



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº **5991**

BUENOS AIRES, **01 OCT 2010**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015310-10-7 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 rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CANCIDAS / CASPOFUNGIN ACETATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 50mg – 70mg; 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.

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.

Que a fojas 229 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

[Firma manuscrita]



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

5991

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CANCIDAS / CASPOFUNGIN ACETATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 50mg – 70mg; 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 172 a 175, 176 a 179 y 180 a 183, para los rótulos y de fojas 84 a 112, 113 a 141 y 142 a 170, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2149/01 los rótulos autorizados por las fojas 172 a 175 y los prospectos autorizados por las fojas 84 a 112 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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.

57



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº 5991

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-015310-10-7

DISPOSICION Nº

5991

js

**Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5991** 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 / CASPOFUNGIN ACETATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 50mg – 70mg.-

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
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 2811/09.-	Rótulos de fs. 172 a 175, 176 a 179 y 180 a 183, corresponde desglosar de fs. 172 a 175. Prospectos de fs. 84 a 112, 113 a 141 y 142 a 170, corresponde desglosar de fs. 84 a 112.-

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

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 **01 OCT 2010**, del mes de de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-015310-10-7

DISPOSICIÓN N° **5991**

Dr. OTTO A. ORSINGER
 SUB-INTERVENTOR
 A.N.M.A.T.



5991

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

CANCIDAS®

CASPOFUNGIN ACETATO, MSD

50 y 70 mg

Polvo liofilizado para inyectable

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA:

Cada vial contiene:

	<u>50 mg/vial</u>	<u>70 mg/vial</u>
Caspofungin Acetato	60,6	83,9
(Equivalente a 54,6 y 75,6 mg de ácido libre anhidro)		
Sacarosa	39,0	54,0
Manitol	26,0	36,0
Ácido acético glacial	2,0	2,7
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH = 6	pH = 6

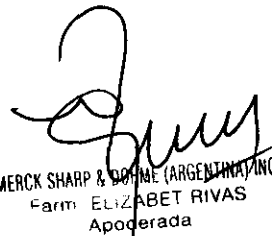
DESCRIPCIÓN Y ACCIÓN TERAPÉUTICA:

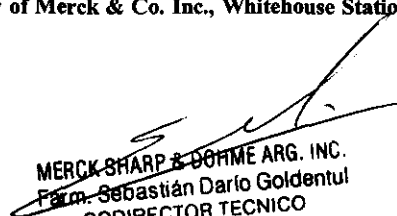
CANCIDAS® (Caspofungin Acetato, MSD), es un producto estéril y liofilizado, para infusión intravenosa, que contiene un compuesto lipopeptídico semisintético (equinocandina) sintetizado a partir de un producto de fermentación de *Glarea lozoyensis*.

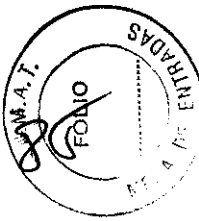
CANCIDAS es el primero de una nueva clase de drogas antifúngicas (equinocandinas) que inhiben la síntesis de β (1,3)-D-glucano, un componente integral de la pared fúngica celular.

Según Código ATC se clasifica como: J02AA – Antimicóticos de uso sistémico.

® Marca Registrada de Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, N.J., EE.UU.


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



5991

ACCION FARMACOLOGICA:

Actividad in Vitro

Caspofungin exhibe actividad in vitro contra especies *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* y *Aspergillus terreus*) y especies *Candida* (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, y *Candida tropicalis*). 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.

Especies de Candida

Los estándares interpretativos (o puntos límites) para el caspofungin 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 caspofungin usando dicho método (M27-A3) deberían ser interpretados de acuerdo al criterio suministrado en la tabla 1 abajo.

Tabla 1
Criterio interpretativo de susceptibilidad para Caspofungin contra las especies Candida

Patógeno	CIM de microdilución de caldo* (µg/ml) a las 24 horas.		
	Susceptible	Indeterminado	Resistente
Especies Candida	≥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.

