FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Caspofungina Tevagen 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
Caspofungina Tevagen 70 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Caspofungina Tevagen 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
Cada vial contiene 50 mg de caspofungina (como acetato).
Tras la reconstitución en 10,5 ml de agua para inyección (ver sección 6.6), cada ml del concentrado contiene 5,2 mg de caspofungina

Caspofungina Tevagen 70 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
Cada vial contiene 70 mg de caspofungina (como acetato).
Tras la reconstitución en 10,5ml de agua para inyección (ver sección 6.6), cada ml del concentrado contiene 7,2 mg de caspofungina

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

El polvo es un polvo liofilizado blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes adultos o pediátricos.

- Tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes adultos o pediátricos que son refractarios o intolerantes a la amfotericina B, formulaciones de lípidos de amfotericina B y/o itraconazol. La resistencia se define como la progresión de la enfermedad o la falta de mejoría después de un mínimo de 7 días de anteriores dosis terapéuticas de terapia antifúngica efectiva.

- Tratamiento empírico de infecciones fúngicas (tales como *Candida* o *Aspergillus*) en pacientes adultos o pediátricos neutropénicos y con fiebre.

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Población pediátrica (de 12 meses a 17 años)
En los pacientes pediátricos (de 12 meses a 17 años), la dosificación se deberá basar en la superficie corporal del paciente (obtenida según la Fórmula de Mosteller, ver Instrucciones de Uso en Pacientes Pediátricos). En todas las indicaciones, se debe administrar una dosis de carga única de 70 mg/m2 sin superar una dosis de 70 mg al día) el día 1, seguida de 50 mg/m2 al día a partir de ese momento (sin superar una dosis de 70 mg al día). Si la dosis de 50 mg/ m2 al día se tolera bien pero no ofrece una respuesta clínica suficiente, la dosis diaria se puede aumentar hasta 70 mg/ m2 (sin superar una dosis diaria de 70 mg).

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

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

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

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

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

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

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

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

Coadministración con inductores de enzimas metabólicas

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Forma de administración

Vía intravenosa
Después de la reconstitución y la dilución, la solución se debe administrar mediante perfusión intravenosa lenta a lo largo de aproximadamente 1 hora. Caspofungina se debe administrar como perfusión diaria única. Para las instrucciones de reconstitución, ver sección 6.6.

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

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se ha notificado anafilaxia durante la administración de caspofungina. Si ésto ocurre, se debe interrumpir el tratamiento con caspofungina y administrar el tratamiento apropiado. Se han notificado reacciones adversas posiblemente mediadas por histamina, incluyendo erupción, tumefacción facial, angioedema, prurito, sensación de calor, o broncoespasmo y pueden requerir interrupción y/o administración del tratamiento apropiado.

Los limitados datos sugieren que levaduras y hongos menos frecuentes y distintos de *Candida* y de *Aspergillus* no son evitados con caspofungina. No se ha establecido la eficacia de caspofungina frente a estos patógenos fúngicos.

Se ha evaluado el uso concomitante de caspofungina con ciclosporina en voluntarios adultos sanos y en pacientes adultos. Algunos voluntarios adultos sanos que recibieron dos dosis de 3 mg/kg de ciclosporina junto con caspofungina mostraron elevaciones transitorias de la alanina transaminasa (ALT) y la aspartato transaminasa (AST) de menos de o hasta 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), que se resolvieron al suspender el tratamiento. En un estudio retrospectivo de 40 pacientes tratados durante la comercialización con caspofungina y ciclosporina durante 1 a 290 días (media de 17,5 días), no se observaron reacciones adversas hepáticas graves. Estos datos sugieren que caspofungina puede utilizarse en pacientes que estén recibiendo ciclosporina cuando el posible beneficio supera el posible riesgo. Si caspofungina y ciclosporina se administran concomitantemente debería considerarse una estrecha monitorización de las enzimas hepáticas.

En pacientes adultos con insuficiencia hepática leve y moderada, el AUC aumenta un 20 % y un 75 %, respectivamente. Se recomienda una reducción de la dosis diaria a 35 mg en adultos con insuficiencia hepática moderada. No hay experiencia clínica en adultos con insuficiencia hepática grave ni en pacientes pediátricos con cualquier grado de insuficiencia hepática. Se espera una mayor exposición que en la insuficiencia hepática moderada y caspofungina se debe utilizar con precaución en estos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2).

Se han observado anomalías de laboratorio en las pruebas de función hepática de voluntarios sanos y pacientes pediátricos y adultos tratados con caspofungina. Se han notificado casos de disfunción hepática clínicamente significativa, hepatitis e insuficiencia hepática en algunos pacientes pediátricos y adultos con enfermedades subyacentes graves que estaban recibiendo medicación concomitante múltiple con caspofungina; no se ha establecido una relación causal con caspofungina. Se debe monitorizar a los pacientes que presenten pruebas de función hepática anormales durante el tratamiento con caspofungina

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

para confirmar el empeoramiento de la función hepática, y se debe reevaluar la relación beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento de caspofungina.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) después de la comercialización de caspofungina. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de reacción alérgica de la piel (ver sección 4.8).

Uso durante el tratamiento sustitutivo renal (TSR)
En pacientes que reciben caspofungina durante el TSR continuo, el uso de membranas derivadas de poliacrilonitrilo (por ejemplo, durante hemofiltración o hemodiafiltración) puede provocar la adsorción del medicamento, lo que podría reducir su eficacia. Aumentar la dosis puede no evitar este efecto. Se recomienda utilizar una membrana extracorpórea alternativa o emplear otro medicamento antifúngico. El riesgo de fallo del tratamiento puede derivar en un empeoramiento de la infección y la muerte.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg); esto es esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

En dos estudios clínicos realizados en sujetos adultos sanos, ciclosporina A (una dosis de 4 mg/kg o dos dosis de 3 mg/kg administradas con 12 horas de diferencia) aumentó el AUC de caspofungina en aproximadamente un 35 %. Estos aumentos del AUC probablemente sean debidos a la disminución de la captación de caspofungina por el hígado. Caspofungina no aumentó los niveles plasmáticos de ciclosporina. Hubo elevaciones transitorias de ALT y AST hepáticas de menos de o igual a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) cuando se administraron concomitantemente caspofungina y ciclosporina, que se resolvieron con la discontinuación de las especialidades farmacéuticas. En un estudio retrospectivo de 40 pacientes tratados durante la comercialización con caspofungina y ciclosporina durante 1 a 290 días (mediana de 17,5 días), no se observaron reacciones adversas hepáticas graves (ver sección 4.4). Si las dos especialidades farmacéuticas se administran concomitantemente debería considerarse una estrecha monitorización de las enzimas hepáticas.

