



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CASPOFUNGINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos para uso sistémico.

Código ATC: J02AX02

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 *Cándida*. 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.

3.1. Farmacodinamia

Caspofungina tiene actividad *in vitro* frente a especies de *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus terreus* y *Aspergillus cándidas*). También tiene actividad *in vitro* frente a especies de *Cándida* (*Cándida albicans*, *Cándida dubliniensis*, *Cándida glabrata*, *Cándida guilliermondii*, *Cándida kefir*, *Cándida krusei*, *Cándida lipolytica*, *Cándida lusitaniae*, *Cándida parapsilosis*, *Cándida rugosa* y *Cándida tropicalis*), 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 *Cándida*) 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**





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

de *Cándida* con sensibilidad reducida a caspofungina en un pequeño número de pacientes durante el tratamiento [CIMs para caspofungina > 2 mg/l (incrementos de 4 a 30 veces la CIM) han sido notificadas utilizando técnicas de prueba de CIM estandarizadas aprobadas por el CLSI)]. El mecanismo de resistencia identificado 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 invasora. No se ha establecido el mecanismo de la resistencia. La incidencia de la resistencia a caspofungina de varios aislados clínicos de *Cándida* y de *Aspergillus* es rara.

3.2. Farmacocinética

Distribución

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

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 demostró no ser inhibidor ni inductor del metabolismo de otras drogas 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 infusiones intravenosas únicas durante 1 hora.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Inmediatamente después de la infusión tiene lugar una corta fase alfa, seguida por una fase beta con una vida media de 9 a 11 horas. También tiene lugar una fase gamma adicional con una vida media 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 vida media 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 incrementar la dosis y es dependiente de la dosis en el tiempo hasta alcanzar el estado de equilibrio tras la administración de múltiples dosis.

Poblaciones especiales

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

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

Insuficiencia hepática: En pacientes adultos con insuficiencia hepática leve y moderada, el AUC aumenta un 20 y un 75 %, respectivamente. No hay experiencia clínica en pacientes adultos con insuficiencia hepática grave ni en pacientes pediátricos con cualquier grado de insuficiencia hepática.

En un estudio de múltiples dosis, una reducción de la dosis diaria a 35 mg en pacientes adultos con insuficiencia hepática moderada ha demostrado proporcionar un área bajo la curva similar a la obtenida en sujetos adultos con función hepática normal que recibían el régimen estándar.

Insuficiencia renal: En un estudio clínico de dosis únicas de 70 mg, la farmacocinética de caspofungina fue similar en voluntarios adultos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min) y en sujetos control. En la insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 49 ml/min), avanzada (aclaramiento de creatinina de 5 a 30 ml/min) y terminal (aclaramiento de





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

creatinina <10 ml/min y dependiente de diálisis) aumentaron moderadamente las concentraciones plasmáticas de caspofungina después de la administración de una dosis única (intervalo: 30 a 49 % para el área bajo la curva). Sin embargo, en pacientes adultos con candidiasis invasora, candidiasis esofágica o aspergilosis invasora que recibieron múltiples dosis diarias de caspofungina de 50 mg, no hubo efectos significativos en pacientes con insuficiencia renal de 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 % mayor en mujeres que en hombres.

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

Raza: Los datos de la farmacocinética de los pacientes indicaron que no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de caspofungina entre individuos de raza blanca, negra, hispanoamericana y mestizos.

Pacientes pediátricos:

En adolescentes (de 12 a 17 años) que recibieron caspofungina a una dosis de 50 mg/m² al día (máximo 70 mg al día), el AUC_{0-24hr} de caspofungina en plasma fue comparable, por lo general, al que se observó en adultos que recibieron caspofungina a una dosis de 50 mg al día. Todos los adolescentes recibieron dosis >50 mg al día y, de hecho, 6 de 8 recibieron la dosis máxima de 70 mg/al día. Las concentraciones plasmáticas de caspofungina en estos adolescentes se redujeron en relación con los adultos que recibieron 70 mg al día, que es la dosis que se administra a adolescentes con más frecuencia.

En niños (de 2 a 11 años) que recibieron caspofungina a una dosis de 50 mg/m² al día (máximo 70 mg al día), el AUC_{0-24hr} de caspofungina en plasma después de múltiples dosis fue comparable al que se observó en adultos que recibieron caspofungina a una dosis de 50 mg al día.