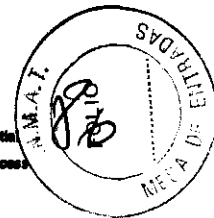
† La ausencia actual de datos en las cepas resistentes a caspofungin impide definir otra categoría más que "Susceptible". Los resultados de las pruebas de producción de las cepas sugestivas de una categoría "No susceptible" deberían ser reevaluados, y si el resultado se confirma, la cepa debería ser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

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

599

Restricted
Confidential
Limited access



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 caspofungin en polvo debería proveer el siguiente rango de valores:

Tabla 2

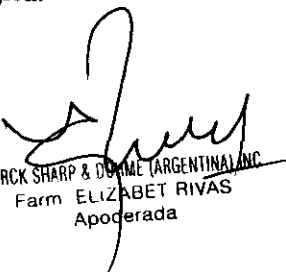
Rangos aceptables de control de calidad para Caspofungin para ser usados en la validación de los tests de susceptibilidad

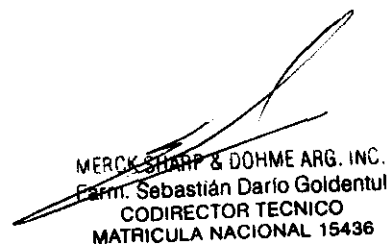
Cepa control	Dilución de caldos microbiológicos (CIM en $\mu\text{g/ml}$) a 24 hs
Candida parapsilosis ATCC* 22019	0.25-1.0
Candida Krusei ATCC 6258	0.12-1.0

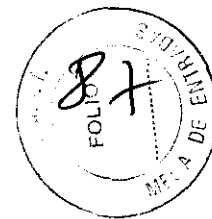
*Los rangos de control de calidad no han sido establecidos para esta combinación de cepa/ agente antifúngico debido a la extensa variación interlaboratorios durante los estudios iniciales de control de calidad.

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, Caspofungin 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*. Caspofungin 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.


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



5991

Resistencia Cruzada

El acetato de Caspofungin 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.


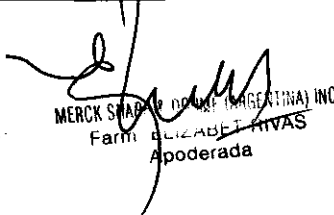
Resistencia a las drogas

Una concentración inhibitoria mínima de caspofungin de ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ (Susceptible) indica que es probable que la cepa *Candida* sea inhibida si se logran las concentraciones terapéuticas de caspofungin; hay insuficiente información de resultados de tratamiento en cepas con susceptibilidad reducida al caspofungin para definir categorías de susceptibilidad. Las infecciones intercurrentes con cepas *Candida*, que requieren concentraciones de caspofungin > 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. 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 caspofungin y 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.

FARMACOCINETICA



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

5991

Distribución

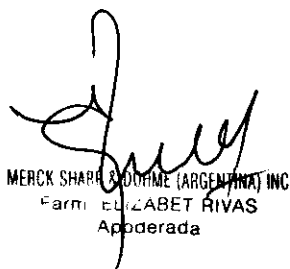
Caspofungin se une extensamente a la albúmina. La fracción de caspofungin no unida en plasma varía desde el 3,5 % en voluntarios sanos al 7,6 % en pacientes con candidiasis invasora. La distribución juega el papel prominente en la farmacocinética de caspofungin en plasma y es el paso limitante en las 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 caspofungin 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 caspofungin es actualmente imposible de obtener.

Metabolismo

Caspofungin 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 caspofungin 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 caspofungin no es un inhibidor de las enzimas 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 del citocromo P450. En estudios clínicos, caspofungin no indujo ni inhibió el metabolismo de otras especialidades farmacéuticas mediante CYP3A4. Caspofungin no es sustrato de la glucoproteína P y es un mal sustrato de las enzimas del citocromo P450.

Eliminación y excreción



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
ApoDERADA



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



La eliminación de caspofungin del plasma es lenta, con un aclaramiento de 10-12 ml/min. Las concentraciones plasmáticas de caspofungin 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.

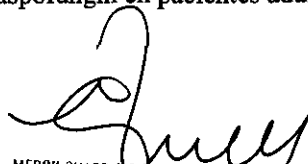
Durante 27 días se recuperó aproximadamente el 75 % de una dosis radiactiva: el 41 % en orina y el 34 % en heces. Durante las primeras 30 horas después de la administración existe poca excreción o biotransformación de caspofungin. La excreción es lenta y la semivida terminal de radiactividad fue de 12 a 15 días. Una pequeña cantidad de caspofungin se excreta sin cambios por la orina (alrededor del 1,4 % de la dosis).

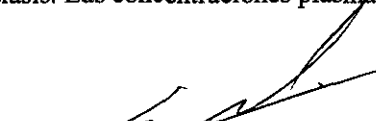
Caspofungin muestra una farmacocinética no lineal moderada con aumento de la acumulación al aumentar la dosis y es dependiente de la dosis en el tiempo hasta alcanzar el estado de equilibrio tras la administración de múltiples dosis.

