

Ragnerol® Caspofungina

Polvo liofilizado para inyectable	Vía de administración: IV
--	---------------------------

Industria India	Venta bajo receta archivada
-----------------	-----------------------------

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

	Ragnerol® 50 mg	Ragnerol® 70 mg
Caspofungina (como acetato)	50 mg	70 mg
Sacarosa	35,7 mg	50 mg
Manitol	23,8 mg	33,3 mg
Dióxido de carbono	4,53–6,81 mg	4,79-7,17 mg
Ácido Clorhídrico concentrado	0-0,16 ml	0-0,17 ml
Hidróxido de sodio	0-0,16 ml	0-0,17 ml

ACCION TERAPÉUTICA

Antimicótico de uso sistémico.

Código ATC: J02AX04

INDICACIONES

- Tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes adultos o pediátricos.
- Tratamiento de la aspergilosis invasiva, en pacientes adultos o pediátricos, que son refractarios o intolerantes a la anfotericina B, a las formulaciones lipídicas de anfotericina B y/o al itraconazol. Se considera como refractario a la progresión de la infección o falla a la terapia luego de un mínimo de 7 días de tratamiento con una terapia antifúngica efectiva.
- Terapia empírica ante la presunción de infecciones fúngicas (como cándida o aspergilosis) en pacientes neutropénicos adultos o pediátricos con cuadros febriles.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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 de beta (1,3)-D- glucano, un componente esencial de la pared celular de muchos hongos filamentosos y levaduras. El beta (1,3)-D-glucano no está presente en las células de los mamíferos.

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

Efectos farmacodinámicos

Caspofungina tiene actividad *in vitro* contra las siguientes especies de *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [N=75], *Aspergillus flavus* [N=111], *Aspergillus niger* [N=31], *Aspergillus nidulans* [N=8], *Aspergillus terreus* [N=52], y *Aspergillus candidus* [N=3]).

Caspofungina además tiene actividad *in vitro* contra las siguientes especies de *Candida* (*Candida albicans* [N=1.032], *Candida dubliniensis* [N=100], *Candida glabrata* [N=151], *Candida guilliermondii* [N=67], *Candida kefyi* [N=62], *Candida krusei* [N=147], *Candida lipolytica* [N=20], *Candida lusitanae* [N=80], *Candida parapsilosis* [N=215], *Candida rugosa* [N=1] y *Candida tropicalis* [N=258]), incluyendo aislados con mutaciones en el sistema de transporte de resistencia múltiple y aquellos con resistencia adquirida o intrínseca a fluconazol, anfotericina B o 5-flucitosina. Los ensayos de susceptibilidad fueron realizados de acuerdo con las modificaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI - por sus siglas en inglés), método M38-A2 (para las especies de *Aspergillus*) y método M27-A3, para las especies de *Candida*.

Se han establecido técnicas estandarizadas para la prueba de sensibilidad para levaduras por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST). No se han establecido todavía los puntos de corte del EUCAST para caspofungina debido la significativa variación entre laboratorios en los intervalos de concentración inhibitoria mínima (CIM) para caspofungina. En lugar de los puntos de corte, los aislados de *Candida* que son sensibles a anulidafungina así como a micafungina se deben considerar sensibles a caspofungina. De forma similar, los intermedios aislados de *C. parapsilosis* a anulidafungina y micafungina pueden ser estimados intermedios a caspofungina.

Mecanismo de resistencia

Se han identificado cepas aisladas de *Candida* con susceptibilidad reducida a caspofungina en un pequeño número de pacientes durante el tratamiento (CIM para caspofungina >2 mg/L (aumento entre 4 a 30 veces) han sido notificadas utilizando la técnica de prueba de CIM estandarizadas aprobadas por el CLSI). El mecanismo de resistencia identificado fue mutación genética del gen FKS1/FKS2 (para *C. glabrata*). Estos casos fueron asociados con resultados clínicos deficientes.

Se ha identificado *in vitro* el desarrollo de la resistencia de las especies de Aspergillus a caspofungina. En la limitada experiencia clínica, se ha observado resistencia a caspofungina en pacientes con aspergilosis invasiva. No se ha establecido el mecanismo de la resistencia. La incidencia de la resistencia a caspofungina de varios aislados clínicos de *Aspergillus* es rara. Se ha observado en *Candida* resistencia a caspofungina, pero la incidencia puede ser diferente según la especie o la región.

Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Caspofungina se une extensamente a la albumina. La fracción libre de caspofungina en plasma varía entre el 3,5% en voluntarios sanos al 7,6% en pacientes con candidiasis invasiva. La distribución juega un rol prominente en los parámetros farmacocinéticos de la 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 a 2 días luego de la dosis cuando el 92% de la dosis se distribuyó en los tejidos. Es probable que solo una pequeña fracción de caspofungina absorbida por los tejidos vuelva luego al plasma como compuesto precursor.

Por tanto, la eliminación se produce en ausencia de un equilibrio en la distribución y una estimación real del volumen de distribución de caspofungina es actualmente imposible de obtener.