En niños de corta edad y niños que comenzaban a caminar (de 12 a 23 meses) que recibieron caspofungina a una dosis de 50 mg/m² al día (máximo 70 mg al día), el AUC_{0-24hr} de caspofungina en plasma después de múltiples dosis fue comparable al que se observó en adultos que recibieron caspofungina a una dosis de 50 mg al día y al que se observó en niños mayores (2 a 11 años) que recibieron una dosis de 50 mg/m² al día.

En general, los datos disponibles de farmacocinética, eficacia y seguridad son limitados en pacientes de entre 3 y 10 meses.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Los datos farmacocinéticos de un niño de 10 meses que recibió una dosis de 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 caspofungina a una dosis de 25 mg/m² al día (que se corresponde a una media de 2,1 mg/kg al día), la concentración máxima de caspofungina (C_{1 hr}) y la concentración mínima de caspofungina (C_{24 hr}) 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_{1 hr} fue comparable y la C_{24 hr} aumentó moderadamente (36 %) en estos recién nacidos y lactantes en relación con los adultos. Sin embargo, se observó variabilidad tanto en la C_{1 hr} (Día 4, media geométrica 11,73 µg/ml, intervalo de 2,63 a 22,05 µg/ml) como en la C_{24 hr} (Día 4, media geométrica 3,55 µg/ml, intervalo de 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 caspofungina no se han estudiado suficientemente en ensayos clínicos prospectivos que incluyan a recién nacidos y lactantes de menos de 3 meses.

3.3. Información pre-clínica 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, esternones 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.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la Aspergillosis invasiva en pacientes refractarios o con intolerancia a otras terapias.

Tratamiento de la Candidiasis invasiva, incluyendo candidemia en pacientes neutropénicos y no neutropénicos.





Tratamiento de la candidiasis orofaríngea y esofágica.
Terapia empírica en infecciones fúngicas sospechadas en pacientes neutropénicos febriles.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

ADULTOS:

Tratamiento de la Aspergilosis y de la Candidiasis invasiva: Dosis única de carga: 70 mg/día, seguido por una dosis diaria de 50 mg/día.

Tratamiento de la candidiasis orofaríngea y esofágica: 50mg al día.

Terapia empírica en infecciones fúngicas sospechadas en pacientes neutropénicos febriles: 50-70 mg/día.

PACIENTES PEDIÁTRICOS:(Incluye prematuros y adolescentes hasta 17 años).

Dosis inicial: 70 mg/m²/día el primer día.

Dosis de mantenimiento: 50 mg/m²/día.

5.2. Modo de empleo o forma de administración

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

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

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

Se dispone de pocos datos de seguridad sobre tratamientos con una duración superior a 4 semanas.

Sin embargo, los datos disponibles sugieren que caspofungina se sigue tolerando bien con ciclos más largos de tratamiento (hasta 162 días en pacientes adultos y hasta 87 días en pacientes pediátricos).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis por insuficiencia renal.

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.

Forma de administración

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

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Frecuentes: Descenso de hemoglobina, descenso del hematocrito, descenso del recuento de leucocitos.

Poco frecuentes: Anemia, trombocitopenia, coagulopatía, leucopenia, elevación del recuento de eosinófilos, descenso o elevación del recuento plaquetario, descenso o elevación del recuento de linfocitos, descenso del recuento de neutrófilos





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, diarrea, vómitos.

Poco frecuentes: Dolor abdominal, dolor abdominal superior, sequedad de boca xerostomía, dispepsia, distensión abdominal, ascitis, estreñimiento, disfagia, flatulencia.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Elevación de los valores hepáticos (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, bilirrubina conjugada y total)

Poco frecuentes: Colestasis, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia, ictericia, hepatotoxicidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Hipocalemia

Poco frecuentes: Hipervolemia, hipomagnesemia, anorexia, desequilibrio electrolítico, hiperglucemia, hipocalcemia, acidosis metabólica.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: insuficiencia renal aguda y/o crónica.

Trastornos cardiovasculares

Frecuentes: Flebitis

Poco frecuentes: Palpitaciones, taquicardia, arritmia, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, tromboflebitis, sofocos, rubor, hipertensión, hipotensión.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea

Poco frecuentes: Ansiedad, desorientación, insomnio, mareos, disgeusia, parestesia, somnolencia, temblor, hipoestesia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disnea

Poco frecuentes: Congestión nasal, dolor faringolaríngeo, taquipnea, broncoespasmo, tos, disnea paroxística nocturna, hipoxia, estertores, sibilancias.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artralgia

Poco frecuentes: Dolor de espalda, dolor en las extremidades, dolor de huesos, debilidad muscular, mialgia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción, prurito, eritema, hiperhidrosis

Poco frecuentes: Eritema multiforme, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica, urticaria, dermatitis alérgica, prurito generalizado, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción morbiliforme, lesión cutánea.