Caspofungina redujo la concentración mínima de tacrolimus en un 26 % en voluntarios adultos sanos. Es obligatoria la monitorización estándar de las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y los ajustes adecuados de la dosis de tacrolimus en los pacientes que reciben ambas terapias.

Hay ensayos clínicos en voluntarios adultos sanos que demuestran que la farmacocinética de caspofungina no se ve alterada en una medida clínicamente relevante por itraconazol, amfotericina B, micofenolato, nelfinavir o tacrolimus. Caspofungina no tuvo influencia sobre la farmacocinética de amfotericina B, itraconazol, rifampicina o micofenolato mofetilo. Aunque los datos de seguridad son limitados, parece ser que no hacen falta precauciones especiales cuando se coadministra amfotericina B, itraconazol, nelfinavir o micofenolato mofetilo con caspofungina.

Rifampicina provocó un aumento del 60 % en el AUC y un aumento del 170 % en la concentración mínima de caspofungina en el primer día de la coadministración cuando ambas especialidades farmacéuticas se iniciaban juntas en voluntarios adultos sanos. Los niveles mínimos de caspofungina disminuyeron gradualmente después de la administración repetida. Después de dos semanas de administración, rifampicina tuvo un efecto limitado sobre el AUC pero los niveles mínimos fueron un 30 % menores que en los sujetos adultos que recibieron solo caspofungina. El mecanismo de interacción podría ser debido a una inhibición inicial y una inducción posterior de las proteínas de transporte. Se puede esperar un efecto similar en otras especialidades farmacéuticas que inducen enzimas metabólicas. Los limitados datos de los estudios farmacocinéticos en la población indican que el uso concomitante de

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

caspofungina con los inductores efavirenz, nevirapina, rifampicina, dexametasona, fenitoína o carbamazepina puede producir una reducción en el área bajo la curva (AUC) de caspofungina. Cuando se coadministran inductores de enzimas metabólicas, se debe considerar un aumento en la dosis diaria de caspofungina a 70 mg en pacientes adultos, tras la dosis de carga de 70 mg (ver sección 4.2).

Todos los estudios de interacción de fármacos en adultos descritos anteriormente fueron realizados a dosis diarias de 50 ó 70 mg de caspofungina. No ha sido formalmente estudiada la interacción de dosis más altas de caspofungina con otros medicamentos.

En pacientes pediátricos, los resultados de los análisis de regresión de los datos farmacocinéticos sugieren que la coadministración de dexametasona con caspofungina puede dar lugar a reducciones clínicamente significativas de las concentraciones mínimas de caspofungina. Estos resultados pueden indicar que los pacientes pediátricos van a presentar con los inductores reducciones similares a las que se observan en los adultos. Cuando se coadministra caspofungina a pacientes pediátricos (de 12 meses a 17 años) con inductores del aclaramiento de fármacos, como rifampicina, efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona o carbamazepina, se debe considerar la posibilidad de una dosis de caspofungina de 70 mg/m^2 al día (sin superar una dosis diaria de 70 mg).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de pocos o ningún dato sobre el uso de caspofungina en mujeres embarazadas. Caspofungina no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. En estudios en animales se ha demostrado que existe toxicidad en el desarrollo (ver sección 5.3). En estudios con animales se ha demostrado que caspofungina atraviesa la barrera placentaria.

Lactancia

Se desconoce si caspofungina se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado que la caspofungina se excreta en la leche. Las mujeres que reciban caspofungina no deben dar el pecho.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

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

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

Pacientes adultos

En estudios clínicos, 1.865 individuos adultos recibieron dosis únicas o múltiples de caspofungina: 564 pacientes neutropénicos con fiebre (estudio de tratamiento empírico), 382 pacientes con candidiasis invasiva, 228 pacientes con aspergilosis invasiva, 297 pacientes con infecciones localizadas por *Candida* y 394 individuos incluidos en estudios en Fase I. En el estudio de tratamiento empírico los pacientes habían

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

recibido quimioterapia antineoplásica o se habían sometido a trasplante de células madre hematopoyéticas (incluyendo 39 trasplantes alógenos). En los estudios participaron pacientes con infecciones por *Candida* documentadas, la mayoría de los pacientes con infecciones invasivas por *Candida* tenía enfermedades subyacentes graves (p. ej., neoplasia hematológica o de otro tipo, cirugía mayor reciente, VIH) que requerían múltiples medicaciones concomitantes. Los pacientes en el estudio no comparativo de *Aspergillus* a menudo tenían enfermedades graves desencadenantes (p. ej., transplantes de médula ósea o de células madre, neoplasia hematológica, tumores sólidos o transplantes de órganos) que requerían múltiples medicaciones concomitantes.

La flebitis fue la reacción adversa local, en el lugar de inyección, frecuentemente notificada en toda la población de pacientes. Otras reacciones locales incluyeron eritema, dolor/sensibilidad a la presión, prurito, supuración y una sensación de ardor.

Las anomalías clínicas y de laboratorio notificadas en todos los pacientes tratados con caspofungina (total 1.780) fueron típicamente leves y rara vez dieron lugar al abandono del fármaco.