Metabolismo

Caspofungina sufre una degradación espontanea a un compuesto con un anillo abierto. Un metabolismo posterior involucra 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 puentes covalentes con proteínas plasmáticas lo que resulta en una unión irreversible a proteínas plasmáticas de menor nivel.

Estudios *in vitro* demostraron que caspofungina no es un inhibidor de las enzimas 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 del Citocromo P450. En estudios clínicos, caspofungina no indujo ni inhibió el metabolismo de otros productos medicinales mediante CYP3A4. Caspofungina no es sustrato de la Glicoproteína P y es un pobre sustrato de las enzimas de Citocromo P450.

Eliminación

La eliminación de caspofungina del plasma es lenta, con un aclaramiento de 10 - 12 ml/min. Las concentraciones plasmáticas de caspofungina disminuyen de manera polifásica, después de infusiones intravenosas únicas de una hora. Inmediatamente después de la infusión tiene lugar una corta fase alfa, seguida por una fase beta con una semivida de 9 a 11 horas. También tiene lugar una fase gamma adicional con una semivida de 45 horas. El principal mecanismo que influye en el aclaramiento plasmático es la distribución, más que la excreción o la biotransformación. Aproximadamente el 75% de la dosis radiactiva se recuperó durante 27 días: el 41% en la orina y el 34% en la materia fecal. Existe una pequeña excreción o biotransformación de la caspofungina durante las primeras 30 horas luego de la administración. La excreción es lenta y la vida media terminal de la radioactividad varía entre 12 a 15 días. Una pequeña cantidad de caspofungina se excreta sin cambios por la orina (aproximadamente 1,4% de la dosis).

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

Poblaciones Especiales

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

Peso

Se encontró que el peso afecta la farmacocinética de caspofungina en pacientes adultos con candidiasis. Las concentraciones plasmáticas disminuyen con el aumento del peso. La exposición promedio en pacientes adultos con un peso de 80 kg es aproximadamente un 23% menor que en pacientes adultos con un peso de 60 kg.

Deterioro hepático

Se reportó un aumento en el área bajo la curva (ABC) en pacientes con deterioro hepático leve y moderado, del 20 y 75%, respectivamente. No hay experiencia clínica en pacientes adultos con deterioro hepático severo ni en pacientes pediátricos con algún grado de deterioro hepático. En un estudio de dosis múltiples, una disminución en la dosis diaria a 35 mg en pacientes adultos con deterioro hepático moderado demostró que el ABC fue similar al obtenido en pacientes adultos con función hepática normal que recibieron la dosis estándar.

Deterioro 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/mm) y en sujetos control. El deterioro renal moderado (aclaramiento de creatinina 31 a 49 ml/min), avanzado (aclaramiento de creatinina 5 a 30 ml/min) y falla renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina <10 ml/min y dependiente de diálisis) aumentaron las concentraciones plasmáticas de caspofungina moderadamente luego de la administración de una única dosis (intervalo: 30 a 49 % para el ABC). Sin embargo, en pacientes adultos con candidiasis invasiva, candidiasis esofágica o aspergilosis invasiva que recibieron múltiples dosis diarias de caspofungina 50 mg, no se observaron efectos significativos del deterioro renal leve o avanzado sobre las concentraciones de caspofungina. No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal. Caspofungina no es dializable, de tal forma que no son necesarias dosis suplementarias luego de la hemodiálisis.

Sexo

Las concentraciones plasmáticas de caspofungina fueron en promedio 17 - 38% mayores en mujeres que en hombres.

Pacientes de edad avanzada

Se observó un aumento moderado en el ABC (28%) y en la C_{24hr} (32%) en pacientes hombres ancianos en comparación con sujetos jóvenes. En pacientes que fueron tratados en forma empírica o con diagnóstico de candidiasis invasiva, se observó un efecto similar en pacientes ancianos con respecto a pacientes más jóvenes.

Pacientes pediátricos

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

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

En niños y niñas pequeñas (de 12 a 23 meses) que recibieron caspofungina en una dosis de 50 mg/m² al día (máxima dosis diaria de 70 mg), el ABC_{0-24hr} de caspofungina en plasma luego de múltiples dosis fue comparable con la observada en adultos que recibieron caspofungina en una dosis de 50 mg/día y 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. Los datos farmacocinéticos de un niño de 10 meses que recibió una dosis de 50 mg/m² al día mostraron una ABC_{0-24hr} dentro del mismo rango observado en niños mayores y adultos con una dosis de 50 mg/m²/día y 50

mg/día respectivamente, mientras que un niño de 6 meses que recibió una dosis de 50 mg/m² el ABC_{0-24hr} fue ligeramente mayor.

En neonatos e infantes (<3 meses) que recibieron una dosis de caspofungina de 25 mg/m² al día, que corresponde una dosis diaria media de 2,1 mg/kg, la concentración máxima de caspofungina (C_{1hr}) y la concentración mínima (C_{24hr}) luego de múltiples dosis fue comparable a la observada en adultos que recibieron una dosis de caspofungina de 50 mg al día. En el primer día, la C_{1hr} fue comparable y la C_{24hr} aumentó moderadamente (36%) en relación con los adultos. Sin embargo, se observó variabilidad en la C_{1hr} (media geométrica al día 4: 11,73 mcg/ml, intervalo 2,63 a 22,05 mcg/ml) y en la C_{24hr} (media geométrica al día 4: 3,55 mcg/ml, intervalo 0,13 a 7,17 mcg/ml). No se realizaron mediciones del ABC_{0-24hr} por un escaso muestreo de plasma.