Poblaciones especiales

Se observó una exposición a caspofungin 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 caspofungin en pacientes adultos con candidiasis. Las concentraciones plasmáti-


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

5991

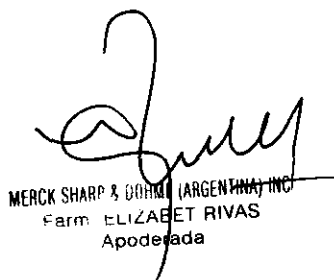
cas disminuyen al aumentar el peso. En un paciente adulto que pesa 80 kg se predijo que la exposición media era un 23 % menor que en un paciente adulto que pesa 60 kg.

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.

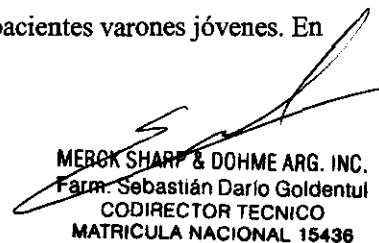
Insuficiencia renal: en un estudio clínico de dosis únicas de 70 mg, la farmacocinética de caspofungin fue similar en voluntarios adultos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) y en sujetos control. Las insuficiencias renales moderadas (aclaramiento de creatinina 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 caspofungin 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 avanzada sobre las concentraciones de caspofungin. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Caspofungin no es dializable, por lo tanto después de hemodiálisis no se requiere una dosis adicional.

Sexo: las concentraciones plasmáticas de caspofungin 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



MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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 caspofungin entre individuos de raza blanca, negra, hispanoamericana y mestizos.


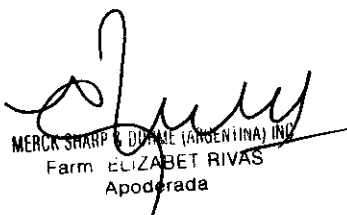
Pacientes pediátricos:

En adolescentes (de 12 a 17 años) que recibieron caspofungin a una dosis de 50 mg/m^2 al día (máximo 70 mg al día), el $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ de caspofungin en plasma fue comparable por lo general al que se observó en adultos que recibieron caspofungin 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 caspofungin 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.

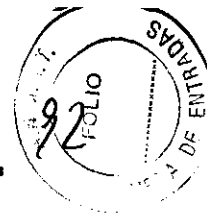
En niños (de 2 a 11 años) que recibieron caspofungin a una dosis de 50 mg/m^2 al día (máximo 70 mg al día), el $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ de caspofungin en plasma después de múltiples dosis fue comparable al que se observó en adultos que recibieron caspofungin a una dosis de 50 mg al día.

En niños de corta edad y niños que comenzaban a andar (de 12 a 23 meses) que recibieron caspofungin a una dosis de 50 mg/m^2 al día (máximo 70 mg al día), el $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ de caspofungin en plasma después de múltiples dosis fue comparable al que se observó en adultos que recibieron caspofungin 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



MERC SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada


MERC SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



5991

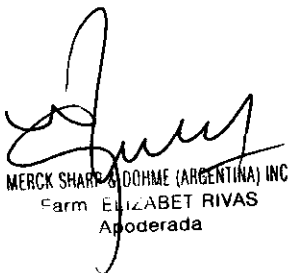
50 mg/m² al día mostraron un AUC_{0-24hr} dentro del mismo rango al observado en niños mayores y adultos a las dosis de 50 mg/m² y 50 mg respectivamente, mientras que en un niño de 6 meses recibiendo una dosis de 50 mg/m² el AUC_{0-24hr} fue algo superior.

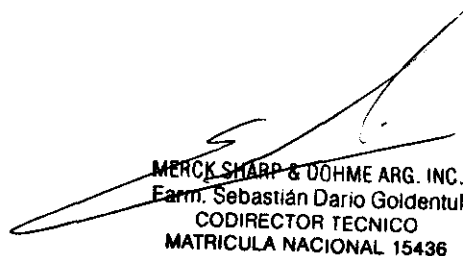
En recién nacidos y lactantes (<3 meses) que recibieron caspofungin a una dosis de 25 mg/m² al día (que se corresponde a una media de 2,1 mg/kg al día), la concentración máxima de caspofungin (C_{1hr}) y la concentración mínima de caspofungin (C_{24hr}) después de múltiples dosis fue comparable a la que se observó en adultos que recibieron caspofungin 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.


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

- 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:

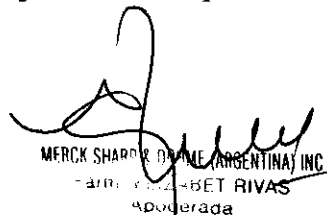
Recomendaciones generales

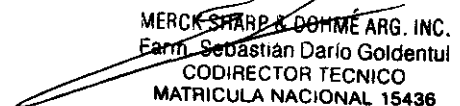
CANCIDAS debe ser administrado mediante infusión intravenosa lenta durante aproximadamente 1 hora.