Tabla de reacciones adversas

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

Sistema de clasificación de órganos	***Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)***	***Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)***	***Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)***
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	hemoglobina disminuida, hematocrito disminuido, recuento disminuido de leucocitos	anemia, trombocitopenia, coagulopatía, leucopenia, recuento elevado de eosinófilos, recuento disminuido de plaquetas, recuento plaquetario elevado, recuento disminuido de linfocitos, recuento elevado de leucocitos, recuento disminuido de neutrófilos	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hipocaliemia	sobrecarga de líquido, hipomagnesemia, anorexia, desequilibrio electrolítico, hiperglucemia, hipocalcemia, acidosis metabólica	
Trastornos psiquiátricos		ansiedad, desorientación, insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	mareo, disgeusia, parestesia, somnolencia, temblor, hipoestesia	
Trastornos oculares		ictericia ocular, visión borrosa, edema palpebral, lagrimeo aumentado	
Trastornos cardiacos		palpitaciones, taquicardia, arritmia, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca congestiva	
Trastornos vasculares	flebitis	tromboflebitis, rubefacción, acaloramiento, hipertensión, hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disnea	congestión nasal, dolor faringolaríngeo, taquipnea, broncoespasmo, tos, disnea paroxística nocturna, hipoxia,	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

		estertores, sibilancia	
Trastornos gastrointestinales	náuseas, diarrea, vómitos	dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, boca seca, dispepsia, molestias en el estómago, distensión abdominal, ascitis, estreñimiento, disfagia, flatulencia	
Trastornos hepatobiliares	elevación de los valores hepáticos (alanina aminotransferasa , aspartato aminotransferasa , fosfatasa alcalina en sangre, bilirrubina conjugada, bilirrubina en sangre)	colestasis, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia, ictericia, función hepática anormal, hepatotoxicidad, trastorno hepático, glutamiltransferasa gamma elevada	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción, prurito, eritema, hiperhidrosis	eritema multiforme, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica, urticaria, dermatitis alérgica, prurito generalizado, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción morbiliforme, lesión de la piel	necrolisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson (ver sección 4.4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia	dolor de espalda, dolor en una extremidad, dolor óseo, pérdida de fuerza muscular, mialgia	
Trastornos renales y urinarios		fallo renal, insuficiencia renal aguda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	pirexia, escalofrío, prurito en el lugar de perfusión	dolor, dolor en el lugar de entrada de un catéter, fatiga, sensación de frío, sensación de calor, eritema en la zona de perfusión, induración del lugar de perfusión, dolor en el lugar de perfusión, hinchazón en la zona de perfusión, flebitis en la zona de inyección, edema periférico, dolor a la palpación, malestar torácico, dolor torácico, edema de cara, sensación de cambio de la temperatura corporal, induración, extravasación en el lugar de perfusión, irritación en el lugar de perfusión, flebitis en el lugar de perfusión, erupción en el lugar de perfusión, urticaria en el lugar de perfusión, eritema en la	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

		zona de inyección, edema de la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, malestar general, edema	
Exploraciones complementarias	potasio disminuido en sangre, albúmina disminuida en sangre	creatinina elevada en sangre, hematíes en orina positivos, proteínas totales disminuidas, presencia de proteína en orina, tiempo prolongado de protrombina, tiempo de protrombina disminuido, sodio disminuido en sangre, sodio elevado en sangre, calcio en sangre disminuido, calcio elevado en sangre, cloruro disminuido en sangre, glucosa elevada en sangre, magnesio disminuido en sangre, fósforo disminuido en sangre, elevación del fósforo en sangre, urea elevada en sangre, tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada, bicarbonato disminuido en sangre, cloruro elevado en sangre, potasio elevado en sangre, presión arterial aumentada, ácido úrico disminuido en sangre, presencia de hematuria, auscultación pulmonar anormal, dióxido de carbono disminuido, aumento del nivel del medicamento inmunosupresor, proporción normalizada internacional aumentada, cilindros en orina, leucocitos positivos en orina y pH urinario elevado.	

Caspofungina también se ha evaluado a dosis de 150 mg al día (hasta durante 51 días) en 100 pacientes adultos (ver sección 5.1). El estudio comparó caspofungina a una dosis de 50 mg al día (después de una dosis de carga de 70 mg el día 1) frente a 150 mg al día en el tratamiento de la candidiasis invasiva (ver sección 5.1). En este grupo de pacientes, la seguridad de caspofungina a esta dosis más elevada parecía similar a la observada en pacientes que recibieron la dosis diaria de 50 mg de caspofungina. La proporción de pacientes con reacciones adversas relacionadas con el fármaco graves o que daban lugar a la suspensión de caspofungina fue comparable en los 2 grupos de tratamiento.

Población pediátrica

Los datos de 5 estudios clínicos realizados en 171 pacientes pediátricos sugieren que la incidencia global de las experiencias adversas clínicas (26,3 %; IC del 95 % -19,9, 33,6) no es peor que la notificada para adultos tratados con caspofungina (43,1 %; IC del 95 % -40,0, 46,2). Sin embargo, probablemente los pacientes pediátricos tienen un perfil de acontecimientos adversos diferente al de los pacientes adultos. Las experiencias adversas clínicas más frecuentes relacionadas con el fármaco que se notificaron en pacientes pediátricos tratados con caspofungina fueron pirexia (11,7 %), erupción (4,7 %) y cefalea (2,9 %).

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias: *Muy frecuentes (≥1/10), Frecuentes (≥1/100 a <1/10).*

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Frecuentes: recuento elevado de eosinófilos.

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: cefalea.

Trastornos cardíacos:
Frecuentes: taquicardia.

Trastornos vasculares:
Frecuentes: rubefacción, hipotensión.

Trastornos hepatobiliares:
Frecuentes: aumento en los niveles de las enzimas hepáticas (AST, ALT).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuentes: erupción, prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Muy frecuentes: fiebre.
Frecuentes: escalofríos, dolor en el lugar del catéter.

Exploraciones complementarias:
Frecuentes: hipopotasemia, hipomagnesemia, hiperglucemia, hipofosfemia e hiperfosfemia.

Experiencia tras la comercialización:
Se han notificado las siguientes reacciones adversas después de la comercialización.

Trastornos hepatobiliares:
Disfunción hepática, glutamiltransferasa gamma elevada.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Hinchazón y edema periférico.

Exploraciones complementarias:
Hipercalcemia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Se ha notificado la administración accidental de hasta 400 mg de caspofungina en un día. Estos acontecimientos no resultaron en reacciones adversas clínicamente importantes. Caspofungina no es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antimicóticos vía sistémica, código ATC: J02AX04

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Mecanismo de acción

El acetato de caspofungina es un compuesto lipopeptídico semisintético (equinocandina) sintetizado a partir de un producto de fermentación de *Glarea lozoyensis.* El acetato de caspofungina inhibe la síntesis del beta (1,3)-D-glucano, un componente esencial de la pared celular de muchas levaduras y hongos filamentosos. El beta (1,3)-D-glucano no está presente en las células de los mamíferos.

Se ha demostrado la actividad antifúngica con caspofungina frente a levaduras *Candida*. Estudios *in vivo* e *in vitro* demuestran que la exposición de *Aspergillus* a caspofungina resulta en la lisis y la muerte del extremo apical de la hifa y de los puntos de ramificación donde se produce el crecimiento y división celular.