Trastornos oculares

Poco frecuente: Ictericia ocular, visión borrosa, edema palpebral, epifora.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fiebre, escalofríos, prurito en el lugar de infusión.

Poco frecuentes: Dolor, fatiga, sensación de frío, sensación de calor, eritema, urticaria, irritación, induración, dolor, inflamación y flebitis en el lugar de inyección, edema periférico, sensibilidad a la presión, malestar en el pecho, dolor de pecho, edema facial, sensación de cambios en la temperatura corporal, extravasación en el lugar de infusión.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Disminución del potasio en sangre, disminución de la albúmina sérica

Poco frecuentes: Elevación de la creatinina sérica, presencia de glóbulos rojos en orina, descenso de proteínas totales, presencia de proteínas en orina, prolongación o acortamiento del tiempo de protrombina, disminución o elevación del sodio en sangre, disminución o elevación del calcio en sangre, disminución o elevación del cloro en sangre, elevación de la glucosa en sangre, disminución del magnesio en sangre, disminución o elevación del fósforo en sangre, elevación de la urea en sangre, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, disminución del bicarbonato en sangre, elevación del potasio en sangre, elevación de la presión arterial, disminución del ácido úrico en sangre, ruidos respiratorios anormales, disminución del dióxido de carbono, elevación del nivel de fármacos inmunosupresores, elevación del ratio internacional normalizado, cilindros urinarios, presencia de glóbulos blancos en orina y elevación del pH en orina.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Ciclosporina A (una dosis de 4 mg/kg o dos dosis de 3 mg/kg administradas con 12 horas de diferencia) aumenta el AUC de caspofungina en aproximadamente un 35 %, y produce elevaciones transitorias de ALT y AST hepáticas de menos de ó igual a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) cuando se administraron concomitantemente caspofungina y ciclosporina; esto se resuelve con la discontinuación del tratamiento y debería considerarse una estrecha monitorización de las enzimas hepáticas.

Caspofungina redujo la concentración mínima de tacrólimus en un 26 % en voluntarios adultos sanos.

Es obligatoria la monitorización estándar de las concentraciones sanguíneas de tacrólimus y los ajustes adecuados de la dosis de tacrólimus en los pacientes que reciben ambas terapias.

El uso concomitante de Rifampicina y caspofungina provocó un aumento del 60 % en la AUC y un aumento del 170 % en la concentración mínima de caspofungina en el primer día de la coadministración cuando ambas especialidades farmacéuticas se iniciaban juntas en voluntarios adultos sanos. Los niveles mínimos de caspofungina disminuyeron gradualmente después de la administración repetida. Después de dos semanas de administración, rifampicina tuvo un efecto limitado sobre la AUC pero los niveles mínimos fueron 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 caspofungina con los inductores efavirenz, nevirapina, rifampicina, dexametasona, fenitoína o carbamacepina puede producir una reducción en el área bajo la curva (AUC) de caspofungina.

Cuando se 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.

La coadministración de dexametasona con caspofungina puede dar lugar a reducciones clínicamente significativas de las concentraciones mínimas de caspofungina; se debe considerar el aumento de la dosis de caspofungina.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Se ha notificado anafilaxia durante la administración de caspofungina. Si esto ocurre, se debe interrumpir el tratamiento con caspofungina y administrar el tratamiento apropiado. Los limitados datos sugieren que levaduras y hongos menos frecuentes y distintos de *Cándida* y de *Aspergillus* no son inhibidos con





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

casprofungina. No se ha establecido la eficacia de casprofungina frente a estos patógenos fúngicos.

Caspofungina se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción hepática y/o renal.

8.2. Embarazo

Se dispone de pocos o ningún dato sobre el uso de casprofungina 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. En estudios con animales se ha demostrado que casprofungina atraviesa la barrera placentaria. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia, a menos que a criterio médico el balance riesgo beneficio sea favorable.

8.3. Lactancia

Se desconoce si casprofungina se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado que la casprofungina se excreta en la leche. Las mujeres que reciban casprofungina no deben amamantar. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa farmacéutica terapéutica, suspéndase temporalmente la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

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

10.2. Tratamiento

Aun cuando no existan datos de sobredosis, cuando esto ocurra se debe vigilar al paciente e instaurar tratamiento de soporte y sintomático.

Caspofungina no es dializable.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