Cabe destacar que la eficacia y seguridad de caspofungina no ha sido adecuadamente estudiada en estudios clínicos prospectivos que incluyen neonatos e infantes menores de 3 meses.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ragnerol® debe ser administrado por un médico con experiencia en el manejo de infecciones fúngicas invasivas.

Pacientes adultos

Se debe indicar una dosis de carga de 70 mg en el primer día de tratamiento, seguida por dosis de 50 mg/día. En pacientes que pesen más de 80 kg, luego de la dosis de carga inicial de 70 mg, se recomienda administrar caspofungina 70 mg al día.

Pacientes pediátricos

En pacientes pediátricos (12 meses a 17 años) la dosis debe basarse en la superficie corporal (formula de Mosteller). Para todas las indicaciones, se debe aplicar una única dosis de carga de 70 mg/m² (sin exceder la dosis actual de 70 mg) el día uno, seguida de una dosis de 50 mg/m² (sin exceder la dosis de 70 mg/día). Si la dosis diaria de 50 mg/m² es bien tolerada, pero no produce una adecuada respuesta clínica, la dosis diaria puede aumentarse a 70 mg/m² (sin exceder la dosis diaria de 70 mg).

No ha sido suficientemente estudiada la seguridad y eficacia de caspofungina en pacientes neonatos e infantes menores de 12 meses de edad. Se debe tener suma cautela en este grupo etario. Existen datos limitados que sugieren que la caspofungina en una dosis de 25 mg/m²/día en neonatos e infantes (menores de 3 meses de edad) y de 50 mg/m²/día en niños pequeños (3 a 11 meses de edad) puede ser considerada para su aplicación.

Duración de la terapia

La duración de la terapia empírica debe basarse en la respuesta clínica del paciente.

El tratamiento deberá continuar hasta por lo menos 72 horas luego de la resolución de la neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≥500). Los pacientes con infecciones fúngicas deberán ser tratados por un mínimo de 14 días y la terapia deberá continuar por lo menos 7 días luego de la resolución de la neutropenia y los síntomas clínicos. La duración del tratamiento en los pacientes con candidiasis invasiva, se debe basar en la respuesta clínica y microbiológica del paciente. Después que los signos y síntomas de la candidiasis invasiva hayan mejorado y los cultivos sean negativos, se puede considerar el cambio al tratamiento oral. En general, la terapia antifúngica debería continuar por al menos 14 días luego del último cultivo positivo.

La duración de la terapia en el caso de la Aspergilosis invasiva se determina paciente por paciente y se debe basar en la severidad de la enfermedad de base del paciente, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica. Generalmente, el tratamiento debe continuar hasta por lo menos 7 días luego de la resolución de los síntomas.

Es limitada la información de la duración de la terapia por más de 4 semanas. Sin embargo, los datos disponibles sugieren que la terapia con caspofungina es bien tolerada con cursos de terapia de mayor duración (hasta 162 días en pacientes adultos y hasta 87 días en población pediátrica).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada (65 o más años de edad), se observa un aumento en el área bajo la curva (ABC) de aproximadamente un 30%. Sin embargo, no se requiere ajuste en la dosis. Hay una experiencia limitada en el tratamiento de pacientes de 65 años o más.

Deterioro renal

No es necesario en ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal.

Deterioro hepático

No se requiere ajuste de dosis en pacientes adultos con deterioro hepático leve (Child – Pugh 5 a 6). Se recomienda una dosis de caspofungina de 35 mg/día en pacientes adultos con deterioro hepático moderado (Child - Pugh de 7 a 9) en base a datos farmacocinéticos. Una dosis inicial de carga (70 mg) deberá administrarse en el día 1. No hay experiencia clínica en pacientes adultos con deterioro hepático severo (Child – Pugh mayor de 9) como así tampoco en pacientes pediátricos con algún grado de deterioro hepático.

Co administración con inductores enzimáticos del metabolismo

Si bien existen datos limitados que sugieren que el aumento de la dosis diaria de caspofungina a 70 mg, luego de la aplicación de los 70 mg de la dosis de carga, esta estrategia debe ser considerada cuando se administra caspofungina en pacientes adultos en forma conjunta con ciertos inductores del metabolismo enzimático.

Cuando se coadministra caspofungina a pacientes pediátricos (de 12 meses a 17 años) con estos mismos inductores de enzimas metabólicas, debe considerarse una dosis de caspofungina de 70 mg/m²/día (sin exceder la dosis diaria de 70 mg).

Método de administración

Luego de la reconstitución y dilución, la solución debe administrarse mediante infusión intravenosa lenta durante aproximadamente 1 hora.

Reconstitución de Ragnerol®

Caspofungina es una solución limpia e incolora sin ningún material particulado.