Efectos farmacodinámicos

Caspofungina tiene actividad *in vitro* frente a especies de *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52] y *Aspergillus candidus* [N = 3]). Caspofungina también tiene actividad *in vitro* frente a especies de *Candida* (*Candida albicans* [N = 1.032], *Candida dubliniensis* [N = 100], *Candida glabrata* [N = 151], *Candida guilliermondii* [N = 67], *Candida kefyr* [N = 62], *Candida krusei* [N = 147], *Candida lipolytica* [N = 20], *Candida lusitaniae* [N = 80], *Candida parapsilosis* [N = 215], *Candida rugosa* [N = 1] y *Candida tropicalis* [N = 258]), incluyendo aislados con mutaciones del transporte de resistencia múltiple y aquellos con resistencia adquirida o intrínseca a fluconazol, amfotericina B y 5-flucitosina. La prueba de sensibilidad se desarrolló de acuerdo a una modificación del método M38-A2 (para especies de *Aspergillus*) y del método M27-A3 (para especies de *Candida*) del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, conocido anteriormente como *National Committee for Clinical Laboratory Standards* [NCCLS]).
Se han establecido técnicas estandarizadas para la prueba de sensibilidad para levaduras por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Sin embargo, puntos de corte interpretativos para caspofungina no han sido aprobados por el EUCAST. Se han identificado **aislados** de *Candida* con sensibilidad reducida a caspofungina en un pequeño número de pacientes durante el tratamiento (CMIs para caspofungina > 2 mg/l (incrementos de 4 a 30 veces la CMI) han sido notificadas utilizando técnicas de prueba de CMI estandarizadas aprobadas por el CLSI). El mecanismo de resistencia identificado fue mutación del gen FKS1/FKS2. Estos casos han sido asociados con resultados clínicos deficientes. Se ha identificado *in vitro* el desarrollo de la resistencia de las especies de *Aspergillus* a caspofungina. En la limitada experiencia clínica, se ha observado resistencia a caspofungina en pacientes con aspergilosis invasiva. No se ha establecido el mecanismo de la resistencia. La incidencia de la resistencia a caspofungina de varios aislados clínicos de *Candida* y de *Aspergillus* es rara.

Eficacia clínica y seguridad

Candidiasis invasiva en pacientes adultos: En un estudio inicial se incluyeron doscientos treinta y nueve pacientes para comparar caspofungina y amfotericina B en el tratamiento de la candidiasis invasiva. Veinticuatro pacientes tenían neutropenia. Los diagnósticos más frecuentes fueron infecciones del torrente circulatorio (candidemia) (77 %, n=186) y peritonitis por *Candida* (8 %, n=19); los pacientes con endocarditis, osteomielitis o meningitis por *Candida* fueron excluidos de este estudio. Se administró caspofungina 50 mg una vez durante 10 días después de una dosis de carga de 70 mg, mientras que se administró amfotericina B en dosis de 0,6 a 0,7 mg/kg/día a pacientes sin neutropenia o en dosis de 0,7 a 1,0 mg/kg/día a pacientes con neutropenia. La duración media del tratamiento intravenoso fue de 11,9 días, con un intervalo de 1 a 28 días. Una respuesta favorable requirió la resolución de los síntomas y el aclaramiento microbiológico de la infección por *Candida*. Se incluyeron doscientos veinticuatro pacientes en el análisis primario de eficacia (análisis MITT) de la respuesta al final del tratamiento de estudio IV; los índices de respuesta favorable para el tratamiento de la candidiasis invasiva fueron comparables para caspofungina (73 % [80/109]) y para amfotericina B (62 % [71/115] [diferencia de % de 12,7 (IC del

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

95,6 % -0,7, 26,0)]). Entre los pacientes con candidemia, los índices de respuesta favorable al final del tratamiento de estudio IV fueron comparables para caspofungina (72 % [66/92]) y amfotericina B (63 % [59/94]) en el análisis primario de eficacia (análisis MITT) [diferencia de % de 10,0 (IC del 95,0 % -4,5, 24,5)]. Los datos en pacientes con sitios de infección distintos de la sangre fueron más limitados. Los índices de respuesta favorable en pacientes neutropénicos fueron de 7/14 (50 %) en el grupo de caspofungina y de 4/10 (40 %) en el grupo de amfotericina B. Estos limitados datos son confirmados por los resultados del estudio de tratamiento empírico.

En un segundo estudio, pacientes con candidiasis invasiva recibieron dosis diarias de caspofungina 50 mg/día (después de una dosis de carga de 70 mg el día 1) o caspofungina 150 mg/día (ver sección 4.8). En este estudio, la dosis de caspofungina se administró durante 2 horas (en lugar de la administración habitual de 1 hora). El estudio excluyó a pacientes con sospecha de endocarditis, meningitis u osteomielitis causada por *Candida*. Dado que se trataba de un estudio de tratamiento primario, también se excluyó a los pacientes que habían sido refractarios a otros antifúngicos previos. Asimismo, se limitó el número de pacientes neutropénicos incluidos en el estudio (8,0 %). En este estudio la eficacia era un criterio de valoración secundario. En el análisis de eficacia se incluyó a los pacientes que cumplían los criterios de entrada y que habían recibido una o más dosis del tratamiento del estudio, caspofungina. Las tasas de respuesta global favorables al final del tratamiento con caspofungina fueron similares en los 2 grupos de tratamiento: 72 % (73/102) y 78 % (74/95) para los grupos de caspofungina 50 mg y 150 mg, respectivamente (diferencia 6,3 % [IC del 95 % -5,9, 18,4]).

