

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Caspofungina Farnoz 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
Caspofungina Farnoz 70 mg pó para concentrado para solução para perfusão

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Caspofungina Farnoz 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
Cada frasco para injetáveis contém 50 mg de caspofungina (sob a forma de acetato).  
Após reconstituição cada ml de concentrado contém 5 mg de caspofungina.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco.

Caspofungina Farnoz 70 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
Cada frasco para injetáveis contém 70 mg de caspofungina (sob a forma de acetato).  
Após reconstituição cada ml de concentrado contém 7 mg de caspofungina.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Antes da reconstituição, o pó é compacto branco a esbranquiçado.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

- Tratamento da candidíase invasiva em doentes adultos ou pediátricos.
- Tratamento da aspergilose invasiva em doentes adultos ou pediátricos refratários ou intolerantes à anfotericina B, formulações lipídicas de anfotericina B e/ou itraconazol. A refratividade é definida como a progressão da infeção ou o insucesso na melhoria após um período mínimo de 7 dias de tratamento prévio com doses terapêuticas de um antifúngico eficaz.
- Terapêutica empírica de presumíveis infeções fúngicas (tais como Candida ou Aspergillus) em doentes adultos ou pediátricos neutropénicos e febris.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com caspofungina deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento de infeções fúngicas invasivas.

## Posologia

### Doentes adultos

No 1.º Dia deve ser administrada uma dose de carga única de 70 mg, seguida de 50 mg diários, a partir daí. Em doentes com peso superior a 80 kg, após a dose de carga inicial de 70 mg, é recomendada uma dose diária de caspofungina 70 mg (ver secção 5.2). Não é necessário ajuste posológico com base no sexo ou na raça (ver secção 5.2).

### População pediátrica (12 meses a 17 anos)

Na população pediátrica (12 meses a 17 anos de idade), a posologia deve basear-se na área da superfície corporal do doente (ver Instruções de Utilização na População Pediátrica, Fórmula de Mosteller<sup>1</sup>). Para todas as indicações, no 1.º Dia deve ser administrada uma dose de carga única de 70 mg/m<sup>2</sup> (não excedendo uma dose real de 70 mg), seguida de 50 mg/m<sup>2</sup> diários a partir daí (não excedendo uma dose real diária de 70 mg). Se a dose diária de 50 mg/m<sup>2</sup> for bem tolerada mas não proporcionar uma resposta clínica adequada, a dose diária pode ser aumentada para 70 mg/m<sup>2</sup> por dia (não excedendo uma dose real diária de 70 mg).

A segurança e eficácia da caspofungina não foram suficientemente estudadas em ensaios clínicos em recém-nascidos e bebés com menos de 12 meses de idade. É necessária precaução ao tratar este grupo etário. Dados limitados sugerem que se pode considerar 25 mg/m<sup>2</sup> por dia de caspofungina em recém-nascidos e bebés (com menos de 3 meses de idade) e 50 mg/m<sup>2</sup> por dia de caspofungina em crianças mais novas (3 a 11 meses de idade) (ver secção 5.2).

### Duração do tratamento

A duração da terapêutica empírica deve ser baseada na resposta clínica do doente. A terapêutica deverá ser continuada até 72 horas após o desaparecimento da neutropenia (CAN  $\geq$  500). Os doentes com infeção fúngica devem ser tratados durante um período mínimo de 14 dias e o tratamento deverá continuar durante pelo menos 7 dias após os sintomas clínicos e a neutropenia terem desaparecido.

A duração do tratamento da candidíase invasiva deve basear-se na resposta clínica e microbiológica do doente. Após melhorarem os sinais e sintomas de candidíase invasiva e as culturas serem negativas, pode considerar-se a transferência para terapêutica antifúngica via oral. De modo geral, a terapêutica antifúngica deve continuar durante pelo menos 14 dias após a última cultura positiva.

A duração do tratamento da aspergilose invasiva é determinada para cada caso individual em função da gravidade da doença subjacente, da recuperação da imunossupressão e da resposta clínica do doente. De uma forma geral, o tratamento deve continuar durante pelo menos 7 dias após o desaparecimento dos sintomas.

A informação de segurança sobre tratamentos de duração superior a 4 semanas é limitada. Contudo, a informação disponível sugere que a caspofungina mantém boa tolerabilidade em terapêuticas de maior duração (até 162 dias em doentes adultos e até 87 dias na população pediátrica).

### Populações especiais

#### Doentes idosos

Em doentes idosos (com idade igual ou superior a 65 anos), a área sob a curva (AUC) sofre um aumento de aproximadamente 30 %. Contudo, não é requerido qualquer ajustamento posológico sistemático. É limitada a experiência no tratamento de doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 5.2).

#### Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajustamento posológico com base na insuficiência renal (ver secção 5.2).

#### Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajustamento posológico nos doentes adultos com compromisso hepático ligeiro (5 a 6 na escala de Child-Pugh). Nos doentes adultos com compromisso hepático moderado (7 a 9 na escala de Child-Pugh), são recomendados 35 mg de caspofungina por dia, com base nos dados farmacocinéticos. No 1.º Dia deve ser administrada uma dose de carga inicial de 70 mg. Não existe experiência clínica em doentes adultos com compromisso hepático grave (valor superior a 9 na escala de Child-Pugh) nem na população pediátrica com compromisso hepático de qualquer grau (ver secção 4.4).

#### Coadministração com indutores das enzimas metabólicas

Dados limitados sugerem que deve considerar-se um aumento da dose diária de caspofungina para 70 mg, a seguir à dose de carga de 70 mg, quando a caspofungina é coadministrada em doentes adultos com alguns indutores das enzimas metabólicas (ver secção 4.5). Quando a caspofungina é coadministrada na população pediátrica (12 meses a 17 anos de idade) com os mesmos indutores das enzimas metabólicas (ver secção 4.5), deve ser considerada uma dose diária de 70 mg/m<sup>2</sup> de caspofungina (não excedendo uma dose real diária de 70 mg).

#### Modo de administração

Após reconstituição e diluição, a solução deve ser administrada por perfusão intravenosa lenta durante aproximadamente 1 hora. Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Encontram-se disponíveis frascos para injetáveis de 70 mg e 50 mg. A caspofungina deve ser administrada numa única perfusão diária.

### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Foi notificada anafilaxia durante a administração de caspofungina. Caso esta situação ocorra, a caspofungina deve ser descontinuada e o tratamento adequado administrado. Foram notificadas reações adversas possivelmente mediadas pela histamina, incluindo erupção cutânea, tumefação da face, angioedema, prurido, sensação de calor ou broncospasmo, que podem requerer descontinuação e/ou administração de tratamento adequado.

Dados limitados sugerem que as leveduras, excetuando a *Candida*, e os filamentosos, excetuando o *Aspergillus*, menos comuns, não pertencem ao espectro

da caspofungina. Não foi estabelecida a eficácia da caspofungina contra estes agentes patogénicos fúngicos.

A utilização concomitante de caspofungina com ciclosporina foi avaliada em voluntários adultos saudáveis e em doentes adultos. Alguns voluntários adultos saudáveis que receberam duas doses e 3 mg/kg de ciclosporina com caspofungina apresentaram aumentos transitórios na alanina transaminase (ALT) e na aspartato transaminase (AST) inferiores ou iguais ao triplo do limite superior da normalidade (ULN) que desapareceram com a interrupção do tratamento. Não foram observadas reações adversas hepáticas graves num estudo retrospectivo pós-comercialização em 40 doentes tratados com caspofungina e ciclosporina num período de 1 a 290 dias (mediana de 17,5 dias). Estes dados sugerem que a caspofungina pode ser usada em doentes a tomar ciclosporina, se o potencial benefício ultrapassar o potencial risco. Deverá considerar-se uma estreita monitorização das enzimas hepáticas se a caspofungina e a ciclosporina forem usadas concomitantemente.