Se debe realizar una inspección visual de la solución para la infusión para observar la presencia de material particulado o decoloración.

No mezclar ni infundir concomitantemente **Ragnerol®** con ninguna otra medicación, dado que no existen datos disponibles sobre la compatibilidad de caspofungina con otras sustancias, aditivos o medicaciones endovenosas. Como cualquier medicina que no se utiliza o material de descarte este debe ser eliminado de acuerdo con las disposiciones locales.

Instrucciones para uso en adultos

Paso 1. Reconstitución del frasco ampolla convencional

Para reconstituir la droga en polvo, llevar el frasco ampolla convencional refrigerado a temperatura ambiente y agregar en forma aséptica 10,5 ml de agua estéril para inyección. La concentración del frasco ampolla reconstituido será 7,2 mg/ml (frasco ampolla de 70 mg) o 5,2 mg/ml (frasco ampolla de 50 mg).

El polvo compacto blanco a blanquecino se disolverá completamente. Mezclar suavemente hasta obtener una solución clara. La solución reconstituida debe ser examinada visualmente para detectar partículas o decoloración. Esta solución reconstituida puede conservarse hasta 24 horas a la 25 °C o menos.

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

Los diluyentes para la solución final para infusión al paciente son: solución de cloruro de sodio estéril para inyección o solución de Ringer Lactato. La solución para infusión al paciente se prepara agregando en forma aséptica la cantidad apropiada de droga reconstituida (según se muestra en la siguiente tabla) a una bolsa o frasco intravenoso de 250 ml. Pueden utilizarse infusiones de volumen reducido en 100 ml, cuando el medico lo considere necesario, para dosis diarias de 50 mg o 35 mg. No utilizar si la solución está turbia o precipitada.

Esta solución para infusión debe ser utilizada dentro de las 24 horas si es conservada a 25 °C o menos, o dentro de las 48 horas si se la conserva refrigerada de 2 a 8 °C. **Ragnerol®** debe ser administrado por infusión intravenosa durante aproximadamente 1 hora.

Preparación de las soluciones para infusión en adultos

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

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

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

Instrucciones para uso en pacientes pediátricos

Calculo del área de superficie corporal

Antes de preparar la infusión, se debe calcular la superficie corporal del paciente usando la siguiente formula (formula Mosteller).

Área de superficie corporal (m²):√altura (cm) x peso (kg) / 3.600

Preparación de infusión de 70 mg/m² para pacientes pediátricos de 3 meses de edad o mayor (utilizando frasco ampolla de 70 mg)

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

Área de superficie corporal (m²) x 70 mg/m² = dosis de ataque.

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

2. Llevar el frasco ampolla refrigerado de **Ragnerol®** a temperatura ambiente.

3. Agregar en forma aséptica 10,5 ml de agua estéril para inyección. La solución reconstituida puede almacenarse hasta 24 horas en o por debajo de 25 °C. La concentración del frasco ampolla reconstituido será 7,2 mg/ml.

4. Extraer del frasco ampolla un volumen igual al calculado para la dosis de carga (paso 1). Transferir asépticamente ese volumen (ml) a una bolsa o frasco IV conteniendo 250 ml de solución de cloruro de sodio para inyección 0,9%; 0,45% o 0,225% o solución Ringer Lactato para inyección. Alternativamente el volumen (ml) reconstituido de **Ragnerol®** puede ser adicionado a un volumen menor de solución de cloruro de sodio para inyección 0,9%; 0,45% o 0,225% o solución de Ringer Lactato para inyección, no excediendo la concentración final de 0,5 mg/ml. Esta solución para infusión debe ser utilizada dentro de las 24 horas si es conservada a 25 °C o menos o dentro de las 48 horas si se la conserva refrigerada de 2 a 8 °C.

5. Si la dosis de carga es <50 mg, la dosis puede ser preparada a partir del frasco ampolla de 50 mg (seguir paso 2 - 4 de la preparación de infusión de 50 mg/m² para pacientes pediátricos de 3 meses de edad o mayores usando frascos ampolla de 50 mg). La concentración final de caspofungina en un frasco ampolla después de la reconstitución será 5,2 mg/ml.

Preparación de infusión de 50 mg/m² para pacientes pediátricos de 3 meses de edad (utilizando frasco ampolla de 50 mg)

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

Área de superficie corporal (m²) x 50 mg/m² = dosis diaria de mantenimiento.

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

2. Llevar el frasco ampolla refrigerado de **Ragnerol®** a temperatura ambiente.

3. Agregar en forma aséptica 10,5 ml de agua estéril para inyección. La solución reconstituida puede almacenarse hasta 24 horas en o por debajo de 25 °C. La concentración final del frasco ampolla reconstituido será 5,2 mg/ml.

