltiples de CANCIDAS: 104 pacientes febriles neutropénicos, 56 pacientes con candidiasis invasiva, 1 paciente con candidiasis esofágica, 10 pacientes con Aspergilosis invasiva. El perfil clínico de seguridad global de CANCIDAS en pacientes pediátricos es comparable con el perfil de pacientes adultos.

Las anomalías clínicas y de laboratorio reportadas como relacionadas con la droga entre todos los pacientes tratados con CANCIDAS (total 171) fueron típicamente leves y raramente condujeron a la discontinuación del tratamiento.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

Comunes (>1/100)	Generales	Fiebre, cefalea, escalofríos
	Hepáticas	Niveles elevados de transaminasas hepáticas (AST, ALT)
	Cardíacas	Taquicardia
	Vasculares periféricas	Dolor en el sitio de aplicación del catéter, rubor, hipotensión
	Dermatológicas	Rash, prurito

Experiencia post-comercialización

Se reportaron las siguientes reacciones adversas post-comercialización:

Hepatobiliares: casos raros de disfunción hepática.

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

Cardiovasculares: sudoración y edema periférico.

Trastornos de laboratorio: hipercalcemia, aumento de la gamma-glutamilttransferasa.

Hallazgos en Pruebas de Laboratorio

Pacientes adultos:

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

Pacientes pediátricos:

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

SOBREDOSIFICACIÓN:

En estudios clínicos, la dosis más alta fue de 210 mg, la que fue administrada como dosis única a 6 individuos sanos y fue generalmente bien tolerada. Además, la dosis de 150 mg una vez al día durante 51 días fue administrada a 100 pacientes adultos y resultó generalmente bien tolerada. Caspofungina no es dializable.



Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



0479



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centro de

Toxicología:

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar el vial entre 2 – 8°C, protegido de la luz.

Una vez reconstituido y diluido el producto no deberá superar los 25°C y deberá utilizarse dentro de las 24 horas.

PRESENTACIONES:

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.594

Fabricado por: **Merck Sharp & Dohme-Chibret**, Route de Marsat, Riom 63963, Clermont – Ferrand, Cedex 9-Francia.

INDUSTRIA FRANCESA

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

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT: ...

WPC-MK0991-IV-102015

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

Confidencial

Alejandro Balóns
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.