Em doentes adultos com compromisso hepático ligeiro e moderado, a AUC aumenta, respetivamente, entre cerca de 20 % e 75 %. Nos doentes adultos com compromisso hepático moderado, é recomendada uma redução da dose diária para 35 mg. Não existe experiência clínica em adultos com compromisso hepático grave ou na população pediátrica com compromisso hepático de qualquer grau.

Prevê-se uma exposição maior em relação à insuficiência hepática moderada, devendo a caspofungina ser usada com precaução nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Foram detetadas alterações laboratoriais nos testes da função hepática em voluntários saudáveis e em doentes adultos e pediátricos tratados com caspofungina. Em alguns doentes adultos e pediátricos com doenças graves subjacentes, a receber medicação múltipla concomitante com caspofungina, foram notificados casos clinicamente significativos de disfunção hepática, hepatite e insuficiência hepática; não foi estabelecida uma relação causal com a caspofungina. Doentes que desenvolvam alterações nos testes da função hepática durante o tratamento com caspofungina, devem ser monitorizados para evidência de agravamento da função hepática e deve ser reavaliado o risco/benefício de continuar o tratamento com caspofungina.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Foram notificados casos de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET) durante a utilização após comercialização de caspofungina. Recomenda-se precaução em doentes com antecedentes de reação alérgica cutânea (ver secção 4.8).

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Estudos in vitro mostram que a caspofungina não é um inibidor de qualquer das enzimas do sistema do citocromo P450 (CYP). Em estudos clínicos, a caspofungina não induziu o metabolismo de outras substâncias pelo CYP3A4. A caspofungina não é um substrato para a glicoproteína-P e é um substrato pobre para as enzimas do

citocromo P450. No entanto, em estudos farmacológicos e clínicos, foi demonstrado que a caspofungina interage com outros medicamentos (ver a seguir).

Em dois estudos clínicos realizados em indivíduos adultos saudáveis, a ciclosporina A (uma dose de 4 mg/kg ou duas doses de 3 mg/kg administradas com um intervalo de 12 horas) aumentou a AUC da caspofungina aproximadamente em 35 %. Estes aumentos na AUC devem-se provavelmente à redução da captação da caspofungina pelo fígado. A caspofungina não aumentou os níveis plasmáticos da ciclosporina. Quando se administraram concomitantemente caspofungina e ciclosporina, verificaram-se aumentos transitórios nas ALT e AST hepáticas inferiores ou iguais ao triplo do limite superior da normalidade (ULN), que desapareceram com a interrupção da administração dos medicamentos. Não foram observadas reações adversas hepáticas graves num estudo retrospectivo pós-comercialização em 40 doentes tratados com caspofungina e ciclosporina num período de 1 a 290 dias (mediana de 17,5 dias) (ver secção 4.4). Deverá considerar-se uma estreita monitorização das enzimas hepáticas se estes dois medicamentos forem utilizados concomitantemente.

A caspofungina reduziu a concentração de vale do tacrolímus em cerca de 26 % em voluntários adultos saudáveis. Em doentes que estejam a receber ambas as terapêuticas, é exigida a monitorização de rotina das concentrações sanguíneas do tacrolímus e instituídos ajustamentos posológicos adequados do tacrolímus.

Os estudos clínicos em voluntários adultos saudáveis mostram que a farmacocinética da caspofungina não é alterada de modo clinicamente relevante pelo itraconazol, anfotericina B, micofenolato, nelfinavir ou tacrolímus. A caspofungina não influenciou a farmacocinética da anfotericina B, itraconazol, rifampicina ou micofenolato de mofetil. Apesar dos dados de segurança serem limitados, parece não serem necessárias precauções especiais quando a anfotericina B, itraconazol, nelfinavir ou micofenolato de mofetil são coadministrados com a caspofungina.

A rifampicina causou um aumento de 60 % na AUC e um aumento de 170 % na concentração de vale da caspofungina no primeiro dia de coadministração, quando a administração de ambos os medicamentos foi iniciada em conjunto em voluntários adultos saudáveis. Os níveis da concentração de vale da caspofungina diminuíram gradualmente com a administração repetida. Após duas semanas de administração, o efeito da rifampicina na AUC foi limitado, mas os níveis de vale eram 30 % inferiores aos dos indivíduos adultos que receberam somente caspofungina. O mecanismo da interação pode possivelmente dever-se a uma inibição inicial e indução subsequente das proteínas transportadoras. Poderia esperar-se um efeito semelhante para os outros medicamentos que induzem as enzimas metabólicas. Os dados limitados sobre os estudos farmacocinéticos na população indicam que a utilização concomitante de caspofungina com os indutores efavirenz, nevirapina, rifampicina, dexametasona, fenitoína ou carbamazepina, podem resultar numa diminuição da AUC da caspofungina. Quando se coadministram indutores das enzimas metabólicas em doentes adultos, deve considerar-se um aumento da dose diária de caspofungina para 70 mg, a seguir à dose de carga de 70 mg (ver secção 4.2).

Todos os estudos de interação em adultos supracitados foram conduzidos com doses diárias de 50 ou 70 mg de caspofungina. A interação de doses mais elevadas de caspofungina com outros

medicamentos não foi formalmente estudada.

Na população pediátrica, os resultados da análise de regressão dos dados farmacocinéticos sugerem que a coadministração de dexametasona com caspofungina pode resultar em reduções clinicamente significativas das concentrações de vale da caspofungina. Este resultado pode indicar que as reduções com indutores apresentadas na população pediátrica serão semelhantes às dos adultos. Quando a caspofungina é coadministrada na população pediátrica (12 meses a 17 anos de idade) com indutores da depuração de fármacos como a rifampicina, efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona ou carbamazepina, deve ser considerada uma dose diária de 70 mg/m<sup>2</sup> de caspofungina (não excedendo uma dose real diária de 70 mg).

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Os dados disponíveis sobre a utilização de caspofungina em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes. A caspofungina não deve ser usada durante a gravidez, exceto se estritamente necessário. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Ficou demonstrado que a caspofungina atravessa a placenta em estudos realizados em animais.

##### Amamentação

Desconhece-se se a caspofungina é excretada no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/ toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de caspofungina no leite. As mulheres a receber caspofungina não devem amamentar.

##### Fertilidade

Em estudos conduzidos em ratos, machos e fêmeas, não foram observados efeitos na fertilidade para a caspofungina (ver secção 5.3). A quantidade de informação clínica sobre a utilização de caspofungina é inexistente inviabilizando a avaliação do impacto na fertilidade.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Foram notificadas reações de hipersensibilidade (anafilaxia e reações adversas possivelmente mediadas pela histamina) (ver secção 4.4).

Em doentes com aspergilose invasiva foram também notificados casos de edema pulmonar, síndrome de dificuldade respiratória do adulto (SDRA) e infiltrados radiográficos.

##### Doentes Adultos

Em estudos clínicos, 1865 indivíduos adultos receberam doses únicas ou múltiplas de caspofungina: 564 doentes neutropénicos com febre (estudo de terapêutica empírica), 382 doentes com candidíase invasiva, 228 doentes com aspergilose invasiva, 297 doentes com infeções localizadas por *Candida* e 394 indivíduos

envolvidos em estudos de Fase I. No estudo da terapêutica empírica, os doentes tinham sido sujeitos a quimioterapia antineoplásica ou tinham sido submetidos a transplante das células estaminais hematopoiéticas (incluindo 39 transplantes alogénicos). Nos estudos que envolveram os doentes com infeções por *Candida* documentadas, a maioria dos doentes com infeções invasivas por *Candida* apresentava estados clínicos subjacentes graves (ex., neoplasias hematológicas ou outras, cirurgia major recente, infeção pelo VIH), e necessitava de medicação múltipla concomitante. Os doentes envolvidos no estudo não-comparativo de infeção por *Aspergillus* apresentavam frequentemente predisposição para situações clínicas graves (ex., transplantes da medula óssea ou das células pluripotenciais, neoplasia hematológica, tumores sólidos ou transplante de órgãos), e necessitavam de medicação múltipla concomitante.