4. Extraer del frasco ampolla un volumen igual al calculado para la dosis de carga (paso 1). Transferir asépticamente ese volumen (ml) a una bolsa o frasco de vidrio IV conteniendo 250 ml de solución de cloruro de sodio para inyección 0,9%; 0,45% o 0,225% o solución de Ringer Lactato para inyección. Alternativamente el volumen (ml) reconstituido de **Ragnerol®** puede ser adicionado a un volumen menor de solución de cloruro de sodio para inyección 0,9%; 0,45% o 0,225% o solución de Ringer Lactato para inyección, no excediendo la concentración final de 0,5 mg/ml. Esta solución para infusión debe ser utilizada dentro de las 24 horas si es conservada a 25 °C o menos o dentro de las 48 horas si se la conserva refrigerada de 2 a 8 °C.

5. Si la dosis de mantenimiento real es mayor a 50 mg, la dosis puede ser preparada a partir de un frasco ampolla de 70 mg (seguir paso 2 - 4 de la preparación de infusión de 70 mg/m² para pacientes pediátricos de 3 meses de edad o mayores usando un frasco ampolla de 70 mg). La concentración final de caspofungina en un frasco ampolla de 70 mg después de la reconstitución será 7,2 mg/ml.

Notas

a. El polvo liofilizado de color blanco a blanquecino debe disolverse en forma completa. Mezclar suavemente hasta

Ragnerol®
Caspofungina
PSLEA-020636-00

Ragnerol®
Caspofungina
PSLEA-020636-00

obtener una solución clara.

b. La solución reconstituida debe ser examinada visualmente para detectar presencia de partículas o decoloración durante la reconstitución y antes de la infusión. No utilizar si la solución está turbia o precipitada.

c. **Ragnerol®** está formulado para proporcionar la dosis total declarada (70 mg o 50 mg) cuando se extraen 10 ml del frasco ampolla.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activa (Caspofungina) o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se han reportado episodios de anafilaxia durante la administración de caspofungina. De ocurrir, se debe discontinuar el tratamiento e iniciar el tratamiento apropiado. Se han reportado reacciones adversas posiblemente mediadas por histamina, incluyendo erupción cutánea, edema facial, angioedema, prurito, sensación de calor o broncoespasmo, las cuales podrían requerir la discontinuación y/o la administración de una terapia apropiada.

Si bien hay datos limitados, estos sugieren que la caspofungina no tiene eficacia contra levaduras del tipo no *Candida* (las menos frecuentes) y contra hongos del tipo no *Aspergillus*. No se ha establecido la eficacia de caspofungina contra estos hongos patógenos.

El uso concomitante de caspofungina con ciclosporina ha sido evaluado en adultos voluntarios sanos y en pacientes adultos. Algunos de los voluntarios sanos que recibieron dos dosis de 3 mg/kg de ciclosporina con caspofungina, mostraron aumentos transitorios de la alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST), que resultaron ser iguales o menores a tres veces el límite superior normal (LSN), que se resolvieron con la discontinuación del tratamiento.

En un estudio retrospectivo de 40 pacientes tratados con caspofungina y ciclosporina durante 1 a 290 días (media de 17,5 días), no se detectaron eventos adversos hepáticos serios. Estos datos sugieren que la caspofungina se puede utilizar en pacientes que reciben ciclosporina cuando los potenciales beneficios superen a los riesgos potenciales. Cuando estas drogas se utilicen en forma concomitante (caspofungina/ ciclosporina) se sugiere evaluar las enzimas hepáticas en forma frecuente.

En pacientes adultos, con deterioro hepático leve a moderado, se observó un aumento en el área bajo la curva (ABC) de aproximadamente el 20% y 75%, respectivamente. Se recomienda una disminución de la dosis diaria a 35 mg en pacientes adultos con deterioro hepático moderado. No hay experiencia clínica en pacientes adultos con deterioro hepático severo o en pacientes pediátricos con cualquier grado de deterioro hepático. En los pacientes con deterioro hepático moderado, puede haber un aumento en la exposición y en este caso la caspofungina debe utilizarse con precaución.

Se han observado anormalidades de laboratorio en los análisis de la función hepática en voluntarios sanos y en pacientes adultos y pediátricos tratados con caspofungina. En algunos pacientes adultos y pediátricos con condiciones subyacentes serias que recibieron múltiples medicaciones concomitantes con caspofungina, se han reportado casos de disfunción hepática clínicamente significativa, hepatitis y falla hepática. No se estableció una relación causal con caspofungina. Los pacientes que desarrollan una función hepática anormal durante la terapia con caspofungina, deben ser monitoreados para evidenciar el empeoramiento de la función hepática y se debe evaluar el beneficio/ riesgo de continuar las terapias con caspofungina.

Se han reportado luego de la comercialización de caspofungina, episodios de síndrome de Stevens - Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) y necrólisis tóxica epidérmica (TEN, por sus siglas en inglés). Se debe tomar medidas de precaución en aquellos pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a nivel de la piel.

Caspofungina contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por frasco ampolla, por lo cual debe considerarse libre de sodio.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Estudios *in vitro*, demostraron que caspofungina no inhibe ninguna enzima del sistema del citocromo P450 (CYP). En estudios clínicos, caspofungina no indujo el metabolismo por CYP3A4 de otras sustancias. Caspofungina no es sustrato de la glicoproteína P y es un pobre sustrato de las enzimas del citocromo P450. Sin embargo, caspofungina demostró que interactúa con otros productos medicinales en estudios farmacológicos y clínicos.