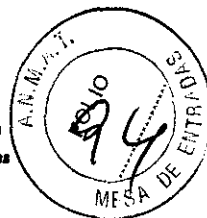
Tratamiento Empírico

Debe administrarse una dosis de ataque única de 70 mg el Día 1, seguida por 50 mg diarios de allí en adelante. 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 no menos 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.




MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ROSA BET RIVAS
Apoderada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



5991

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.

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.


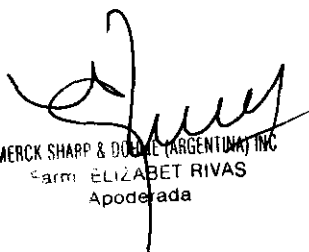
La seguridad y eficacia de dosis múltiples de hasta 150 mg diarios (rango: 1 a 51 días; media 14 días) ha sido estudiada en 100 pacientes adultos con candidiasis invasiva. **CANCIDAS** fue generalmente bien tolerado en estos pacientes que recibieron **CANCIDAS** a altas dosis; la eficacia de **CANCIDAS**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

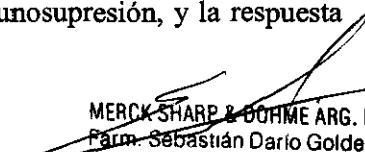
Candidiasis Esofágica

Debe administrarse 50 mg diarios. Debido al riesgo de recurrencia de la Candidiasis Esofágica en pacientes con infecciones por HIV, puede considerarse un tratamiento oral supresivo. No se ha estudiado una dosis de ataque de 70 mg para esta condición.

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



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15438

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 sexo, raza o deterioro renal.


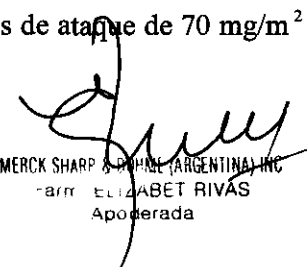
Cuando se administra **CANCIDAS** concomitantemente con los inductores metabólicos efavirenz, nevirapina, rifampicina, dexametasona, fenitoína o carbamacepina, debe considerarse el uso de una dosis diaria de 70 mg de **CANCIDAS**.

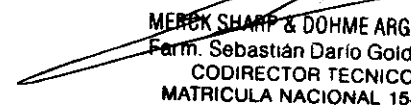
Pacientes con Insuficiencia Hepática

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

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) 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/m^2 (no superando a una dosis efectiva de 70 mg diarios)



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
-arr- ELIZABET RIVAS
ApoDERada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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 es bien tolerada, pero no alcanza para proveer una respuesta clínica adecuada, la dosis diaria puede incrementarse a 70 mg (no superando a una dosis efectiva de 70 mg diarios).

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.

Cuando se administra **CANCIDAS** concomitantemente en pacientes pediátricos con los inductores metabólicos efavirenz, nevirapina, rifampicina, dexametasona, fenitoína 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




MERC SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm ELIZABET RIVAS
ApoDERada


MERC SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm: Sebastián Dario Goldental
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436




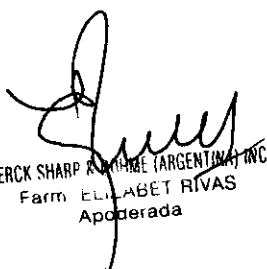
Para reconstituir la droga en polvo, llevar el frasco ampolla convencional refrigerado a temperatura ambiente y agregar en forma aséptica 10,5 ml ya sea de Solución salina 0.9% para inyección o Agua Estéril para inyección, Agua Bacteriostática para Inyección con metilparabeno y propilparabeno, o Agua 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 .

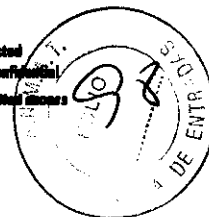
Esta solución reconstituida puede conservarse hasta 24 horas a 25°C o menos.

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 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.



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldental
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES PARA INFUSIÓN

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	0,27 mg/ml	No recomendado
70 mg (de 2 frascos de 50 mg)**	14 ml	0,27 mg/ml	No recomendado
50 mg	10 ml	0,19 mg/ml	0,45 mg/ml
35 mg para insuficiencia hepática moderada (de un frasco de 70 mg)	5 ml	0,14 mg/ml	0,33 mg/ml
35 mg para insuficiencia hepática moderada (de un frasco de 50 mg)	7 ml	0,14 mg/ml	0,33mg/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

Calculo del área de superficie corporal

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

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

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 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 calculada para el paciente no debe exceder 70 mg.