Aspergilosis invasiva en pacientes adultos: En un estudio abierto no comparativo, se incluyeron sesenta y nueve pacientes adultos (18 - 80 años) con aspergilosis invasiva para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de caspofungina. Los pacientes tenían que ser o refractarios (progresión de la enfermedad o falta de mejoría con otras terapias antifúngicas administradas durante al menos 7 días) (84 % de los pacientes incluidos) o intolerantes a otras terapias antifúngicas estándar (16 % de los pacientes incluidos). La mayoría de los pacientes tenía enfermedades subyacentes (neoplasia hematológica [N = 24], trasplante alógeno de médula ósea o trasplante de células madre [N = 18], trasplante de órganos [N = 8], tumor sólido [N = 3] u otras enfermedades [N = 10]). Rigurosas definiciones, diseñadas después de los Criterios del Grupo de Estudio de Micosis, se utilizaron para el diagnóstico de la aspergilosis invasiva y para la respuesta a la terapia (una respuesta favorable requirió una mejoría clínicamente significativa en radiografías así como en los signos y síntomas). La duración media de la terapia fue de 33,7 días, con un intervalo de 1 a 162 días. Un panel de expertos independientes determinó que el 41 % (26/63) de los pacientes que recibieron por lo menos una dosis de caspofungina tuvieron una respuesta favorable. Para aquellos pacientes que recibieron más de 7 días de terapia con caspofungina, el 50 % (26/52) tuvieron una respuesta favorable. Los índices de respuesta favorable para los pacientes que eran refractarios o intolerantes a tratamientos previos fueron del 36 % (19/53) y del 70 % (7/10), respectivamente. Aunque las dosis de terapias antifúngicas anteriores en 5 pacientes incluidos como refractarios fueron menores que las administradas con frecuencia para la aspergilosis invasiva, el índice de respuesta favorable durante el tratamiento con caspofungina fue similar en estos pacientes al observado en los restantes pacientes refractarios (2/5 frente a 17/48, respectivamente). Los índices de respuesta de los pacientes con enfermedad pulmonar y enfermedad extrapulmonar fueron del 47 % (21/45) y del 28 % (5/18), respectivamente. De los pacientes con enfermedad extrapulmonar, 2 de 8 pacientes que también tenían afectación del SNC confirmada, probable o posible tuvieron una respuesta favorable.

Tratamiento empírico de pacientes adultos neutropénicos y con fiebre: Se incluyó en un estudio clínico a un total de 1.111 pacientes con fiebre persistente y neutropenia, que recibieron tratamiento con 50 mg de caspofungina una vez al día tras una dosis de carga de 70 mg o con 3,0 mg/kg/día de amfotericina B liposomal. Los pacientes elegibles habían recibido quimioterapia antineoplásica o se habían sometido a

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

trasplante de células madre hematopoyéticas, y presentaban neutropenia (< 500 células/mm^3 durante 96 horas) y fiebre (> 38,0°C) que no respondían a ≥96 horas de tratamiento parenteral antibiótico. Los pacientes debían recibir tratamiento hasta 72 horas después de la resolución de la neutropenia, con una duración máxima de 28 días. No obstante, si se encontraba que los pacientes tenían una infección fúngica documentada, la duración del tratamiento podía ser superior. Si el fármaco era bien tolerado pero la fiebre persistía y la situación clínica del paciente empeoraba tras 5 días de tratamiento, se podía aumentar la dosis del fármaco del estudio a 70 mg/día de caspofungina (13,3 % de los pacientes tratados) o a 5,0 mg/kg/día de amfotericina B liposomal (14,3 % de los pacientes tratados). Se incluyó a 1.095 pacientes en el análisis primario de la eficacia por intención de tratar modificada (MITT) de la respuesta favorable global; caspofungina (33,9 %) fue tan eficaz como amfotericina B liposomal (33,7 %) [0,2 % de diferencia (IC del 95,2 % –5,6, 6,0)]. Para que la respuesta global se considerara favorable tenían que cumplirse los siguientes 5 criterios: (1) tratamiento con éxito de cualquier infección micótica basal (caspofungina 51,9 % [14/27], amfotericina B liposomal 25,9 % [7/27]), (2) ausencia de infecciones micóticas intercurrentes durante la administración del fármaco del estudio o en los 7 días siguientes a la finalización del tratamiento (caspofungina 94,8 % [527/556], amfotericina B liposomal 95,5 % [515/539]), (3) supervivencia durante 7 días tras la finalización del tratamiento del estudio (caspofungina 92,6 % [515/556], amfotericina B liposomal 89,2 % [481/539]), (4) ausencia de interrupción del fármaco del estudio a causa de toxicidad relacionada con el fármaco o de falta de eficacia (caspofungina 89,7 % [499/556], amfotericina B liposomal 85,5 % [461/539]) y (5) resolución de la fiebre durante el período de neutropenia (caspofungina 41,2 % [229/556], amfotericina B liposomal 41,4 % [223/539]). Los índices de respuesta a caspofungina y a amfotericina B liposomal de las infecciones basales causadas por especies de *Aspergillus* fueron del 41,7 % (5/12) y el 8,3 % (1/12), respectivamente, y las de las causadas por especies de *Candida*, del 66,7 % (8/12) y el 41,7 % (5/12), respectivamente.

Los pacientes en el grupo de caspofungina experimentaron infecciones intercurrentes debido a las siguientes levaduras y hongos infrecuentes: especies de *Trichosporon* (1), especies de *Fusarium* (1), especies de *Mucor* (1), y especies de *Rhizopus* (1).

Población pediátrica

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

El primer estudio, en el que participaron 82 pacientes de entre 2 y 17 años, fue un estudio aleatorizado y doble ciego en el que se comparó caspofungina (50 mg/m^2 IV una vez al día después de una dosis de carga de 70 mg/ m^2 en el día 1 [sin superar los 70 mg al día]) con amfotericina B liposomal (3 mg/kg IV al día) según un esquema de tratamiento 2:1 (56 con caspofungina, 26 con amfotericina B liposomal) como tratamiento empírico en pacientes pediátricos con fiebre persistente y neutropenia. Las tasas de éxito globales en los resultados del análisis MITT (por intención de tratar modificada), ajustados según los estratos de riesgo, fueron los siguientes: 46,6 % (26/56) para caspofungina y 32,2 % (8/25) para amfotericina B liposomal.