A flebite foi uma reação adversa no local da injeção frequentemente notificada em todas as populações de doentes. Outras reações locais incluíram eritema, dor/sensibilidade, comichão, corrimento, e sensação de ardor.

As anomalias clínicas e laboratoriais notificadas nos doentes adultos tratados com caspofungina (total de 1780) foram tipicamente ligeiras e raramente conduziram à interrupção do tratamento.

Lista tabelada de reações adversas

Foram notificadas as seguintes reações adversas durante os ensaios clínicos e/ou a utilização após comercialização:

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático	diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito, diminuição dos glóbulos brancos	anemia, trombocitopenia, coagulopatia, leucopenia, aumento dos eosinófilos, diminuição do número de plaquetas, aumento do número de plaquetas, diminuição dos linfócitos, aumento dos glóbulos brancos, diminuição dos neutrófilos	
Doenças do metabolismo e da nutrição	hipocaliemia	sobrecarga hídrica, hipomagnesemia, anorexia, desequilíbrio eletrolítico, hiperglicemia, hipocalcemia, acidose metabólica	
Perturbações do foro psiquiátrico		ansiedade, desorientação, insónia	
Doenças do sistema nervoso	cefaleias	tonturas, disgeusia, parestesia, sonolência, tremor,	

		hipoestesia	
Afeções oculares		icterícia ocular, visão turva, edema palpebral, lacrimejo aumentado	
Cardiopatias		palpitações, taquicardia, arritmia, fibrilação auricular, insuficiência cardíaca congestiva	
Vasculopatias	flebite	tromboflebite, rubor, rubor com calor, hipertensão, hipotensão	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	dispneia	congestão nasal, dor faringo-laríngea, taquipneia, broncospasmo, tosse, dispneia paroxística noturna, hipoxia, respiração ruidosa, pieira	
Doenças gastrointestinais	náuseas, diarreia, vômitos	dor abdominal, dor abdominal superior, boca seca, dispepsia, desconforto gástrico, distensão abdominal, ascite, obstipação, disfagia, flatulência	
Afeções hepatobiliares	aumento dos valores epáticos (AST, ALT, Fosfatase alcalina, bilirrubina direta e total)	colestase, hepatomegalia, hiperbilirubinemia, icterícia, função hepática anormal, hepatotoxicidade, afeções hepáticas, amaglutamiltransferase aumentada	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupções cutâneas, prurido, eritema, hiperidrose	eritema multiforme, exantema macular, exantema máculo-papular, exantema prurítico, urticária, dermatite alérgica, prurido generalizado, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema morbiliforme, lesão da pele	necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson (ver secção 4.4)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	artralgia	lombalgia, dor nas extremidades, dor óssea, fraqueza muscular, mialgia	

Afeções renais e urinárias		insuficiência renal, insuficiência renal aguda	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	febre, arrepios, prurido no local da perfusão	dor, dor no local de inserção do cateter, fadiga, sensação de frio, sensação de calor, eritema no local de perfusão, endurecimento do local de perfusão, dor no local de perfusão, inchaço no local de perfusão, flebite no local de perfusão, edema periférico, sensibilidade, desconforto no peito, dor no peito, edema da face, sensação de alteração da temperatura corporal, endurecimento, extravasamento no local de perfusão, irritação no local de perfusão, flebite no local de perfusão, exantema no local de perfusão, urticária no local de perfusão, eritema no local de injeção, edema no local de injeção, dor no local de injeção, inchaço no local de injeção, mal-estar, edema	
Exames complementares de diagnóstico	diminuição da caliemia, níveis baixos de albumina sérica	aumento da creatinina sérica, glóbulos vermelhos na urina, diminuição das proteínas séricas totais, proteinúria, aumento do tempo de protrombina, diminuição do tempo de protrombina, diminuição da natremia, aumento da natremia, diminuição da calcemia, aumento da calcemia, diminuição da cloremia, aumento da glicémia, hipomagnesemia, diminuição do fósforo sérico, aumento do fósforo sérico, aumento da ureia sérica, aumento do	

		tempo de tromboplastina parcial ativada, diminuição do bicarbonato sérico, aumento do cloreto sérico, aumento da caliemia, aumento da pressão arterial, diminuição da uricemia, hematúria, sons respiratórios anormais, diminuição do dióxido de carbono sérico, aumento do poder imunossupressor do fármaco, teste do tempo da protrombina (INR) aumentado, cilindros urinários, glóbulos brancos na urina e aumento do pH da urina	
--	--	--	--

A caspofungina foi também avaliada na dose de 150 mg / dia (até 51 dias) em 100 doentes adultos (ver secção 5.1). O estudo comparou caspofungina a 50 mg / dia (após dose de indução de 70 mg, no Dia 1) com a dose de 150 mg / dia, no tratamento da candidíase invasiva. Neste grupo de doentes, a segurança de caspofungina nesta dose mais elevada é semelhante à apresentada pelos doentes a quem foi administrada a dose de 50 mg / dia. A proporção de doentes com uma reação adversa grave associada ao fármaco ou com uma reação adversa associada ao fármaco que levou à descontinuação da caspofungina foi comparável nos 2 grupos de tratamento.

#### População pediátrica

A informação recolhida em 5 estudos clínicos com 171 doentes pediátricos sugere que a incidência total dos efeitos adversos (26,3%; 95% CI -19,9; 33,6) não é pior que a notificada para adultos tratados com caspofungina (43,1%; 95% CI - 40,0; 46,2). Contudo, os doentes pediátricos têm provavelmente um perfil de efeitos adversos diferente do apresentado pelos doentes adultos. Os efeitos adversos relacionados com o medicamento, mais frequentemente notificados na população pediátrica foram, febre (11,7%), erupção cutânea (4,7%) e cefaleia (2,9%).

Lista tabelada de reações adversas

Foram notificadas as seguintes reações adversas:

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )	Frequentes ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
Doenças do sangue e do sistema linfático		aumento dos eosinófilos
Doenças do sistema nervoso		cefaleias
Cardiopatias		taquicardia
Vasculopatias		rubor, hipotensão
Afeções hepatobiliares		níveis elevados das

		enzimas hepáticas (AST, ALT)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		erupções cutâneas/rash, prurido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	febre	arrepios, dor no local de inserção do cateter
Exames complementares de diagnóstico		hipocaliemia, hipomagnesemia, aumento da glucose, diminuição do fósforo e aumento do fósforo

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco o medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Foi notificada a administração inadvertida de uma dose até 400 mg de caspofungina num dia. Deste acontecimento não resultaram reações adversas clinicamente relevantes. A caspofungina não é dialisável.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antimicóticos para uso sistémico, código ATC: J02AX04

#### Mecanismo de ação

O acetato de caspofungina é um composto lipopeptídico semissintético (equinocandina) sintetizado a partir de um produto da fermentação de *Glarea lozoyensis*. O acetato de caspofungina inibe a síntese do beta (1,3)-D-glucano, um componente essencial da parede celular de vários fungos filamentosos e leveduras. O beta (1,3)-D-glucano não existe nas células dos mamíferos.

A atividade fungicida da caspofungina foi demonstrada contra leveduras de *Candida*. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que a exposição do *Aspergillus* à caspofungina resulta na lise e morte das extremidades apicais das hifas e dos pontos de ramificação onde ocorrem o crescimento e a divisão celular.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A caspofungina possui atividade *in vitro* contra as espécies de *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52] e *Aspergillus candidus* [N = 3]). A caspofungina possui também atividade *in vitro* contra espécies de *Candida* (*Candida albicans* [N = 1032], *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 lusitanae* [N = 80], *Candida parapsilosis* [N = 215], *Candida rugosa* [N = 1] e *Candida tropicalis* [N = 258]), incluindo isolados com múltiplas mutações de transporte de resistência e os que têm resistência adquirida ou intrínseca ao fluconazol, anfotericina B e 5-flucitosina. Os testes de suscetibilidade foram realizados de acordo com uma modificação do método M38-A2 (para as espécies de *Aspergillus*) e do método M27-A3 (para espécies de *Candida*) do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, anteriormente conhecido como National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS]).