En dos estudios clínicos realizados en voluntarios adultos sanos, ciclosporina A (una dosis de 4 mg/kg o dos dosis de 3 mg/kg con 12 horas de separación) provocó un aumento en el ABC de caspofungina en aproximadamente un 35%. El aumento del ABC probablemente se deba a la captación reducida de caspofungina a nivel hepático. Caspofungina no aumento los valores plasmáticos de ciclosporina.

En voluntarios adultos sanos, caspofungina disminuyó la concentración de tacrolimus en un 26%. En aquellos pacientes que reciben ambas terapias, se debe realizar el monitoreo estándar de las concentraciones de tacrolimus en sangre y la realización de los correspondientes ajustes de la dosis de tacrolimus.

Los estudios clínicos en voluntarios adultos sanos indicaron que los parámetros farmacocinéticos de caspofungina no se ven alterados de forma clínicamente significativa, por itraconazol, anfotericina B, micofenolato, nelfinavir o tacrolimus. Caspofungina no tiene influencia en los parámetros farmacocinéticos de anfotericina B, itraconazol, rifampicina o micofenolato de mofetilo. Si bien los datos de seguridad son limitados, no sería necesario tomar precauciones especiales cuando caspofungina se administra en forma conjunta con anfotericina B, itraconazol, nelfinavir o micofenolato de mofetilo.

La rifampicina puede provocar un 60% de aumento en el ABC y un aumento del 170% en las concentraciones mínimas de la caspofungina durante el primer día de la administración en forma conjunta en adultos voluntarios sanos. Los valores mínimos de caspofungina van disminuyendo en forma gradual con la repetición de la administración. Luego de dos semanas de administración de rifampicina, esta interacción tiene efectos limitados sobre el ABC, pero los valores de la concentración mínima, están un 30% por debajo de la concentración de los adultos que recibieron caspofungina únicamente. El mecanismo de esta interacción posiblemente se deba a una inhibición inicial y subsecuentemente una inducción del transporte de proteínas. Un efecto similar se puede esperar en otros productos medicinales que inducen el metabolismo de las enzimas. Existen datos limitados de estudios de farmacocinética que indican que el uso concomitante de caspofungina con inductores, como ser efavirenz, nevirapina, rifampicina, dexametasona o carbamazepina puede resultar en una disminución del ABC de caspofungina. Cuando se administra en forma concomitante inductores enzimáticos del metabolismo, debe considerarse en pacientes adultos un incremento de la dosis de caspofungina a 70 mg/día; luego de la dosis de carga de 70 mg.

Todas la interacciones droga - droga que fueron descriptas anteriormente fueron realizadas con dosis de caspofungina de 50 o 70 mg/día. La interacción de dosis mayores de caspofungina con otros productos medicinales no ha sido estudiada. En pacientes pediátricos, los resultados de análisis de regresión farmacocinéticos, sugirieron que la co-administración de dexametasona con caspofungina puede resultar en disminuciones clínicamente importantes en concentraciones mínimas de caspofungina. Estos hallazgos sugieren que los pacientes pediátricos tendrían similares disminuciones con los inductores, que las observadas en los adultos.

Cuando caspofungina se administra en forma concomitante a pacientes pediátricos (12 meses a 17 años de edad) con inductores del aclaramiento de la droga, como la rifampicina, efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona o carbamazepina, se debe considerar una dosis de caspofungina de 70 mg/m²/día (sin exceder la dosis diaria de 70 mg).

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Los estudios de toxicidad de dosis repetida en ratas y monos utilizando dosis de 7 - 8 mg/kg por vía intravenosa mostraron reacciones en el sitio de inyección en ratas y monos, signos de liberación de histamina en ratas y evidencia de eventos adversos en el hígado de los monos.

Los estudios de toxicidad durante el desarrollo en ratas, mostraron que caspofungina causó una disminución en el peso de los fetos y un aumento en la incidencia de defectos en la osificación (incompleta) de las vértebras, Esternebra y los huesos de la calota con una dosis de 5 mg/kg que se acoplaron a efectos adversos maternos como signos de liberación de histamina en la ratas preñadas. También se observó un aumento en la incidencia de costillas cervicales. Caspofungina dio resultados negativos en ensayos *in vitro* para evaluar la genotoxicidad como así también en ensayo *in vivo* con medula ósea de ratones. No se han realizado estudios en animales a largo tiempo para evaluar el potencial carcinogénico. No se demostró efectos sobre la fertilidad, en estudios realizados en ratas macho y hembra con una dosis de 5 mg/kg/día.

Embarazo

No hay datos, o estos son muy limitados, sobre el uso de caspofungina en mujeres embarazadas.

Caspofungina no debe administrarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Los estudios en animales demostraron toxicidad durante el desarrollo. Estudios en animales demostraron que la caspofungina atraviesa la barrera placentaria.

Lactancia

Se desconoce si caspofungina se excreta en la leche materna. Estudios farmacodinámicos/toxicológicos en animales demostraron la excreción de caspofungina en la leche. Las mujeres que reciban caspofungina no deben amamantar.