El segundo estudio fue un estudio prospectivo, abierto y no comparativo en el que se hacía una estimación de la seguridad y eficacia de caspofungina en pacientes pediátricos (de 6 meses a 17 años) con candidiasis invasiva, candidiasis esofágica y aspergilosis invasiva (como tratamiento de rescate). Se incorporaron 49 pacientes que recibieron caspofungina a una dosis de 50 mg/ m^2 IV una vez al día después de una dosis de carga de 70 mg/ m^2 en el día 1 (sin superar los 70 mg al día), de los cuales 48 fueron incluidos en el análisis MITT. De estos, 37 tenían candidiasis invasiva, 10 tenían aspergilosis invasiva y 1 paciente tenía candidiasis esofágica. La tasa de respuesta favorable, según la indicación, al final del tratamiento con caspofungina fue la siguiente según el análisis MITT: 81 % (30/37) en candidiasis invasiva, 50 % (5/10) en aspergilosis invasiva, y 100 % (1/1) en candidiasis esofágica.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Caspofungina se une extensamente a la albúmina. La fracción de caspofungina no unida en plasma varía desde el 3,5 % en voluntarios sanos al 7,6 % en pacientes con candidiasis invasiva. 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 o Biotransformación

Caspofungina sufre una degradación espontánea a un compuesto con un anillo abierto. Un metabolismo posterior implica la hidrólisis del péptido y la N-acetilación. Dos productos intermedios, formados durante la degradación de caspofungina a este compuesto con un anillo abierto, forman aductos covalentes con proteínas plasmáticas lo que resulta en una unión irreversible a proteínas plasmáticas de menor nivel.

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

Eliminación

La eliminación de caspofungina del plasma es lenta, con un aclaramiento de 10-12 ml/min. Las concentraciones plasmáticas de caspofungina descienden de forma polifásica después de perfusiones intravenosas únicas durante 1 hora. Inmediatamente después de la perfusión 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Se observó una exposición a caspofungina aumentada en pacientes adultos con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve, en mujeres y en ancianos. Normalmente el aumento fue moderado y no lo suficientemente importante para justificar un ajuste de dosis. En pacientes adultos con insuficiencia hepática moderada o en pacientes de elevado peso puede ser necesario un ajuste de la dosis (ver más adelante).

Peso

En el análisis de la farmacocinética de la población se ha encontrado que el peso afecta a la farmacocinética de caspofungina en pacientes adultos con candidiasis. Las concentraciones plasmáticas disminuyen al aumentar el peso. En un paciente adulto que pesa 80 kg se predijo que la exposición media era un 23 % menor que en un paciente adulto que pesa 60 kg (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

En pacientes adultos con insuficiencia hepática leve y moderada, el 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 (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

En un estudio clínico de dosis únicas de 70 mg, la farmacocinética de caspofungina fue similar en voluntarios adultos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) y en sujetos control. Las insuficiencias renales moderadas (aclaramiento de creatinina de 31 a 49 ml/min), avanzado (aclaramiento de creatinina de 5 a 30 ml/min) y terminal (aclaramiento de creatinina <10 ml/min y dependiente de diálisis) aumentaron moderadamente las concentraciones plasmáticas de caspofungina después de la administración de una dosis única (intervalo: 30 a 49 % para el área bajo la curva). Sin embargo, en pacientes adultos con candidiasis invasiva, candidiasis esofágica o aspergilosis invasiva que recibieron múltiples dosis diarias de caspofungina 50 mg, no hubo efectos significativos de insuficiencia renal leve a avanzada sobre las concentraciones de caspofungina. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Caspofungina no es dializable, por tanto después de hemodiálisis no se requiere una dosis adicional.

Sexo

Las concentraciones plasmáticas de caspofungina fueron por término medio del 17-38 % mayores en mujeres que en hombres.

Pacientes de edad avanzada

Se observó un aumento moderado en el área bajo la curva (28 %) y en la C_{24hr} (32 %) en pacientes varones ancianos en comparación con pacientes varones jóvenes. En pacientes que fueron tratados empíricamente o que tenían candidiasis invasiva, se observó un efecto de edad moderado similar en pacientes de edad avanzada 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.

Población pediátrica

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 $AUC_{0\text{-}24hr}$ de caspofungina en plasma fue comparable por lo general al que se observó en adultos que recibieron caspofungina a una dosis de 50 mg al día. Todos los adolescentes recibieron dosis de >50 mg al día y, de hecho, 6 de 8 recibieron la dosis máxima de 70 mg/al día. Las concentraciones plasmáticas de caspofungina en estos adolescentes se redujeron en relación con los adultos que recibieron

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 $AUC_{0\text{-}24hr}$ 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 $AUC_{0\text{-}24hr}$ 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 que recibió una dosis de 50 mg/ m^2 al día mostraron un $AUC_{0\text{-}24hr}$ 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 $AUC_{0\text{-}24hr}$ 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 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 de 2,63 a 22,05 µg/ml) como en la C_{24hr} (Día 4, media geométrica 3,55 µg/ml, intervalo de 0,13 a 7,17 µg/ml). No se realizaron mediciones del $AUC_{0\text{-}24hr}$ en este estudio debido a las escasas muestras de sangre. Hay que destacar que la eficacia y la seguridad de caspofungina no se han estudiado suficientemente en ensayos clínicos prospectivos que incluyan a recién nacidos y lactantes de menos de 3 meses.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas y monos utilizando dosis de hasta 7-8 mg/kg administrados intravenosamente mostraron reacciones en el lugar de inyección en ambos, signos de liberación de histamina en ratas y pruebas de efectos adversos dirigidas al hígado en el mono. Los estudios de toxicidad sobre el desarrollo en ratas mostraron que caspofungina causaba descensos en el peso corporal del feto y un aumento en la incidencia de osificación incompleta de vértebras, esternebra y cráneo a dosis de 5 mg/kg que fueron relacionados con efectos adversos maternos tales como signos de liberación de histamina en ratas embarazadas. También se observó un aumento en la incidencia de costillas cervicales. Caspofungina fue negativa en análisis *in vitro* para posible genotoxicidad, así como en la prueba cromosómica *in vivo* en médula ósea de ratón. No se han desarrollado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico. La caspofungina no presentó efectos sobre la fertilidad en los estudios realizados en ratas macho y hembra a dosis de hasta 5 mg/kg/día.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sacarosa
Manitol
Ácido acético glacial
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

2 años

Caspofungina Tevagen no contiene conservantes. Los datos de estabilidad han demostrado que el concentrado para solución para perfusión puede conservarse hasta 24 horas cuando el vial está conservado a temperatura igual o inferior a 25 ºC y a 5 ± 3 °C cuando está reconstituido con agua para preparaciones inyectables. Desde un punto de vista microbiológico a no ser que el metodo de apertura/reconstitución/dilución prevenga el riesgo de contaminación el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario.