Foram estabelecidas técnicas padronizadas para a análise da suscetibilidade a leveduras pela EUCAST. Não foram ainda definidos breakpoints para a caspofungina pela EUCAST, devido a variações interlaboratoriais significativas nos intervalos das CIMs para a caspofungina. Ao invés de breakpoints, os isolados de *Candida* suscetíveis à anidulafungina bem como à micafungina, devem ser considerados suscetíveis à caspofungina. De forma semelhante, os isolados de *C. parapsilosis* com suscetibilidade intermédia à anidulafungina e micafungina podem ser considerados como tendo suscetibilidade intermédia à caspofungina.

#### Mecanismo de resistência

Foram identificados isolados de *Candida* com suscetibilidade reduzida à caspofungina num número reduzido de doentes, durante tratamento (CIMs para caspofungina >2 mg/l (aumento da CIM de 4 a 30 vezes) foram notificados utilizando técnicas padronizadas para determinação de CIM aprovadas pelo CLSI). O mecanismo de resistência identificado corresponde a mutações dos genes *FKSI* e/ou *FKS2* (para *C. glabrata*). Estes casos foram associados a maus resultados clínicos.

Foi identificado o desenvolvimento de resistência *in vitro* à caspofungina pelas espécies de *Aspergillus*. Na limitada experiência clínica, não se observou resistência à caspofungina nos doentes com aspergilose invasiva. O mecanismo de resistência não foi estabelecido. A incidência de resistência à caspofungina pelos vários isolados clínicos de *Aspergillus* é rara. Tem sido observada resistência de *Candida* à caspofungina mas a incidência pode variar de acordo com a espécie ou região.

#### Eficácia e segurança clínicas

**Candidíase Invasiva em Doentes Adultos:** Duzentos e trinta e nove doentes foram envolvidos num estudo inicial para comparar a caspofungina e a anfotericina B no tratamento da candidíase invasiva. Vinte e quatro doentes tinham neutropenia. Os diagnósticos mais frequentes foram infeções da corrente sanguínea (candidémia) (77 %, n= 186) e peritonite por *Candida* (8 %, n=19); foram excluídos deste estudo os

doentes com endocardite por *Candida*, osteomielite ou meningite. A caspofungina 50 mg foi administrada uma vez por dia após uma dose de carga de 70 mg, ao passo que a anfotericina B foi administrada em doses entre 0,6 a 0,7 mg/kg/dia a doentes não-neutropénicos ou em doses entre 0,7 a 1,0 mg/kg/dia a doentes neutropénicos. A duração média da terapêutica intravenosa foi de 11,9 dias, oscilando entre 1 e 28 dias. Considerou-se como resposta favorável o desaparecimento dos sintomas e a eliminação microbiológica da infeção por *Candida*. Foram incluídos duzentos e vinte e quatro doentes na análise da eficácia primária (análise MITT) da resposta no final da terapêutica intravenosa em estudo; as percentagens de respostas favoráveis para o tratamento da candidíase invasiva foram comparáveis para a caspofungina (73 % [80/109]) e para a anfotericina B (62 % [71/115]) [diferença % 12,7 (IC 95,6 % - 0,7; 26,0)]. Nos doentes com candidémia, as percentagens de respostas favoráveis no final da terapêutica intravenosa em estudo foram comparáveis para a caspofungina (72 % [66/92]) e para a anfotericina B (63 % [59/94]) na análise de eficácia primária (análise MITT) [diferença % 10,0 (IC 95,0 % -4,5; 24,5)]. Os dados de doentes com infeções noutros locais que não o sangue foram mais limitados. As percentagens de respostas favoráveis nos doentes neutropénicos foram de 7/14 (50 %) no grupo da caspofungina e de 4/10 (40 %) no grupo da anfotericina B. Estes dados limitados são suportados pelo resultado do estudo da terapêutica empírica.

Num segundo estudo, doentes com candidíase invasiva receberam doses diárias de caspofungina de 50mg / dia (após uma dose de indução de 70 mg no Dia 1) ou 150 mg / dia de caspofungina (ver secção 4.8). Neste estudo, a dose de caspofungina foi administrada durante 2 horas (em vez da administração de rotina de 1 hora). O estudo excluiu doentes com suspeita de endocardite por *Candida*, meningite ou osteomielite. Tratando-se de um estudo de terapia primária, os doentes refratários a administrações prévias de antifúngicos foram também excluídos. O número de doentes neutropénicos envolvido neste estudo foi também limitado (8,0%). A eficácia foi um objetivo secundário neste estudo. Os doentes que cumpriram os critérios de inclusão e a quem foi administrada uma ou mais doses da terapêutica de caspofungina em estudo foram incluídos na análise de eficácia. As taxas de sucesso global no fim da terapêutica com caspofungina foram similares nos 2 grupos de tratamento: 72 % (73/102) e 78 % (74/95) para os grupos de tratamento com caspofungina 50 mg e 150 mg, respetivamente (diferença de 6,3 % [95 % IC -5,9, 18,4]).

**Aspergilose Invasiva em Doentes Adultos:** Sessenta e nove doentes adultos (18-80 anos de idade), com aspergilose invasiva foram incluídos num estudo aberto, não-comparativo, para avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia da caspofungina. Os doentes envolvidos tinham que ser refratários (progressão da doença ou insucesso na melhoria com outras terapêuticas antifúngicas administradas durante pelo menos 7 dias) (84 % dos doentes envolvidos) ou intolerantes (16 % dos doentes envolvidos) a outras terapêuticas antifúngicas padrão. A maioria dos doentes tinha doenças subjacentes (neoplasia hematológica [N = 24], transplante alogénico da medula óssea ou transplante das células pluripotenciais [N = 18], transplante de órgãos [N = 8], tumores sólidos [N = 3] ou outras doenças [N = 10]). Foram utilizadas definições rigorosas adaptadas dos Critérios do Grupo de Estudo de Micoses, para o diagnóstico da aspergilose invasiva e para a resposta à terapêutica (resposta favorável requeria melhoria clínica significativa nos exames radiográficos, assim como nos sinais e sintomas). A duração média da terapêutica foi de 33,7 dias, oscilando entre 1 a 162 dias. Um grupo de peritos independentes determinou que 41 % (26/63) dos doentes que receberam pelo menos uma dose de caspofungina

apresentaram uma resposta positiva. Dos doentes submetidos a terapêutica com caspofungina por um período superior a 7 dias, 50 % (26/52) apresentaram uma resposta favorável. As percentagens de respostas favoráveis para os doentes que eram refratários ou intolerantes a terapêuticas prévias foram respetivamente de 36 % (19/53) e de 70 % (7/10). Apesar das doses de terapêuticas antifúngicas prévias em 5 doentes considerados como refratários terem sido inferiores às doses que são frequentemente administradas para a aspergilose invasiva, a percentagem de resposta favorável nestes doentes durante a terapêutica com caspofungina foi semelhante à observada nos

restantes doentes refratários (2/5 versus 17/48, respetivamente). As percentagens de resposta entre os doentes com doença pulmonar e doença extrapulmonar foram respetivamente de 47 % (21/45) e de 28 % (5/18). Entre os doentes com doença extrapulmonar, 2 de 8 doentes, que também apresentaram envolvimento definitivo, provável ou possível do SNC, tiveram uma resposta favorável.