Fertilidad

Estudios realizados en animales (ratas macho y hembra) demostraron que no hay efectos sobre la fertilidad. No hay datos clínicos de caspofungina para evaluar el impacto sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas

No se llevaron a cabo estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y el uso de máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia y reacciones adversas posiblemente mediadas por histamina). También, se han reportado en pacientes con Aspergilosis invasiva: edema pulmonar, síndrome de distrés respiratorio del adulto e infiltrados radiográficos.

Pacientes adultos

En estudios clínicos, 1.865 pacientes adultos recibieron una sola dosis o múltiples dosis de caspofungina, 564 con neutropenia febril (estudio de tratamiento empírico); 382 con candidiasis invasiva, 228 con Aspergilosis invasiva, 297 con infecciones por candida localizada y 394 que fueron enrolados en estudios en fase I.

En el estudio de tratamiento empírico, los pacientes recibieron quimioterapia para la enfermedad o fueron sometidos a trasplante de células madre progenitoras (39 trasplantes allogenicos).

En los estudios que incluyeron pacientes con infecciones por *Candida* (documentadas), la mayoría de los pacientes con infecciones por *Candida* invasiva padecían de condiciones médicas de base serias (por ejemplo: enfermedades hematológicas malignas, cirugía mayor reciente, VIH) que requerían múltiples mediaciones concomitantes. Los pacientes del estudio no comparativo de *Aspergillus* frecuentemente tenían condiciones médicas de base predisponentes (por ejemplo trasplante de medula ósea o de células progenitoras periféricas, enfermedades hematológicas malignas, tumores sólidos o trasplante de órganos), que requerían múltiples medicaciones concomitantes.

En todas las poblaciones de pacientes, la flebitis fue una reacción adversa muy común. Otras reacciones locales incluyen eritema, dolor/tensión, picazón, sensación de quemazón y secreción.

Los anormalidades clínicas y de laboratorio reportada en los pacientes adultos tratados con caspofungina (Total: 1.780) fueron típicamente moderados y raramente condujeron a la discontinuación de la terapia. Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas durante los ensayos clínicos y/o durante la fase de pos mercadeo.

Órgano	Frecuente (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100)
Desordenes de la sangre y el sistema linfático	Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, disminución del recuento de glóbulos blancos	Anemia, trombocitopenia, coagulopatía, leucopenia, aumento del recuento de eosinofilos, disminución del recuento de plaquetas, aumento del recuento de plaquetas, disminución del recuento de linfocitos, aumento en el recuento de glóbulos blancos, disminución en el recuento de neutrófilos
Desordenes del metabolismo y la nutrición	Hipocalcemia	Sobrecarga de volumen, hipomagnesemia, anorexia, desbalance en los electrolitos, hiperglucemia, hipocalcemia, acidosis metabólica
Desordenes psiquiátricos	-	Ansiedad, desorientación, insomnio
Desordenes del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, disgeusia, parestias, somnolencia, temblor, hipoestesia
Desordenes oculares	-	Ictericia, visión borrosa, edema palpebral, aumento del lagrimeo
Desordenes cardiacos	-	Palpitaciones, taquicardia, arritmia, fibrilación auricular, falla cardiaca congestiva
Desordenes vasculares	Flebitis	Tromboflebitis, enrojecimiento, bochornos, hipertensión, hipotensión
Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales.	Disnea	Congestión nasal, dolor faringeolaríngeo, taquipnea, broncoespasmo, tos, disnea paroxística nocturna, hipoxia, rales, sibilancias

Desordenes gastrointestinales	Nausea, diarrea, vómitos	Dolor abdominal, dolor en abdomen superior, boca seca, dispepsia, malestar estomacal, distensión abdominal, ascitis, constipación, disfagia, flatulencia.
Desordenes hepatobiliares	Valores de enzimas hepáticas elevadas (ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina, bilirrubina conjugada, bilirrubina en sangre)	Colestasis, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia, ictericia, función hepática anormal, toxicidad hepática, desordenes hepáticos, aumento de la gamma-glutamil transferasa
Desordenes de la piel y el tejido subcutáneo.	Erupción, prurito, eritema, hiperhidrosis	Eritema multiforme, erupción macular, erupción maculo papular, erupción pruriginosa, urticaria, dermatitis alérgica, prurito generalizado, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción morbiliforme, lesión en la piel.
	Frecuencia Desconocida (no puede estimarse con los datos disponibles)	
	Necrólisis tóxica epidérmica y síndrome de Stevens Johnson.	
Desordenes musculo esqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Dolor de espalda, dolor en las extremidades, dolor óseo, debilidad muscular, mialgia
Desordenes renales y urinarios	-	Falla renal, falla renal aguda.
Desordenes generales y en el sitio de administración	Pirexia, escalofríos, prurito en el sitio de inyección	Dolor, dolor en el sitio del catéter, fatiga, sensación de frío, sensación de calor, eritema en el sitio de infusión, induración en el sitio de infusión, dolor en el sitio de infusión, edema en el sitio de infusión, flebitis en el sitio de inyección, edema periférico, sensibilidad, molestias en el pecho, dolor en el tórax, edema facial, sensación de cambios de temperatura, induración, extravasación en el sitio de infusión, irritación en el sitio de infusión, flebitis en el sitio de infusión, urticaria en el sitio de infusión, eritema en el sitio de infusión, edema en el sitio de infusión, dolor en el sitio de infusión, hinchazón en el sitio de infusión, malestar general, edema.
Investigaciones	Disminución del potasio en sangre, disminución de la albumina en sangre	Aumento de la creatinemia, microhematuria, disminución de las proteínas totales, proteinuria, prolongación del tiempo de protrombina, disminución del tiempo de protrombina, disminución del sodio en sangre, aumento del sodio en sangre, disminución de la calcemia, aumento en la calcemia, disminución del cloro en sangre, aumento de la glucemia, disminución del magnesio en sangre, disminución del fosforo en sangre, aumento del fosforo en sangre, aumento de la urea en sangre, prolongación del KPTT, disminución del bicarbonato en sangre, aumento del cloro en sangre, aumento del potasio en sangre, aumento de la presión sanguínea, disminución del ácido úrico, hematuria, auscultación respiratoria anormal, disminución del dióxido de carbono, aumento del nivel de drogas inmunosupresoras, aumento del RIN, cilindros en orina, glóbulos blancos en orina, aumento del pH urinario.