Los datos de estabilidad de la solución diluida para infusión al paciente han demostrado que el producto se puede utilizar en un plazo de 48 horas cuando la bolsa (frasco) de infusión intravenosa se conserva en frigorífico (2 a 8 ºC) y a temperatura ambiente (25 °C) cuando se diluye con 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) o 2,25 mg/ml (0,225 %) de solución para infusión de cloruro sódico, o con solución de Ringer lactato.

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

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Caspofungina Tevagen 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
Vial de vidrio transparente tipo I de 10 ml con tapón de goma gris (bromobutilo) con una banda de aluminio y tapa de plástico (polipropileno) flip-off roja .

Caspofungina Tevagen 70 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG
Vial de vidrio transparente tipo I de 10 ml con tapón de goma gris (bromobutilo) con una banda de aluminio y tapa de plástico (polipropileno) flip-off naranja.

Presentados en formato de 1 vial.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Reconstitución de Caspofungina Tevagen
NO UTILIZAR DILUYENTES QUE CONTENGAN GLUCOSA, ya que Caspofungina Tevagen no es estable en diluyentes que contengan glucosa. NO MEZCLE NI PERFUNDA CONJUNTAMENTE Caspofungina Tevagen CON NINGÚN OTRO MEDICAMENTO, ya que no se dispone de datos sobre la compatibilidad de Caspofungina Tevagen con otras sustancias, aditivos o especialidades farmacéuticas

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

intravenosas. La solución de infusión debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas sólidas o de un cambio de coloración.

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

Caspofungina Tevagen 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

INSTRUCCIONES DE USO EN PACIENTES ADULTOS

Paso 1 Reconstitución de los viales
Para reconstituir el polvo, llevar el vial a temperatura ambiente y añadir asépticamente 10,5 ml de agua para preparaciones inyectables. La concentración de los viales reconstituidos será de 5,2 mg/ml.

El polvo compacto liofilizado de color blanco a blancuzco se disolverá completamente. Mezclar suavemente hasta obtener una solución transparente. Las soluciones reconstituidas deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas sólidas o de un cambio de color. La solución reconstituida puede conservarse durante un máximo de 24 horas a temperatura igual o inferior a 25°C o entre 5 ± 3°C

Paso 2 Adición de Caspofungina Tevagen reconstituido a la solución de infusión al paciente
Los diluyentes para la solución final para infusión son: solución de cloruro sódico para inyección o solución de Ringer lactada. La solución para infusión se prepara añadiendo asépticamente la cantidad apropiada del concentrado reconstituido (como se muestra en la tabla siguiente) a una bolsa o frasco de infusión de 250 ml. Pueden utilizarse infusiones de volumen reducido en 100 ml, en caso de que sea médicamente necesario, para las dosis diarias de 50 mg o 35 mg. No utilizar si la solución está turbia o ha precipitado.

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN EN ADULTOS

DOSIS*	**Volumen de Caspofungina Tevagen reconstituido para transferir a una bolsa o frasco intravenoso**	**Preparación estándar (Caspofungina Tevagen reconstituido añadido a 250 ml) concentración final**	**Infusión de volumen reducido (Caspofungina Tevagen reconstituido añadido a 100 ml) concentración final**
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg en volumen reducido	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg para insuficiencia hepática moderada (de un vial de 50 mg)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg para insuficiencia hepática moderada (de un vial de 50 mg) en volumen reducido	7 ml	-	0,34 mg/ml

*Se deben utilizar 10,5 ml para la reconstitución de todos los viales

INSTRUCCIONES DE USO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

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

1. Determinar la dosis de carga real a utilizar en el paciente pediátrico utilizando la SC del paciente (tal y como se ha calculado arriba) y la siguiente ecuación:
   SC (m^2) X 70 mg/m^2 = dosis de carga
   La dosis de carga máxima en el día 1 no debe superar los 70 mg independientemente de la dosis que se haya calculado para el paciente.
2. Esperar a que el vial refrigerado de Caspofungina Tevagen alcance la temperatura ambiente.
3. Asépticamente, añadir 10,5 ml de agua para preparaciones inyectables.[a] Esta solución reconstituida se puede conservar hasta 24 horas a una temperatura igual o inferior a 25°C o entre 5 ± 3°C.Esto dará lugar a una concentración final de caspofungina en el vial de 5,2 mg/ml.
4. Extraer del vial un volumen de medicamento igual a la dosis de carga calculada (Paso 1). Transferir asépticamente este volumen (ml)[c] de Caspofungina Tevagen reconstituido a una bolsa (o frasco) IV que contenga 250 ml de solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 %, 0,45 %, o 0,225 %, o solución de Ringer lactada. Alternativamente, el volumen (ml)[c] de Caspofungina Tevagen reconstituido se puede añadir a un volumen reducido de solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 %, 0,45 %, o 0,225 %, o solución de Ringer lactada, sin superar una concentración final de 0,5 mg/ml. Esta solución para infusión se debe utilizar en un plazo de 48 horas si se conserva refrigerada entre 2 y 8°C o a temperatura ambiente.

<u>Preparación de la infusión de 50 mg/m^2 para pacientes pediátricos de >3 meses (utilizando un vial de 50 mg)</u>

1. Determinar la dosis diaria de mantenimiento real a utilizar en el paciente pediátrico utilizando la SC del paciente (tal y como se ha calculado arriba) y la siguiente ecuación:
   SC (m^2) X 50 mg/m^2 = Dosis diaria de mantenimiento
   La dosis diaria de mantenimiento no debe superar los 70 mg independientemente de la dosis calculada para el paciente.
2. Esperar a que el vial refrigerado de Caspofungina Tevagen alcance la temperatura ambiente.
3. Asépticamente, añadir 10,5 ml de agua para preparaciones inyectables.[a] Esta solución reconstituida se puede conservar hasta 24 horas a una temperatura igual o inferior a 25°C o entre 5 ± 3°C. Esto dará lugar a una concentración final de caspofungina en el vial de 5,2 mg/ml.
4. Extraer del vial un volumen del medicamento igual a la dosis diaria de mantenimiento calculada (Paso 1). Transferir asépticamente este volumen (ml)[c] de Caspofungina Tevagen reconstituido a una bolsa (o frasco) IV que contenga 250 ml de solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 %, 0,45 %, o 0,225 %, o solución de Ringer lactada. Alternativamente, el volumen (ml)[c] de Caspofungina Tevagen reconstituido se puede añadir a un volumen reducido de solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 %, 0,45 %, o 0,225 %, o solución de Ringer lactada, sin superar una concentración final de 0,5 mg/ml. Esta solución para infusión se debe utilizar en un plazo de 48 horas si se conserva refrigerada entre 2 y 8°C o a temperatura ambiente (25°C).