Terapêutica Empírica em Doentes Adultos Neutropénicos, Febris: Um número total de 1111 doentes com febre e neutropenia persistentes foram incluídos num estudo clínico e tratados com 50 mg de caspofungina uma vez por dia após uma dose de carga de 70 mg ou com 3,0 mg/kg/dia de anfotericina B lipossómica. Os doentes elegíveis tinham sido sujeitos a quimioterapia antineoplásica ou tinham sido submetidos a transplante das células estaminais hematopoiéticas, e apresentavam neutropenia (<500 células/mm<sup>3</sup> durante 96 horas) e febre (>38,0 °C) que não respondiam à terapêutica antibacteriana parentérica administrada num período ≥ 96 horas. Os doentes deveriam ser tratados até um período de 72 horas após resolução da neutropenia, durante um tempo máximo de 28 dias.

Contudo, os doentes que tivessem infeção fúngica documentada podiam ser tratados durante mais tempo. Se o fármaco fosse bem tolerado, mas a febre do doente persistisse e o estado clínico se deteriorasse após 5 dias de terapêutica, a posologia do fármaco em estudo poderia ser aumentada para 70 mg/dia de caspofungina (13,3 % dos doentes tratados) ou para 5,0 mg/kg/dia de anfotericina B lipossómica (14,3 % dos doentes tratados). Foram incluídos 1095 doentes na análise de eficácia primária Intenção-De-Tratar Modificada (Modified Intention-To-Treat – MITT) da resposta favorável global; a caspofungina (33,9 %) foi tão efetiva como a anfotericina B lipossómica (33,7 %) [diferença % de 0,2 (IC de 95,2 % -5,6, 6,0)]. Uma resposta globalmente favorável requeria o cumprimento de cada um dos seguintes 5 critérios: (1) tratamento bem sucedido de qualquer infeção fúngica inicial (51,9 % para a caspofungina [14/27], 25,9 % para a anfotericina B lipossómica [7/27]), (2) ausência de infeções fúngicas significativas durante a administração do fármaco em estudo ou no período de 7 dias após a finalização do tratamento (94,8 % para a caspofungina [527/556], 95,5 % para a anfotericina B lipossómica [515/539]), (3) sobrevivência durante 7 dias após a finalização da terapêutica em estudo (92,6 % para a caspofungina [515/556], 89,2 % para a anfotericina B lipossómica [481/539]), (4) nenhuma interrupção do tratamento com o fármaco em estudo devido à toxicidade relacionada com o fármaco ou à falta de eficácia (89,7 % para a caspofungina [499/556], 85,5 % para a anfotericina B lipossómica [461/539]), e (5) resolução da febre durante o período de neutropenia (41,2 % para a caspofungina [229/556], 41,4 % para a anfotericina B lipossómica [223/539]). As taxas de resposta à caspofungina e à anfotericina B lipossómica para as infeções iniciais causadas por espécies de *Aspergillus* foram, respetivamente, de 41,7 % (5/12) e de 8,3 % (1/12), e por espécies de *Candida* foram de 66,7 % (8/12) e de 41,7 % (5/12). Os doentes do grupo da caspofungina tiveram infeções significativas devido às seguintes leveduras e filamentosos pouco comuns: espécies

de *Trichosporon* (1), espécies de *Fusarium* (1), espécies de *Mucor* (1) e espécies de *Rhizopus* (1).

#### População pediátrica

A segurança e eficácia da caspofungina foram avaliadas na população pediátrica dos 3 meses aos 17 anos de idade em dois ensaios clínicos multicêntricos, prospetivos. O desenho do estudo, os critérios de diagnóstico e os critérios para avaliação da eficácia foram semelhantes aos dos estudos correspondentes em doentes adultos (ver secção 5.1).

O primeiro estudo, que incluiu 82 doentes entre os 2 e os 17 anos de idade, foi um estudo aleatório em dupla ocultação que comparou a caspofungina (50 mg/m<sup>2</sup> IV uma vez por dia a seguir a uma dose de carga de 70 mg/m<sup>2</sup> no 1.º Dia [não excedendo 70 mg por dia]) à anfotericina B lipossómica (3 mg/kg IV por dia) num modelo de tratamento 2:1 (56 com caspofungina, 26 com anfotericina B lipossómica) como terapêutica empírica na população pediátrica com febre e neutropenia persistentes. As taxas globais de sucesso nos resultados da análise MITT, ajustados por grupos de risco, foram os seguintes: 46,6 % (26/56) para a caspofungina e 32,2 % (8/25) para a anfotericina B lipossómica.

O segundo estudo foi um estudo não-comparativo, aberto, prospetivo para avaliar a segurança e eficácia da caspofungina na população pediátrica (com idades dos 6 meses aos 17 anos) com candidíase invasiva, candidíase esofágica e aspergilose invasiva (como tratamento de recurso). Foram envolvidos quarenta e nove doentes, que receberam 50 mg/m<sup>2</sup> IV de caspofungina uma vez por dia, a seguir a uma dose de carga de 70 mg/m<sup>2</sup> no 1.º Dia (não excedendo 70 mg diários), dos quais 48 foram incluídos na análise MITT. Destes doentes, 37 tinham candidíase invasiva, 10 tinham aspergilose invasiva e 1 doente tinha candidíase esofágica. A taxa de resposta favorável na análise MITT, por indicação, no final da terapêutica com caspofungina, foi a seguinte: 81 % (30/37) na candidíase invasiva, 50 % (5/10) na aspergilose invasiva e 100 % (1/1) na candidíase esofágica.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Distribuição

A caspofungina apresenta elevada ligação à albumina. A fração plasmática não ligada da caspofungina varia entre 3,5 % em voluntários saudáveis e 7,6 % em doentes com candidíase invasiva. A distribuição desempenha o papel mais importante na farmacocinética plasmática da caspofungina e é o passo controlador da velocidade nas fases de alfa- e beta-distribuição. A distribuição para os tecidos atingiu o valor máximo ao fim de 1,5 a 2 dias após a administração, quando 92 % da dose estava distribuída nos tecidos. É provável que apenas uma pequena fração de caspofungina depositada nos tecidos volte mais tarde ao plasma como composto inalterado. Assim, a eliminação ocorre na ausência de um equilíbrio de distribuição, sendo impossível estimar de forma realista o volume de distribuição da caspofungina.

### Biotransformação

A caspofungina sofre uma degradação espontânea, convertendo-se num composto de anel aberto. O restante metabolismo envolve a hidrólise peptídica e a N-acetilação. Dois compostos intermédios, formados durante a degradação da caspofungina neste composto de anel aberto, formam adutos covalentes com

proteínas plasmáticas, resultando, em baixa proporção, na ligação irreversível a proteínas plasmáticas.

Estudos in vitro mostram que a caspofungina não é um inibidor das enzimas 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4 do citocromo P450. Em estudos clínicos, a caspofungina não induziu nem inibiu o metabolismo de outros medicamentos pelo CYP3A4. A caspofungina não é um substrato para a glicoproteína-P e é um substrato pobre para as enzimas do citocromo P450.

#### Eliminação

A eliminação da caspofungina a partir do plasma é lenta, com uma depuração de 10-12 ml/min. As concentrações plasmáticas da caspofungina sofrem um decréscimo polifásico após perfusões intravenosas únicas de 1 hora. Imediatamente após a perfusão verifica-se um fase-alfa curta, seguida de uma fase-beta com uma semivida entre 9 a 11 horas. Ocorre ainda uma fase-gama com uma semivida de 45 horas. A distribuição, ao contrário da excreção ou da biotransformação, é o mecanismo dominante que influencia a depuração plasmática.

Foi recuperada aproximadamente 75 % de uma dose radioativa durante 27 dias: 41 % na urina e 34 % nas fezes. Durante as primeiras 30 horas após a administração há pouca excreção ou biotransformação da caspofungina. A excreção é lenta e a semivida terminal de radioatividade foi de 12 a 15 dias. Uma pequena quantidade de caspofungina é excretada inalterada na urina (aproximadamente 1,4 % da dose).