2. Llevar el vial refrigerado de CANCIDAS a temperatura ambiente.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

90

5991

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 concentración del frasco-ampolla reconstituido será: 7.2 mg/ml (frasco-ampolla de 70 mg)
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 de Caspofungin en un vial de 50 mg después de la reconstitución será: 5.2 mg/ml.

Preparación de infusión de 50 mg/2 para pacientes pediátricos de 3 meses de edad o mayores (usando vial de 50 mg)


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm ELIZABET RIVAS
Apoderada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

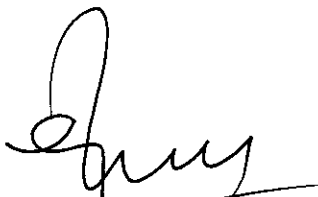
1. Determinar la dosis de mantenimiento diario exacta a ser usada en paciente pediátricos mediante el área de superficie corporal y la siguiente formula:

$$\text{Área de superficie corporal (m}^2\text{)} \times 50 \text{ mg/m}^2 : \text{dosis de ataque}$$

La dosis de ataque máxima calculada para el paciente no debe exceder 70 mg.

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 concentración del frasco-ampolla reconstituido será: 5.2 mg/ml (frasco-ampolla de 70 mg).
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 70 mg [seguir paso 2-4 de la preparación de infusión de 70 mg/m² para pacientes pe-




MERCCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Agoderada


MERCCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



diátricos de 3 meses de edad o mayores (usando vial de 50 mg)]. La concentración de Caspofungin en un vial de 50 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. 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.

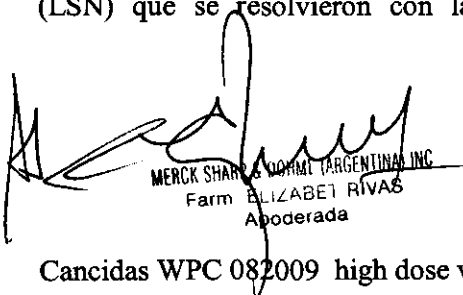
CONTRAINDICACIONES:

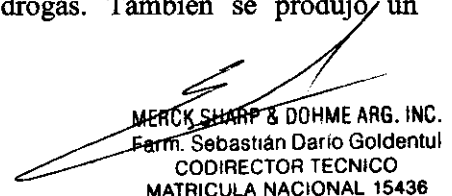
CANCIDAS está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

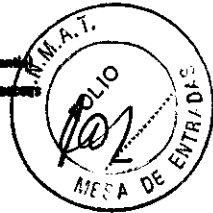
PRECAUCIONES:

El uso concomitante de **CANCIDAS** con ciclosporina ha sido evaluado en voluntarios sanos y en pacientes.

Algunos sujetos sanos que recibieron dos dosis de 3 mg/kg de ciclosporina con caspofungin, desarrollaron elevaciones transitorias de la alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST), que resultaron ser iguales o menores a 3 veces el límite superior normal (LSN) que se resolvieron con la suspensión de las drogas. También se produjo un


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada


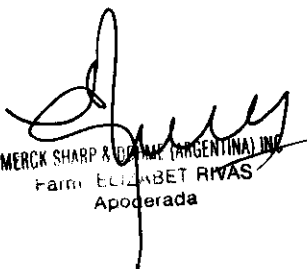

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



5991

incremento de aproximadamente el 35% en el área bajo la curva (AUC) de caspofungin, 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 trasplante 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 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 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.



MERC SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada


MERC SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



599H


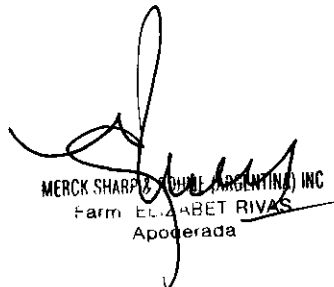
Interacciones Medicamentosas

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

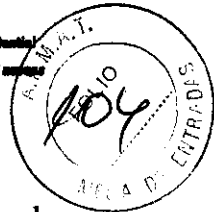
En dos estudios clínicos, la ciclosporina (una dosis de 4 mg/kg o dos dosis de 3 mg/kg) incrementó el AUC de caspofungin en aproximadamente 35%. Estos aumentos en el AUC probablemente se deban a la captación reducida de caspofungin por el hígado. **CANCIDAS** no incrementó los niveles plasmáticos de 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 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 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.