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

Caspofungina 70 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

INSTRUCCIONES DE USO EN PACIENTES ADULTOS

Paso 1 Reconstitución de los viales
Para reconstituir el polvo, llevar el vial a temperatura ambiente y añadir asépticamente 10,5 ml de agua para preparaciones inyectables. La concentración de los viales reconstituidos será de 7,2 mg/ml.

El polvo compacto liofilizado de color blanco a blancuzco se disolverá completamente. Mezclar suavemente hasta obtener una solución transparente. Las soluciones reconstituidas deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas sólidas o de un cambio de color. La solución reconstituida puede conservarse durante un máximo de 24 horas a temperatura igual o inferior a 25°C o entre 5 ± 3°C

Paso 2 Adición de Caspofungina Tevagen reconstituido a la solución de infusión al paciente
Los diluyentes para la solución final para infusión son: solución de cloruro sódico para inyección o solución de Ringer lactato. La solución para infusión se prepara añadiendo asépticamente la cantidad apropiada del concentrado reconstituido (como se muestra en la tabla siguiente) a una bolsa o frasco de infusión de 250 ml. Pueden utilizarse infusiones de volumen reducido en 100 ml, en caso de que sea médicamente necesario, para las dosis diarias de 50 mg o 35 mg. No utilizar si la solución está turbia o ha precipitado.

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN EN ADULTOS

DOSIS*	**Volumen de Caspofungina Tevagen reconstituido para transferir a una bolsa o frasco intravenoso**	**Preparación estándar (Caspofungina Tevagen reconstituido añadido a 250 ml) concentración final**	**Infusión de volumen reducido (Caspofungina Tevagen reconstituido añadido a 100 ml) concentración final**
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	No recomendada
70 mg (de dos viales de 50 mg)**	14 ml	0,28 mg/ml	No recomendada
35 mg para insuficiencia hepática moderada (de un vial de 70 mg)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

*Se deben utilizar 10,5 ml para la reconstitución de todos los viales
**Si el vial de 70 mg no está disponible, la dosis de 70 mg puede prepararse a partir de dos viales de 50 mg

INSTRUCCIONES DE USO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

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

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

Preparación de la infusión de 70 mg/m^2 para pacientes pediátricos de >3 meses (utilizando un vial de 70 mg)

1. Determinar la dosis de carga real a utilizar en el paciente pediátrico utilizando la SC del paciente (tal y como se ha calculado arriba) y la siguiente ecuación:
   SC (m2) X 70 mg/m^2 = dosis de carga
   La dosis de carga máxima en el día 1 no debe superar los 70 mg independientemente de la dosis que se haya calculado para el paciente.
2. Esperar a que el vial refrigerado de Caspofungina Tevagen alcance la temperatura ambiente.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

3. Asépticamente, añadir 10,5 ml de agua para preparaciones inyectables.[a] Esta solución reconstituida se puede conservar hasta 24 horas a una temperatura igual o inferior a 25°C o entre 5 ± 3°C.Esto dará lugar a una concentración final de caspofungina en el vial de 7,2 mg/ml.
4. Extraer del vial un volumen de medicamento igual a la dosis de carga calculada (Paso 1). Transferir asépticamente este volumen (ml)[c] de Caspofungina Tevagen reconstituido a una bolsa (o frasco) IV que contenga 250 ml de solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 %, 0,45 %, ó 0,225 %, o solución de Ringer lactato. Alternativamente, el volumen ml)[c] de Caspofungina Tevagen reconstituido se puede añadir a un volumen reducido de solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 %, 0,45 %, o 0,225 %, o solución de Ringer lactato, sin superar una concentración final de 0,5 mg/ml. Esta solución para infusión se debe utilizar en un plazo de 48 horas si se conserva refrigerada entre 2 y 8°C o a temperatura ambiente.

Preparación de la infusión de 50 mg/m^2 para pacientes pediátricos de >3 meses (utilizando un vial de 70 mg)

1. Determinar la dosis diaria de mantenimiento real a utilizar en el paciente pediátrico utilizando la SC del paciente (tal y como se ha calculado arriba) y la siguiente ecuación: SC (m^2) X 50 mg/m^2 = Dosis diaria de mantenimiento
   La dosis diaria de mantenimiento no debe superar los 70 mg independientemente de la dosis calculada para el paciente.
2. Esperar a que el vial refrigerado de Caspofungina Tevagen alcance la temperatura ambiente.
3. Asépticamente, añadir 10,5 ml de agua para preparaciones inyectables.[a] Esta solución reconstituida se puede conservar hasta 24 horas a una temperatura igual o inferior a 25°C o entre 5 ± 3°C. Esto dará lugar a una concentración final de caspofungina en el vial de 7,2 mg/ml.
4. Extraer del vial un volumen del medicamento igual a la dosis diaria de mantenimiento calculada (Paso 1). Transferir asépticamente este volumen (ml)[c] de Caspofungina Tevagen reconstituido a una bolsa (o frasco) IV que contenga 250 ml de solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 %, 0,45 %, o 0,225 %, o solución de Ringer lactato. Alternativamente, el volumen (ml)[c] de Caspofungina Tevagen reconstituido se puede añadir a un volumen reducido de solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 %, 0,45 %, o 0,225 %, o solución de Ringer lactato, sin superar una concentración final de 0,5 mg/ml. Esta solución para infusión se debe utilizar en un plazo de 48 horas si se conserva refrigerada entre 2 y 8°C o a temperatura ambiente (25°C).

Notas de preparación:
a. La torta de color blanco a blanquecino se va a disolver por completo. Mezclar suavemente hasta que se obtenga una solución transparente.
b. Inspeccionar visualmente la solución reconstituida para ver si aparecen partículas sólidas o se decolora durante la reconstitución y antes de la infusión. No utilizar si la solución está turbia o se ha precipitado.
c. Caspofungina Tevagen está formulado para proporcionar la dosis completa del vial que aparece en la ficha técnica (70 mg) cuando se extraen 10 ml del vial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3 Ulm, 89079
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero 2017

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2026