A caspofungina apresenta uma farmacocinética não-linear moderada com acumulação aumentada à medida que se aumenta a dose, e uma dependência da dose no período que antecede o estado de equilíbrio, quando são administradas doses múltiplas.

#### Populações especiais

Verificou-se exposição aumentada de caspofungina em doentes adultos com compromisso renal e compromisso hepático ligeiro, em indivíduos do sexo feminino e nos idosos. De uma forma geral, o aumento foi modesto, não tendo sido suficiente para requerer ajustamento posológico. Em doentes adultos com insuficiência hepática moderada ou em doentes com mais peso, pode ser necessário um ajustamento posológico (ver a seguir).

Peso: Na análise farmacocinética da população de doentes adultos com candidíase verificou-se que o peso influencia a farmacocinética da caspofungina. As concentrações plasmáticas diminuem com o aumento do peso. Previu-se que a exposição média num doente adulto com um peso de 80 kg será cerca de 23 % inferior à de um doente adulto com um peso de 60 kg (ver secção 4.2).

Afeção hepática: Em doentes adultos com insuficiência hepática ligeira e moderada, a AUC aumenta respetivamente em cerca de 20 e 75 %. Não há experiência clínica em doentes adultos com compromisso hepático grave e na população pediátrica com compromisso hepático de qualquer grau. Num estudo de doses múltiplas, uma redução da dose diária para 35 mg em doentes adultos com insuficiência hepática moderada demonstrou originar uma AUC semelhante à obtida em indivíduos adultos com função hepática normal a receberem o regime padrão (ver secção 4.2).

Compromisso renal: Num estudo clínico de doses únicas de 70 mg, as farmacocinéticas da caspofungina foram semelhantes em voluntários adultos com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina entre 50 e 80 ml/min) e em

indivíduos controlo. O compromisso renal moderado (depuração da creatinina entre 31 e 49 ml/min), avançado (depuração da creatinina entre 5 e 30 ml/min) e de último grau (depuração da creatinina <10 ml/min e dependente de diálise), aumentaram de forma moderada as concentrações plasmáticas de caspofungina após a administração de dose única (intervalo: 30 a 49 % para a AUC). Contudo, nos doentes adultos com candidíase invasiva, candidíase esofágica ou aspergilose invasiva que receberam doses diárias múltiplas de caspofungina 50 mg, não houve efeito significativo da insuficiência renal ligeira a avançada sobre as concentrações da caspofungina. Não é necessário qualquer ajustamento posológico nos doentes com insuficiência renal. A caspofungina não é dialisável, logo, não é necessária uma administração suplementar depois da hemodiálise.

**Sexo:** As concentrações plasmáticas da caspofungina foram em média 17-38 % superiores nas mulheres, em comparação com os homens.

**Idosos:** Foi observado um aumento modesto na AUC (28 %) e C24h (32 %) nos indivíduos idosos do sexo masculino, em comparação com indivíduos jovens do sexo masculino. Nos doentes que foram tratados empiricamente ou que tinham candidíase invasiva, foi observado um efeito modesto semelhante da idade, nos doentes mais velhos, relativamente aos doentes mais novos.

**Raça:** Os dados farmacocinéticos dos doentes indicaram que não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da caspofungina entre Caucasianos, Negros, Hispânicos e Mestiços.

**População pediátrica:**

Em adolescentes (com idades dos 12 aos 17 anos) a receber 50 mg/m<sup>2</sup> de caspofungina por dia (dose diária máxima de 70 mg), a AUC<sub>0-24h</sub> plasmática da caspofungina foi, em geral, comparável à observada em adultos a receber 50 mg de caspofungina por dia. Todos os adolescentes receberam doses diárias > 50 mg, e, de facto, 6 de 8 doentes receberam a dose máxima de 70 mg/dia. As concentrações plasmáticas de caspofungina nestes adolescentes foram reduzidas, em comparação com as dos adultos a receber 70 mg por dia, a dose mais frequentemente administrada a adolescentes.

Em crianças (com idades dos 2 aos 11 anos) a receber 50 mg/m<sup>2</sup> de caspofungina por dia (dose diária máxima de 70 mg), a AUC<sub>0-24h</sub> plasmática da caspofungina após doses múltiplas foi comparável à observada em adultos a receber 50 mg de caspofungina por dia.

Em crianças mais novas (com idades dos 12 aos 23 meses) a receber 50 mg/m<sup>2</sup> de caspofungina por dia (dose diária máxima de 70 mg), a AUC<sub>0-24h</sub> plasmática da caspofungina após doses múltiplas foi comparável à observada em adultos a receber 50 mg de caspofungina por dia e à de crianças mais velhas (2 a 11 anos de idade) a receber a dose diária de 50 mg/m<sup>2</sup>.

Em geral, os dados de segurança, eficácia e farmacocinética disponíveis são limitados a doentes dos 3 aos 10 meses de idade. Os dados farmacocinéticos de uma criança de 10 meses a receber a dose diária de 50 mg/m<sup>2</sup> revelaram uma AUC<sub>0-24h</sub> dentro do mesmo intervalo da observada em crianças mais velhas e adultos com as doses de 50 mg/m<sup>2</sup> e de 50 mg, respetivamente, enquanto que numa criança de 6 meses a receber a dose de 50 mg/m<sup>2</sup>, a AUC<sub>0-24h</sub> foi um pouco superior.

Em recém-nascidos e bebês (< 3 meses) a receber 25 mg/m<sup>2</sup> de caspofungina por dia (correspondente a uma dose diária média de 2,1 mg/kg), o pico de concentração da caspofungina (C1h) e a concentração de vale de caspofungina (C24h) após doses múltiplas, foram comparáveis às observadas em adultos a receber 50 mg de caspofungina por dia. No 1.º Dia, a C1h foi comparável e a C24h foi ligeiramente aumentada (36 %) nestes recém-nascidos e bebês, em comparação com os adultos. Contudo, observou-se variabilidade quer na C1h (média geométrica no 4.º Dia de 11,73 µg/ml, intervalo de 2,63 a 22,05 µg/ml), quer na C24h (média geométrica no 4.º Dia de 3,55 µg/ml, intervalo de 0,13 a 7,17 µg/ml). Neste estudo não foram efetuadas determinações da AUC24h devido à insuficiente amostragem de plasma. De notar que a eficácia e segurança da caspofungina não foram estudadas de forma adequada em ensaios clínicos prospetivos envolvendo recém-nascidos e bebês com menos de 3 meses de idade.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade repetida em ratos e macacos utilizando doses até 7-8 mg/kg administradas por via intravenosa, originaram reações no local de injeção nos ratos e nos macacos, sinais de libertação de histamina nos ratos e evidência de efeitos adversos no fígado do macaco. Os estudos de toxicidade do desenvolvimento em ratos demonstraram que a caspofungina causou diminuições nos pesos corporais dos fetos e um aumento da incidência de ossificação incompleta da vértebra, esterno embrionário e ossos cranianos em doses de 5 mg/kg, que eram associadas a efeitos adversos maternos tais como sinais de libertação de histamina em ratos fêmea grávidas. Verificou-se também um aumento da incidência de costelas cervicais. A caspofungina foi negativa em testes in vitro para avaliar o potencial de genotoxicidade, assim como no teste cromossómico da medula óssea in vivo do ratinho. Não foram efetuados estudos a longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogénico. Não foram observados efeitos na fertilidade para a caspofungina, em estudos conduzidos em ratos machos e fêmeas, com doses até 5mg/Kg/dia.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Sacarose  
Manitol  
Ácido acético glacial  
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

### 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com soluções que contenham glucose, uma vez que Caspofungina Farmoz não é estável em solventes que contenham glucose. Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### 6.3 Prazo de validade

2 anos.