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



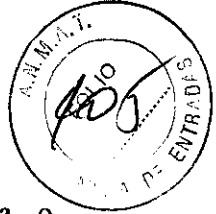
5991

Los resultados de dos estudios clínicos de interacciones medicamentosas indican que la rifampicina tanto induce como inhibe la disponibilidad de caspofungin con una inducción neta en estado estable. En un estudio, la rifampicina y caspofungin 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 Caspofungin 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 Caspofungin, pero las concentraciones valle de caspofungin se redujeron en aproximadamente 30%. El efecto inhibitorio de rifampicina se demostró cuando los tratamientos con rifampicina y caspofungin se iniciaron el mismo día, y se produjo una elevación transitoria en las concentraciones plasmáticas de caspofungin en el Día 1 (aproximadamente el 60% de aumento del AUC). Este efecto inhibitorio no fue observado cuando se agregó caspofungin al tratamiento preexistente con rifampicina y no se produjeron elevaciones en las concentraciones de caspofungin. Además, los resultados del screening farmacocinético de la población 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 caspofungin. Los datos disponibles sugieren que el mecanismo de clearance inducible involucrado en la disponibilidad de caspofungin, probablemente sea un proceso de transporte activo más que de metabolismo. Por lo tanto, cuando **CANCIDAS** es administrado concomitantemente con inductores del clearance de

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldental
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



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**).


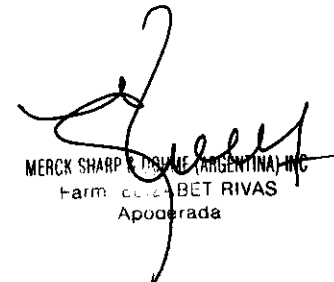
En pacientes pediátricos, los resultados de análisis regresivos de farmacocinética sugirieron que la co-administración de dexametasona con **CANCIDAS** puede resultar en reducciones clínicas significativas en concentraciones valle de Caspofungin. Este hallazgo puede indicar que los pacientes pediátricos tendrían reducciones de la concentración de Caspofungin 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 de **CANCIDAS**

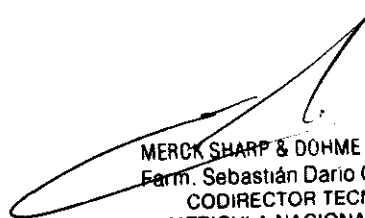
Embarazo

No existe experiencia clínica con mujeres embarazadas. En ratas, caspofungin 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. Caspofungin ha demostrado cruzar la barrera placentaria en estudios en animales.

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

Lactancia



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. c/ B. BET RIVAS
Apoderada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

599

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

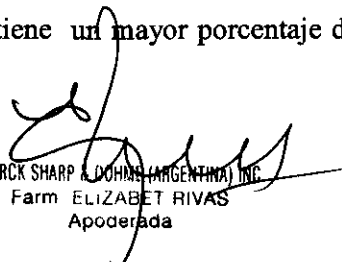
Uso en pacientes pediátricos

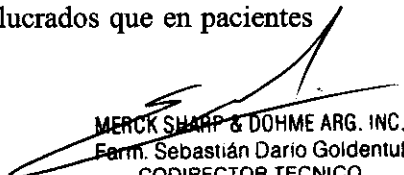
La seguridad y efectividad de **CANCIDAS** en pacientes pediátricos de 3 meses a 17 años es avalada por evidencia de estudios clínicos adecuados y controlados en adultos, datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos y datos adicionales de estudios prospectivos en pacientes pediátricos de 3 meses a 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 años. De todos modos, limitados datos farmacocinéticos fueron colectados en pacientes neonatos o infantes menores de 3 meses; estos datos son insuficientes para establecer una dosis segura y efectiva de Caspofungin en el tratamiento de candidiasis neonatal. La Candidiasis invasiva en neonatos tiene un mayor porcentaje del CNS y órganos involucrados que en pacientes




MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

adultos; la capacidad de **CANCIDAS** de penetrar la barrera hematoencefálica y tratar pacientes con meningitis y endocarditis es desconocida.

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 caspofungin 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).

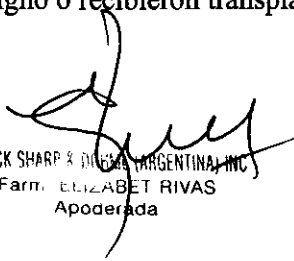
REACCIONES ADVERSAS:

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.