Se evaluó una dosis de caspofungina de 150 mg/día (por hasta 51 días) en 100 pacientes adultos. En este estudio se comparó una dosis de caspofungina de 50 mg/día (después de la dosis de carga de 70 mg del día 1) contra una dosis de 150 mg/día, en el tratamiento de la candidiasis invasiva. En este grupo de pacientes, la seguridad de caspofungina a estas dosis más altas parece ser similar a los pacientes que recibieron dosis de 50 mg. La proporción de pacientes con reacciones adversas serias o reacciones adversas que motivaron la discontinuación de caspofungina fue comparable en los dos grupos de tratamiento.

Pacientes pediátricos

Los datos de 5 ensayos clínicos con 171 pacientes pediátricos sugieren que la incidencia global de experiencias adversas clínicas (26,3%; IC 95%: -19,9; 33,6) no es peor que la reportada en adultos tratados con caspofungina (43,1%; IC 95%: -40, 46,2). Sin embargo, los pacientes pediátricos probablemente tengan un perfil de eventos adversos diferente comparado con los pacientes adultos. Las experiencias adversas clínicas más comúnmente reportadas en población pediátrica fueron: pirexia (11,7%), erupción (4,7%) y cefalea (2,9%).

Lista de reacciones adversas

Se reportaron las siguientes reacciones adversas:

Órgano	Muy frecuente (≥1/10)	Frecuente (≥1/100 a <1/10)
Desordenes de la sangre y el sistema linfático	-	Aumento en el recuento de eosinófilos
Desordenes del sistema nervioso	-	Cefalea
Desordenes cardiacos	-	Taquicardia
Desordenes vasculares	-	Rubor, hipotensión
Desordenes hepatobiliares	-	Aumento de la enzimas hepáticas (ALAT, ASAT)
Desordenes de la piel y del tejido subcutáneo	-	Erupción, prurito
Desordenes generales y en el sitio de administración	Fiebre	Escalofríos, dolor en el sitio del catéter
Investigaciones	-	Disminución del potasio, hipomagnesemia, aumento de la glucemia, disminución del fosforo, aumento del fosforo

SOBREDOSIFICACIÓN

Se reportó la administración inadvertida de hasta 400 mg de caspofungina en un día. No trajo como consecuencia reacciones adversas clínicas importantes.

Caspofungina no es dializable

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

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

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas: 0-800-333-0160 | (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

Ragnerol® 50 mg: envase conteniendo 1 frasco ampolla con 50 mg.

Ragnerol® 70 mg: envase conteniendo 1 frasco ampolla con 70 mg.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera (entre 2 °C y 8 °C).

Producto reconstituido

Se demostró la estabilidad física y química durante 24 hs a una temperatura no mayor a 25 °C al ser reconstituido con agua para inyectables. Desde el punto de vista microbiológico, debe ser utilizado inmediatamente.

Solución para infusión

Una vez reconstituido y diluido el producto se demostró la estabilidad física y química durante 24 horas a temperatura no mayor a 25 °C o durante 48 horas cuando la bolsa de perfusión intravenosa se conserva refrigerada (2 a 8 °C); al ser diluido con solución de cloruro de sodio para inyección al 0,9%, 0,45% y 0,225% o solución de Ringer lactato. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A.: (011) 4016-6200 |farmacovigilancia@bioprofarma.com

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

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado y acondicionado por: Gland Pharma Limited, Survey N° 143-148,150 & 151, Near Gandimaisamma Cross Roads, DP Pally Quthubullapur Mandal Ranga Reddy District Hyderabad, India.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 59535.

Prospecto autorizado por ANMAT Disposición N°: 6827/2021.

Código: PSLEA-020636-00

Fecha de última revisión: Marzo 2022



Bioprofarma Bagó S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel.: (54 11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com