Concentrado de Caspofungina Farmoz reconstituído: deve ser utilizado imediatamente. Os dados de estabilidade mostraram que o concentrado para solução para perfusão pode ser conservado até 24 horas, se o frasco para injetáveis for conservado a uma temperatura igual ou inferior a 25 °C, e reconstituído com água para injetáveis.

Solução de perfusão diluída para o doente: deve ser utilizada imediatamente. Os dados de estabilidade mostraram que o produto pode ser utilizado no prazo de 24 horas, se for conservado a uma temperatura igual ou inferior a 25 °C, ou no prazo de 48 horas, se o saco de perfusão intravenosa (frasco) for conservado no frigorífico (2 a 8 °C) e diluído com solução de cloreto de sódio para perfusão a 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) ou 2,25 mg/ml (0,225 %), ou com solução de Lactato de Ringer.

Caspofungina Farmoz não contém conservantes. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os tempos e condições de conservação efetuados antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não seriam superiores a 24 horas entre 2 e 8 °C, exceto se a reconstituição e a diluição tiverem ocorrido em condições assépticas validadas.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

Frascos para injetáveis por abrir: conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).  
Condições de conservação após reconstituição e diluição do medicamento, ver secção 6.3.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Caspofungina Farmoz 50 mg:

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I de 10 ml com uma rolha de borracha cinzenta bromobutílica, selada com fecho flip-off (com cápsula de alumínio de cor vermelha e tampa de plástico transparente ou com cápsula de alumínio cinzenta e tampa de plástico branca).

Caspofungina Farmoz 70 mg:

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I de 10 ml com uma rolha de borracha cinzenta bromobutílica, selada com fecho flip-off (com cápsula de alumínio de cor laranja e tampa de plástico transparente ou com cápsula de alumínio cinzenta e tampa de plástico vermeha).

Embalagens de 1 frasco para injetáveis.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Reconstituição de Caspofungina Farmoz

**NÃO USAR SOLUÇÕES QUE CONTENHAM GLUCOSE**, uma vez que Caspofungina Farmoz não é estável em soluções que contêm glucose. **NÃO MISTURAR OU CO-PERFUNDIR Caspofungina Farmoz COM OUTROS MEDICAMENTOS**, uma vez que não existem dados disponíveis sobre a compatibilidade de Caspofungina Farmoz com

outras substâncias intravenosas, aditivos ou medicamentos. Inspeccionar visualmente a solução para perfusão para deteção de partículas ou descoloração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Caspofungina Farmoz 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão

#### INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO EM DOENTES ADULTOS

**Passo 1** Obter a preparação reconstituída nos frascos convencionais para injetáveis  
 Para obter a preparação reconstituída a partir do pó, esperar que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente e adicionar assepticamente 10,5 ml de água para injetáveis. As preparações reconstituídas apresentam as seguintes concentrações: 5,2 mg/ml.

O pó compacto liofilizado branco a esbranquiçado dissolver-se-á completamente. Misturar cuidadosamente até obter uma solução límpida. O aspeto das preparações reconstituídas deverá ser inspeccionado visualmente para deteção de partículas ou descoloração. Esta preparação reconstituída pode ser conservada até 24 horas a temperatura igual ou inferior a 25 °C.

**Passo 2** Preparar a solução final de Caspofungina Farmoz para perfusão no doente  
 As soluções parentéricas para a solução para perfusão final são: solução de cloreto de sódio para injetáveis ou solução de lactato de Ringer. A solução para perfusão prepara-se adicionando assepticamente uma quantidade adequada da solução concentrada (apresentada na tabela seguinte) a um saco ou frasco de solução para perfusão de 250 ml. Quando for clinicamente necessário, nas doses diárias de 50 mg ou 35 mg, poderão ser utilizados volumes reduzidos de 100 ml de solução para perfusão. Não utilizar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.

#### PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO EM ADULTOS

DOSE*	Volume do concentrado de Caspofungina Farmoz a transferir para o frasco ou saco de solução parentérica	Concentração final da preparação padrão de Caspofungina Farmoz em 250 ml	Concentração final da preparação de Caspofungina Farmoz em volume reduzido de 100 ml
50 mg	10 ml	0.20 mg/ml	-
50 mg num volume reduzido	10 ml	-	0.47 mg/ml
35 mg para compromisso hepático moderado (a partir de um frasco para injetáveis de	7 ml	0.14 mg/ml	-

50 mg)			
35 mg para compromisso hepático moderado (a partir de um frasco para injetáveis de 50 mg) num volume reduzido	7 ml	-	0.34 mg/ml

\* Devem usar-se 10,5 ml para preparar todas as soluções reconstituídas.

### INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

Cálculo da Área da Superfície Corporal (ASC) para administração pediátrica  
Antes da preparação da perfusão, calcular a área da superfície corporal (ASC) do doente, usando a seguinte fórmula: (Fórmula de Mosteller)

$$ASC (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Altura (cm)} \times \text{Peso (Kg)}}{3600}}$$

Preparação da solução para perfusão de 70 mg/m<sup>2</sup> para doentes pediátricos > 3 meses de idade (usando um frasco para injetáveis de 50 mg)

Determinar a dose de carga real a ser utilizada nos doentes pediátricos, através da ASC (conforme cálculo acima) e da seguinte equação:

$$ASC (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Dose de Carga}$$

A dose de carga máxima no 1.º Dia não deve exceder 70 mg, independentemente da dose calculada para o doente.

Esperar que o frasco para injetáveis refrigerado de Caspofungina Farmoz atinja a temperatura ambiente.

Adicionar asseticamente 10,5 ml de água para injetáveis. a Esta solução reconstituída pode ser conservada até 24 horas a temperatura igual ou inferior a 25 °C. b A concentração final de caspofungina no frasco para injetáveis será de 5,2 mg/ml.

Remover do frasco para injetáveis o volume de medicamento equivalente à dose de carga calculada (Passo 1). Transferir asseticamente este volume (ml) c da solução reconstituída de Caspofungina Farmoz para um saco de perfusão IV (ou frasco) contendo 250 ml de Solução de Cloreto de Sódio para Injetáveis a 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 %, ou Solução de Lactato de Ringer para Injetáveis. Em alternativa, o volume (ml) c da solução reconstituída de Caspofungina Farmoz pode ser adicionado a um volume reduzido de Solução de Cloreto de Sódio para Injetáveis a 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % ou Solução de Lactato de Ringer para Injetáveis, de modo a não exceder uma concentração final de 0,5 mg/ml. Esta solução para perfusão tem de ser utilizada no prazo de 24 horas se conservada a temperatura igual ou inferior a 25 °C ou no prazo de 48 horas se conservada no frigorífico entre 2 e 8 °C.

Preparação da solução para perfusão de 50 mg/m<sup>2</sup> para doentes pediátricos > 3 meses de idade (usando um frasco para injetáveis de 50 mg)

Determinar a dose de manutenção diária real a ser utilizada nos doentes pediátricos, através da ASC (conforme cálculo acima) e da seguinte equação:

$$\text{ASC (m}^2\text{)} \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Dose de Manutenção Diária}$$

A dose de manutenção diária não deve exceder 70 mg, independentemente da dose calculada para o doente.

Esperar que o frasco para injetáveis refrigerado de Caspofungina Farmoz atinja a temperatura ambiente.

Adicionar aseticamente 10,5 ml de água para injetáveis. Esta solução reconstituída pode ser conservada até 24 horas a temperatura igual ou inferior a 25 °C. A concentração final de caspofungina no frasco para injetáveis será de 5,2 mg/ml.