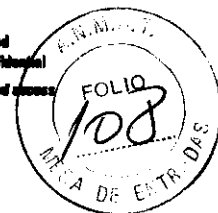
En el estudio de tratamiento empírico, hubo pacientes que recibieron quimioterapia por su cuadro maligno o recibieron trasplante de células madre hematopoyéticas.



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada





MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



5991

La mayoría de 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 tratados con **CANCIDAS** (total 1780) fueron típicamente leves y raramente condujeron a la discontinuación del tratamiento.

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

 
 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
 Farm. ELIZABET RIVAS
 Apodada


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Dario Goldental
 CODIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

Se han reportado síntomas posiblemente mediados por histamina, incluyendo reportes aislados de erupción cutánea, tumefacción facial, prurito, sensación de calor o broncoespasmo. Se ha reportado anafilaxia durante la administración de **CANCIDAS**.

Pacientes pediátricos

En estudios clínicos, 171 pacientes pediátricos recibieron dosis únicas o múltiples de **CANCIDAS**: 104 pacientes febriles neutropénicos (estudio de tratamiento empírico), 56 pacientes con candidiasis invasiva, 1 paciente con candidiasis esofágica y/u orofaríngea, 10 pacientes con Aspergilosis invasiva. El perfil clínico de seguridad global de **CANCIDAS** en pacientes pediátricos es comparable con el perfil de pacientes adultos.

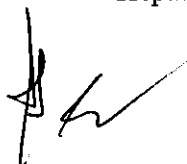
Las anomalías clínicas y de laboratorio reportadas como relacionadas con la droga entre todos los pacientes tratados con **CANCIDAS** (total 171) fueron típicamente leves y raramente condujeron a la discontinuación del tratamiento.

Comunes	Generales	Fiebre, cefalea, escalofríos
	Hepáticas	Niveles elevados de transaminasas hepáticas (AST, ALT)
	Cardiacas	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.



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Cardiovasculares: sudoración y edema periférico.

Trastornos de laboratorio: hipercalcemia.

Hallazgos en Pruebas de Laboratorio

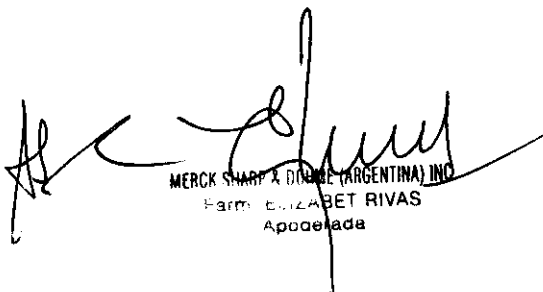
Otras anomalías de laboratorio relacionadas con la droga fueron disminución de la albúmina, del potasio, hipomagnesemia, y de los glóbulos blancos, aumento de eosinófilos, disminución de plaquetas y neutrófilos, aumento de hematíes en orina, aumento del tiempo parcial de tromboplastina, disminución de las proteínas séricas totales, aumento de las proteínas urinarias, aumento del tiempo de protrombina, disminución de sodio, aumento de glóbulos blancos en orina y disminución de calcio.

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 100 mg una vez al día durante 21 días fue administrada a 15 pacientes y resultó generalmente bien tolerada. Caspofungin no es dializable.


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Aposolada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

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

HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES:

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

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

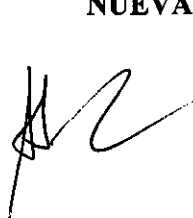
CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

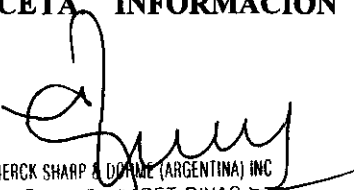
CONSERVAR EL VIAL ENTRE 2 – 8°C, PROTEGIDO DE LA LUZ.

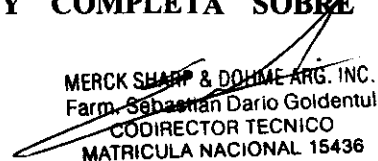
UNA VEZ RECONSTITUIDO Y DILUIDO EL PRODUCTO NO DEBERÁ SUPERAR LOS 25°C Y DEBERÁ UTILIZARSE DENTRO DE LAS 24 HORAS.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

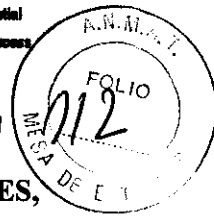
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA. INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE




MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

5991



**INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES,
PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A
SOLICITUD DEL MÉDICO.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.594

Director Técnico: Miguel A. Fiorito

Importado y Comercializado por:

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Av. Del Libertador 1410 - Vicente López - Buenos Aires.

Fabricado por:

OSO BIOPHARMACEUTICALS MANUFACTURING, LLC

4272 Balloon Park Road NE

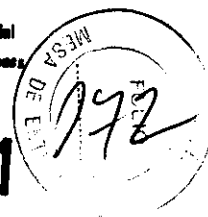
Albuquerque – NM-87109 – Estados Unidos

WPC-CAN-IV-082009

Última Revisión ANMAT:

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apuerada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Dario Goldentul
COORDINADOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



5991

PROYECTO DE RÓTULOS

CANCIDAS®

CASPOFUNGIN ACETATO, MSD

50 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Un Vial

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA:

Cada vial contiene:

	<u>mg/vial</u>
Caspofungin Acetato	60,6
(Equivalente a 54,6 y 75,6 mg de ácido libre anhidro)	
Sacarosa	39,0
Manitol	26,0
Ácido acético glacial	2,0
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH = 6

* Marca Registrada de Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, N.J., EE.UU.

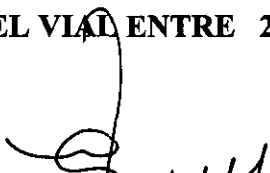
POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:


Ver prospecto interno.

UNICAMENTE PARA APLICACIÓN POR VÍA INTRAVENOSA LUEGO DE RECONSTITUIDO Y DILUIDO.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

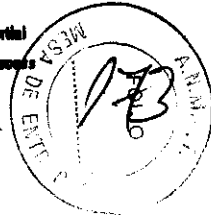
CONSERVAR EL VIAL ENTRE 2 – 8°C, PROTEGIDO DE LA LUZ.


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm ELIZABET RIVAS
Buenos Aires


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm: Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

Restricted
Confidential
Limited access



**UNA VEZ RECONSTITUIDO Y DILUIDO EL PRODUCTO NO DEBERÁ SUPERAR
LOS 25°C Y DEBERÁ UTILIZARSE DENTRO DE LAS 24 HORAS.**

5991

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA
RECETA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.594

Director Técnico: Miguel A. Fiorito

Importado y Comercializado por:

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Av. Del Libertador 1410 - Vicente López - Buenos Aires.

Fabricado por:

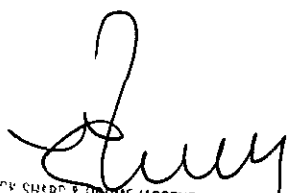
OSO BIOPHARMACEUTICALS MANUFACTURING, LLC

4272 Balloon Park Road NE

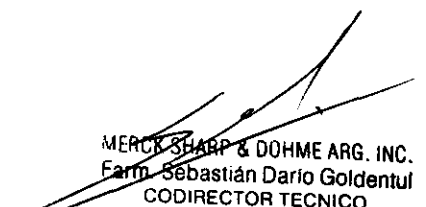
Albuquerque – NM-87109 – Estados Unidos

Lote N°:

Vencimiento:



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
FARM. LABET RIVAS
Aprobada



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



5991

PROYECTO DE RÓTULOS

CANCIDAS®

CASPOFUNGIN ACETATO, MSD

70 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Un Vial

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA:

Cada vial contiene:

	<u>mg/vial</u>
Caspofungin Acetato	83,9
(Equivalente a 54,6 y 75,6 mg de ácido libre anhidro)	
Sacarosa	54,0
Manitol	36,0
Ácido acético glacial	2,7
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH = 6

* Marca Registrada de Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, N.J., EE.UU.


POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto interno.

UNICAMENTE PARA APLICACIÓN POR VÍA INTRAVENOSA LUEGO DE RECONSTITUIDO Y DILUIDO.

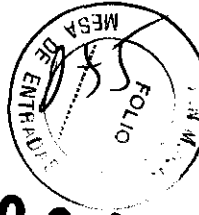
CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

CONSERVAR EL VIAL ENTRE 2 – 8°C, PROTEGIDO DE LA LUZ.


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

**UNA VEZ RECONSTITUIDO Y DILUIDO EL PRODUCTO NO DEBERÁ
SUPERAR LOS 25°C Y DEBERÁ UTILIZARSE DENTRO DE LAS 24 HORAS.**



5991

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN
NUEVA RECETA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.594

Director Técnico: Miguel A. Fiorito

Importado y Comercializado por:

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Av. Del Libertador 1410 - Vicente López - Buenos Aires.

Fabricado por:



OSO BIOPHARMACEUTICALS MANUFACTURING, LLC

4272 Balloon Park Road NE

Albuquerque – NM-87109 – Estados Unidos

Lote N°:

Vencimiento:



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436