Remover do frasco para injetáveis o volume de medicamento equivalente à dose de manutenção diária calculada (Passo 1). Transferir aseticamente este volume (ml) da solução reconstituída de Caspofungina Farmoz para um saco de perfusão IV (ou frasco) contendo 250 ml de Solução de Cloreto de Sódio para Injetáveis a 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 %, ou Solução de Lactato de Ringer para Injetáveis. Em alternativa, o volume (ml) da solução reconstituída de Caspofungina Farmoz pode ser adicionado a um volume reduzido de Solução de Cloreto de Sódio para Injetáveis a 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % ou Solução de Lactato de Ringer para Injetáveis, de modo a não exceder uma concentração final de 0,5 mg/ml. Esta solução para perfusão tem de ser utilizada no prazo de 24 horas se conservada a temperatura igual ou inferior a 25 °C ou no prazo de 48 horas se conservada no frigorífico entre 2 e 8 °C.

Notas sobre a preparação:

- a. A massa branca a esbranquiçada dissolver-se-á completamente. Misturar cuidadosamente até obter uma solução límpida.
- b. Inspeccionar visualmente a solução reconstituída para deteção de partículas ou descoloração durante a reconstituição e antes da perfusão. Não usar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.
- c. Caspofungina Farmoz é formulado de modo a dispensar a dose total expressa no rótulo do frasco para injetáveis (50 mg) quando se retiram 10 ml do frasco para injetáveis.

Caspofungina Farmoz 70 mg pó para concentrado para solução para perfusão

## INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO EM DOENTES ADULTOS

Passo 1 Obter a preparação reconstituída nos frascos convencionais para injetáveis  
Para obter a preparação reconstituída a partir do pó, esperar que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente e adicionar aseticamente 10,5 ml de água para injetáveis. As preparações reconstituídas apresentam as seguintes concentrações: 7,2 mg/ml.

O pó compacto liofilizado branco a esbranquiçado dissolver-se-á completamente. Misturar cuidadosamente até obter uma solução límpida. O aspeto das preparações reconstituídas deverá ser inspeccionado visualmente para deteção de partículas ou

descoloração. Esta preparação reconstituída pode ser conservada até 24 horas a temperatura igual ou inferior a 25 °C.

Passo 2 Preparar a solução final de Caspofungina Farmoz para perfusão no doente  
 As soluções parentéricas para a solução para perfusão final são: solução de cloreto de sódio para injetáveis ou solução de lactato de Ringer. A solução para perfusão prepara-se adicionando asseticamente uma quantidade adequada da solução concentrada (apresentada na tabela seguinte) a um saco ou frasco de solução para perfusão de 250 ml. Quando for clinicamente necessário, nas doses diárias de 50 mg ou 35 mg, poderão ser utilizados volumes reduzidos de 100 ml de solução para perfusão. Não utilizar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.

#### PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO EM ADULTOS

DOSE*	Volume do concentrado de Caspofungina Farmoz a transferir para o frasco ou saco de solução parentérica	Concentração final da preparação padrão de Caspofungina Farmoz em 250 ml	Concentração final da preparação de Caspofungina Farmoz em volume reduzido de 100 ml
70 mg	10 ml	0.28 mg/ml	Não recomendado
70 mg (a partir de dois frascos para injetáveis de 50 mg)**	14 ml	0.28 mg/ml	Não recomendado
35 mg para compromisso hepático moderado (a partir de um frasco para injetáveis de 70 mg)	5 ml	0.14 mg/ml	0.34 mg/ml

\* Devem usar-se 10,5 ml para preparar todas as soluções reconstituídas

\*\*Se não estiver disponível frasco para injetáveis de 70 mg, a dose de 70 mg pode ser preparada a partir de dois frascos para injetáveis de 50 mg

#### INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

Cálculo da Área da Superfície Corporal (ASC) para administração pediátrica  
 Antes da preparação da perfusão, calcular a área da superfície corporal (ASC) do doente, usando a seguinte fórmula: (Fórmula de Mosteller)

$$ASC (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Altura (cm)} \times \text{Peso (Kg)}}{3600}}$$

Preparação da solução para perfusão de 70 mg/m<sup>2</sup> para doentes pediátricos > 3 meses de idade (usando um frasco para injetáveis de 70 mg)

Determinar a dose de carga real a ser utilizada nos doentes pediátricos, através da ASC

(conforme cálculo acima) e da seguinte equação:

$$ASC (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Dose de Carga}$$

A dose de carga máxima no 1.º Dia não deve exceder 70 mg, independentemente da dose

calculada para o doente.

Esperar que o frasco para injetáveis refrigerado de Caspofungina Farmoz atinja a temperatura ambiente.

Adicionar aseticamente 10,5 ml de água para injetáveis. a Esta solução reconstituída pode ser conservada até 24 horas a temperatura igual ou inferior a 25 °C. b A concentração final de caspofungina no frasco para injetáveis será de 7,2 mg/ml.

Remover do frasco para injetáveis o volume de medicamento equivalente à dose de carga

calculada (Passo 1). Transferir aseticamente este volume (ml) c da solução reconstituída de Caspofungina Farmoz para um saco de perfusão IV (ou frasco) contendo 250 ml de Solução de Cloreto de Sódio para Injetáveis a 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 %, ou Solução de Lactato de Ringer para Injetáveis.

Em alternativa, o volume (ml) c da solução reconstituída de Caspofungina Farmoz pode ser adicionado a um volume reduzido de Solução de Cloreto de Sódio para Injetáveis a 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % ou Solução de Lactato de Ringer para Injetáveis, de modo a não exceder uma concentração final de 0,5 mg/ml. Esta solução para perfusão tem de ser utilizada no prazo de 24 horas se conservada a temperatura igual ou inferior a 25 °C ou no prazo de 48 horas se conservada no frigorífico entre 2 e 8 °C.

Preparação da solução para perfusão de 50 mg/m<sup>2</sup> para doentes pediátricos > 3 meses de idade (usando um frasco para injetáveis de 70 mg)

Determinar a dose de manutenção diária real a ser utilizada nos doentes pediátricos, através da ASC (conforme cálculo acima) e da seguinte equação:

$$ASC (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Dose de Manutenção Diária}$$

A dose de manutenção diária não deve exceder 70 mg, independentemente da dose calculada para o doente.

Esperar que o frasco para injetáveis refrigerado de Caspofungina Farmoz atinja a temperatura ambiente.

Adicionar aseticamente 10,5 ml de água para injetáveis. a Esta solução reconstituída pode ser conservada até 24 horas a temperatura igual ou inferior a 25 °C. b A concentração final de caspofungina no frasco para injetáveis será de 7,2 mg/ml.

Remover do frasco para injetáveis o volume de medicamento equivalente à dose de manutenção diária calculada (Passo 1). Transferir aseticamente este volume (ml) c da solução reconstituída de Caspofungina Farmoz para um saco de perfusão IV (ou frasco) contendo 250 ml de Solução de Cloreto de Sódio para Injetáveis a 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 %, ou Solução de Lactato de Ringer para Injetáveis.

Em alternativa, o volume (ml) c da solução reconstituída de Caspofungina Farmoz pode ser adicionado a um volume reduzido de Solução de Cloreto de Sódio para

Injetáveis a 0,9%, 0,45 % ou 0,225 % ou Solução de Lactato de Ringer para Injetáveis, de modo a não exceder uma concentração final de 0,5 mg/ml. Esta solução para perfusão tem de ser utilizada no prazo de 24 horas se conservada temperatura igual ou inferior a 25 °C ou no prazo de 48 horas se conservada no frigorífico entre 2 e 8 °C.

Notas sobre a preparação:

- a. A massa branca a esbranquiçada dissolver-se-á completamente. Misturar cuidadosamente até obter uma solução límpida.
- b. Inspeccionar visualmente a solução reconstituída para deteção de partículas ou descoloração durante a reconstituição e antes da perfusão. Não usar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.
- c. Caspofungina Farmoz é formulado de modo a dispensar a dose total expressa no rótulo do frasco para injetáveis (70 mg) quando se retiram 10 ml do frasco para injetáveis.

#### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.  
Rua da Tapada Grande, nº 2, Abrunheira  
2710-089 Sintra  
Portugal

#### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

#### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

#### 10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO