

Berk
(acetato de caspofungina)

Bula profissional de saúde
Pó liofilizado para solução injetável
50 mg e 70 mg



Eurofarma

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Berk
acetato de caspofungina

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável 50 ou 70 mg: embalagens com 1 frasco-ampola.

USO INTRAVENOSO / USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 MESES

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de acetato de caspofungina de 50 mg contém:

acetato de caspofungina.....55,5 mg*
excipientes q.s.p.1 frasco-ampola

*Cada 55,5 mg de acetato de caspofungina, equivalem a 50 mg de caspofungina.

Excipientes: sacarose, manitol, ácido acético e hidróxido de sódio (para ajustar o pH).

Cada frasco-ampola de acetato de caspofungina de 70 mg contém:

acetato de caspofungina.....77,7 mg**
excipientes q.s.p.1 frasco-ampola

**Cada 77,7 mg de acetato de caspofungina, equivalem a 70 mg de caspofungina.

Excipientes: sacarose, manitol, ácido acético e hidróxido de sódio (para ajustar o pH).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Berk (acetato de caspofungina) é indicado para:

- tratamento empírico para infecção fúngica presumida em pacientes neutropênicos febris;
- tratamento de candidíase invasiva, incluindo candidemia, em pacientes neutropênicos e não neutropênicos;
- tratamento de candidíase esofágica;
- tratamento de candidíase orofaríngea;
- tratamento de aspergilose invasiva em pacientes refratários ou intolerantes a outros tratamentos antifúngicos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os resultados dos estudos clínicos que incluíram adultos são apresentados por cada indicação abaixo, seguidos dos resultados dos estudos clínicos pediátricos.

Tratamento empírico em paciente neutropênico febril: um estudo duplo-cego e multicêntrico envolveu 1.111 pacientes neutropênicos febris distribuídos de forma randômica para receber doses diárias de Berk (acetato de caspofungina) (50 mg/dia após uma dose de ataque de 70 mg no 1º dia) ou de anfotericina B lipossomal injetável (3,0 mg/kg/dia). Os pacientes elegíveis haviam recebido quimioterapia para tumores malignos ou sido submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e apresentavam neutropenia (<500 células/mm³ durante 96 horas) e febre (>38,0 °C) que não respondiam ao tratamento antibacteriano; pacientes com infecção fúngica documentada foram excluídos do estudo. Os pacientes foram tratados até a resolução da neutropenia, por no máximo 28 dias, e aqueles que apresentavam infecção fúngica documentada puderam ser tratados durante mais tempo. Se o medicamento fosse bem tolerado, mas a febre persistisse e a condição clínica piorasse após 5 dias de tratamento, a dose poderia ser aumentada para 70 mg/dia de Berk (acetato de caspofungina) (13,3% dos pacientes tratados) ou 5,0 mg/kg/dia de anfotericina B lipossomal injetável (14,3% dos pacientes tratados).

Os pacientes foram estratificados com base na categoria de risco (pacientes de alto risco haviam sido submetidos a TCTH alogênico ou apresentavam leucemia aguda recidivante) e no recebimento prévio de profilaxia antifúngica. A porcentagem de pacientes na categoria de alto risco no início do estudo foi de 26,6% no grupo que recebeu Berk (acetato de caspofungina) e de 22,9% entre aqueles que foram tratados com anfotericina B lipossomal injetável. Uma porcentagem similar de pacientes nos dois grupos recebeu profilaxia antifúngica. Os diagnósticos mais frequentes foram leucemia mielogênica aguda, leucemia linfocítica aguda e linfoma não-Hodgkin.

Os pacientes que se enquadraram nos critérios de inclusão do estudo e receberam pelo menos uma dose do tratamento foram incluídos na população de intenção de tratamento modificada (ITM) (556 tratados com Berk (acetato de caspofungina) e 539 tratados com anfotericina B lipossomal injetável). Uma resposta global favorável requeria cada um dos 5 critérios:

- 1) tratamento bem-sucedido de qualquer infecção fúngica presente no período basal;
- 2) ausência de novas infecções fúngicas manifestadas durante a administração da medicação de estudo ou até 7 dias após a conclusão do tratamento;
- 3) sobrevida durante 7 dias após a conclusão da medicação de estudo;
- 4) nenhuma descontinuação da medicação em estudo por toxicidade relacionada à medicação ou ausência de eficácia;
- 5) desaparecimento da febre durante o período de neutropenia.

Um comitê independente de especialistas analisou os dados cegos de todos os pacientes com suspeita de infecção fúngica invasiva. O comitê avaliou a presença de infecção fúngica invasiva, tempo do início do resultado (período basal ou nova infecção), patógeno responsável e, para infecções no período basal, resposta ao tratamento. As únicas infecções fúngicas consideradas para a proposta da análise estatística foram aquelas classificadas pelos especialistas como prováveis ou comprovadas. Aproximadamente 5% dos pacientes apresentaram infecções fúngicas no período basal, a maioria causada por espécies de *Aspergillus* ou de *Candida*.

Os percentuais de pacientes da população de ITM com resposta favorável global e respostas favoráveis aos critérios individuais são demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1: Resposta favorável de pacientes com febre persistente e neutropenia

	acetato de caspofungina*	anfotericina B lipossomal injetável*	Diferença (%) (intervalo de confiança)**
Número de pacientes (ITM)	556	539	
Resposta favorável global	190 (33,9%)	181 (33,7%)	0,2 (-5,6; 6,0)
1. Tratamento bem-sucedido de qualquer infecção fúngica basal	14/27 (51,9%)	7/27 (25,9%)	25,9 (0,9; 51,0)+++
2. Nenhuma infecção fúngica nova	527 (94,8%)	515 (95,5%)	-0,8 (-3,3; 1,8)
3. Sobrevida 7 dias após o final do tratamento	515 (92,6%)	481 (89,2%)	3,4 (0,0; 6,8)
4. Não ocorrência de descontinuação por toxicidade ou ausência de eficácia	499 (89,7%)	461 (85,5%)	4,2 (0,3; 8,1)+++
5. Desaparecimento da febre durante a neutropenia	229 (41,2%)	223 (41,4%)	-0,2 (-6,0; 5,6)

* acetato de caspofungina: 70 mg no 1º dia, seguidos de 50 mg diariamente durante o restante do tratamento (dose aumentada para 70 mg para 73 pacientes); anfotericina B lipossomal: 3,0 mg/kg/dia (dose aumentada para 5,0 mg/kg/dia para 74 pacientes).

** Resposta global: diferença percentual estimada ajustada por estrato e expressa como acetato de caspofungina – anfotericina B lipossomal injetável (IC 95,2%). Critérios individuais: diferença percentual calculada como acetato de caspofungina – anfotericina B lipossomal injetável (IC 95%).

*** Diferença estatisticamente significativa.

Com base nas taxas de resposta favorável global, Berk (acetato de caspofungina) foi tão eficaz quanto a anfotericina B lipossomal injetável no tratamento empírico da neutropenia febril persistente. O Berk (acetato de caspofungina) apresentou taxas significativamente maiores que a anfotericina B lipossomal injetável para os seguintes critérios: tratamento bem-sucedido de qualquer infecção fúngica presente no período basal Berk (acetato de caspofungina, 51,9%; anfotericina B lipossomal injetável, 25,9%) e inexistência de descontinuação prematura da medicação em estudo por toxicidade ou ausência de eficácia (acetato de caspofungina, 89,7%; anfotericina B lipossomal injetável, 85,5%). O Berk (acetato de Berk(acetato de caspofungina)_po liof sol inj_VPS_V03

caspofungina) foi comparável à anfotericina B lipossomal injetável em outros critérios (ausência de novas infecções fúngicas manifestadas durante a administração da medicação de estudo ou até 7 dias e após a conclusão do tratamento, sobrevida de 7 dias após o final do tratamento e desaparecimento da febre durante o período de neutropenia).

A taxa de resposta favorável global foi comparável em pacientes de alto risco (acetato de caspofungina, 43,2%; anfotericina B lipossomal injetável, 37,7%) e de baixo risco (acetato de caspofungina, 31,0%; anfotericina B lipossomal injetável, 32,4%). As taxas também foram comparáveis em pacientes que receberam profilaxia antifúngica prévia (acetato de caspofungina, 33,5%; anfotericina B lipossomal injetável, 32,9%) e naqueles que não receberam profilaxia antifúngica prévia (acetato de caspofungina, 35,0%; anfotericina B lipossomal injetável, 34,5%).

A maioria das infecções do período basal foi causada por espécies de *Aspergillus* ou de *Candida*. As taxas de resposta ao Berk (acetato de caspofungina) e à anfotericina B lipossomal injetável para infecções do período basal causadas por espécies de *Aspergillus* foram de 41,7% (5/12) e 8,3% (1/12), respectivamente; para infecções do período basal causadas por espécies de *Candida*, essas taxas foram de 66,7% (8/12) e 41,7% (5/12) para Berk (acetato de caspofungina) e anfotericina B lipossomal injetável, respectivamente.

Candidíase invasiva: em um estudo inicial duplo-cego, randômico e de fase III, pacientes com diagnóstico comprovado de candidíase invasiva receberam doses diárias de Berk (acetato de caspofungina) (50 mg/dia após uma dose de ataque de 70 mg no 1º dia) ou de anfotericina B deoxicolato (0,6 a 0,7 mg/Kg/dia para pacientes não neutropênicos e 0,7 a 1,0 mg/Kg/dia para pacientes neutropênicos); os pacientes foram estratificados tanto pelo status neutropênico como pela escala APACHE II. Os pacientes que atendiam aos critérios de inclusão e receberam uma ou mais doses de terapia IV do estudo foram incluídos na análise primária (intenção de tratamento modificada [ITM]) de resposta no fim da terapia IV do estudo. Uma análise pré-definida para sustentar a ITM – análise dos pacientes avaliáveis – incluiu pacientes que atendiam aos critérios de inclusão e que receberam terapia IV do estudo durante 5 dias ou mais e que tiveram avaliação completa de eficácia no final da terapia IV do estudo. Uma resposta favorável requereu tanto a resolução do sintoma como o desaparecimento da infecção por *Candida*.

Dos 239 pacientes envolvidos, 224 (109 tratados com Berk (acetato de caspofungina) e 115 tratados com anfotericina B) atenderam aos critérios de inclusão da análise ITM; destes, 185 (88 tratados com Berk (acetato de caspofungina) e 97 tratados com anfotericina B) atendiam aos critérios de inclusão na análise de pacientes avaliáveis. Os diagnósticos mais frequentes foram infecções da corrente sanguínea (candidemia) (83%) e peritonite por *Candida* (10%). A maioria das infecções foi causada por *C. albicans* (45%) e, secundariamente, por *C. parapsilosis* (19%), *C. tropicalis* (16%), *C. glabrata* (11%) e *C. krusei* (2%). As taxas de resposta favorável no fim da terapia IV do estudo encontram-se descritas na Tabela 2.

Tabela 2: Taxas de resposta favorável à terapia IV do estudo entre pacientes com candidíase invasiva

	acetato de caspofungina 50 mg* % (n/m* *) [IC 95%]	anfotericina B % (n/m) [IC 95%]	Diferença (%) após o ajuste por estrato [IC 95,6%]
Análise por ITM	73,4% (80/109) [65,1; 81,7]	61,7% (71/115) [52,8; 70,7]	12,7% [-0,7; 26,0]
Análise dos pacientes avaliáveis	80,7% (71/88) [72,4; 89,0]	64,9% (63/97) [55,4; 74,5]	15,4% [1,1; 29,7]

* Os pacientes receberam 70 mg de acetato de caspofungina no 1º dia e, a seguir, 50 mg diariamente durante o restante do tratamento.

** Número de pacientes com resposta favorável no fim da terapia IV do estudo/número de pacientes incluídos na análise.

Em pacientes neutropênicos, as taxas de resposta favorável no final da terapia IV do estudo nos grupos tratados com Berk (acetato de caspofungina) e anfotericina B foram comparáveis: 50% (7/14) no grupo de Berk (acetato de caspofungina) e 40% (4/10) no grupo que recebeu anfotericina B. Em pacientes com classificação alta (>20) na escala APACHE II no início do estudo, as taxas de resposta favorável no grupo de Berk (acetato de caspofungina) e no grupo tratado com anfotericina B foram semelhantes: 57,1% (12/21) no grupo de Berk (acetato de caspofungina) e 43,5% (10/23) no grupo tratado com anfotericina B. As taxas de respostas foram também consistentes entre todas as espécies de *Candida*. Para todos os outros pontos de tempo (10º dia da terapia IV, fim de todas as terapias antifúngicas, 2ª semana de acompanhamento monitorado Berk(acetato de caspofungina)_po liof sol inj_VPS_V03

pós-terapia e 6ª a 8ª semana de acompanhamento pós-terapia), Berk (acetato de caspofungina) foi tão eficaz quanto a anfotericina B. O Berk (acetato de caspofungina) foi também comparável à anfotericina B no que se refere à recidiva ou taxa de sobrevivência.

O Berk (acetato de caspofungina) foi comparável à anfotericina B no tratamento de candidíase invasiva no fim da terapia IV do estudo na análise primária de eficácia (ITM). Em uma análise de eficácia pré-definida de pacientes avaliáveis para manter a ITM, Berk (acetato de caspofungina) foi estatisticamente superior à anfotericina B no fim do estudo da terapia IV. Dos 224 pacientes do estudo de candidíase invasiva, aqueles que se enquadraram nos critérios de inclusão da análise por ITM – 186 (92 tratados com Berk (acetato de caspofungina) e 94 tratados com anfotericina B) – apresentaram candidemia. Destes, 150 (71 tratados com Berk (acetato de caspofungina) e 79 tratados com anfotericina B) atenderam aos critérios de inclusão da análise de pacientes avaliáveis. As taxas de resposta favorável no fim da terapia IV do estudo para pacientes com candidemia são relacionadas na Tabela 3.

Tabela 3: Taxa de resposta favorável à terapia IV do estudo entre pacientes com candidemia

	acetato de caspofungina 50mg* % (n/m**) [IC 95%]	anfotericina B % (n/m) [IC 95%]	Diferença (%) após o ajuste por estrato [IC 95%]
Análise por ITM	71,7% (66/92) [62,5; 81,0]	62,8% (59/94) [52,9; 72,6]	10,0% [-4,5; 24,5]
Análise dos pacientes avaliáveis	80,3% (57/71) [71,0; 89,6]	64,6% (51/79) [53,9; 75,2]	15,2% [-0,6; 31,0]

* Os pacientes receberam 70 mg de Berk (acetato de caspofungina) no 1º dia e, a seguir, 50 mg diariamente durante o restante do tratamento.

**Número de pacientes com taxa de resposta favorável no fim da terapia IV do estudo/número de pacientes incluídos na análise.

Tanto na ITM como na análise de eficácia dos pacientes avaliáveis, Berk (acetato de caspofungina) foi comparável à anfotericina B no tratamento de candidemia no fim da terapia IV do estudo.

Em um segundo estudo duplo-cego, e de Fase III, os pacientes com diagnóstico comprovado de candidíase invasiva receberam doses diárias de Berk (acetato de caspofungina) 50mg/dia (após uma dose de 70 mg no dia 1) ou Berk (acetato de caspofungina) 150 mg/dia. Os critérios de diagnósticos, pontos de tempo de eficácia e desfechos de eficácia utilizados nesse estudo foram similares aos empregados no estudo anterior. A eficácia foi um desfecho secundário nesse estudo. Os pacientes que atenderam aos critérios de entrada e receberam uma ou mais doses da terapia de caspofungina no estudo foram incluídos na análise de eficácia. As taxas de resposta global favoráveis ao final da terapia com Berk (acetato de caspofungina) foram similares nos dois grupos de tratamento: 72% (73/102) e 78% (74/95) para os grupos de tratamento de 50 mg e 150 mg de Berk (acetato de caspofungina), respectivamente (diferença de 6,3% [IC 95%, -5,9; 18,4]).

Candidíase esofágica: foram conduzidos três estudos comparativos para avaliar a eficácia de Berk (acetato de caspofungina) no tratamento de candidíase esofágica. Um estudo comparou Berk (acetato de caspofungina) com fluconazol IV, enquanto dois estudos de determinação de dose compararam diferentes doses de Berk (acetato de caspofungina) com anfotericina B. Nesses três estudos, foi admitido um total de 393 pacientes com candidíase esofágica (acetato de caspofungina, n= 222; fluconazol, n= 94; anfotericina B, n= 77). Em todos os três, os pacientes admitidos apresentavam sintomas e documentação microbiológica de candidíase esofágica e muitos deles apresentavam AIDS avançada (contagem de CD4 <50/mm³). A gravidade da doença foi determinada por esofagoscopia (endoscopia).

Em um estudo randômico e duplo-cego que comparou 50 mg/dia de acetato de caspofungina com 200 mg/dia de fluconazol IV para o tratamento de candidíase esofágica, os pacientes foram tratados durante 7 a 21 dias. Uma resposta global favorável exigiu completa resolução dos sintomas e melhora significativa da endoscopia 5 a 7 dias após a descontinuação do tratamento. A definição da resposta endoscópica foi baseada na gravidade da doença no período basal, a qual foi avaliada utilizando-se uma escala de 4 graus, e exigiu redução de, no mínimo, 2 graus em relação ao escore da endoscopia do período basal ou redução ao grau 0 para pacientes com escore de 2 ou menos no período basal. A proporção de pacientes tratados

com Berk (acetato de caspofungina) e fluconazol que apresentaram resposta global, sintomática e endoscópica favorável foi comparável: 81,5% e 85,1%, respectivamente, para resposta global favorável; 90,1% e 89,4% para resposta sintomática favorável; 85,2% e 86,2% para resposta endoscópica favorável.

Dois estudos duplos-cegos de determinação de dose avaliaram 3 diferentes doses de Berk (acetato de caspofungina) (35 mg, 50 mg, 70 mg/dia) com anfotericina B (0,5 mg/kg/dia). A proporção de pacientes com resposta global favorável no grupo que recebeu 50 mg/dia de Berk (acetato de caspofungina) foi de 34/46 (73,9%) no estudo 1 e de 18/20 (90,0%) no estudo 2; a proporção de pacientes com resposta global favorável no grupo que recebeu anfotericina B foi de 34/54 (63,0%) no estudo 1 e de 14/23 (60,9%) no estudo 2. Doses de Berk (acetato de caspofungina) maiores que 50 mg/dia não proporcionaram benefício adicional no tratamento de candidíase esofágica.

Candidíase orofaríngea: evidências que embasam a eficácia de Berk (acetato de caspofungina) para o tratamento de candidíase orofaríngea foram derivadas de dois grupos de pacientes admitidos nos 3 estudos comparativos descritos acima. Os pacientes incluídos no primeiro grupo, provenientes desses estudos comparativos, apresentavam tanto doença orofaríngea como esofágica (n= 173), enquanto aqueles incluídos no segundo grupo apresentavam somente doença orofaríngea (n= 52). Uma resposta favorável foi definida como resolução completa de todos os sintomas da doença orofaríngea e de todas as lesões orofaríngeas visíveis.

Dos 52 pacientes que apresentavam somente doença orofaríngea e foram tratados durante 7 a 10 dias, 14 receberam Berk (acetato de caspofungina) na dose recomendada de 50 mg/dia. A taxa de resposta favorável foi de 92,9% (13/14) para Berk (acetato de caspofungina) e de 66,7% (8/12) para a anfotericina B (0,5 mg/kg/dia).

Os resultados dos pacientes tanto com doença orofaríngea como esofágica fornecem evidências adicionais de que Berk (acetato de caspofungina) (50 mg/dia; n= 67) é eficaz para o tratamento de candidíase orofaríngea, com resultados comparáveis aos obtidos com anfotericina B ou fluconazol. Doses maiores que 50 mg/dia de Berk (acetato de caspofungina) não proporcionaram benefícios adicionais na candidíase orofaríngea.

Aspergilose invasiva: sessenta e nove pacientes com 18 a 80 anos de idade com aspergilose invasiva foram admitidos em um estudo não comparativo e aberto para avaliar a segurança, a tolerabilidade e a eficácia de Berk (acetato de caspofungina); os pacientes admitidos eram refratários ou intolerantes a outro(s) tratamento(s) antifúngico(s). Foram classificados como refratários os pacientes que apresentaram progressão da doença ou que não apresentaram melhora apesar do tratamento durante 7 dias ou mais com anfotericina B, formulações lipídicas de anfotericina B, itraconazol ou um azol sob pesquisa com atividade relatada contra *Aspergillus*. A intolerância ao tratamento anterior foi definida como duplicação dos níveis de creatinina (ou creatinina de 2,5 mg/dL ou mais durante o tratamento), outras reações agudas ou toxicidade relacionada à infusão. Para serem incluídos no estudo, os pacientes com doença pulmonar deveriam ter apresentado aspergilose invasiva classificada como definida (histopatologia ou cultura de tecido positivas obtidas por meio de procedimento invasivo) ou provável (evidência positiva no exame radiológico ou na tomografia computadorizada, confirmada por cultura do lavado broncoalveolar ou do escarro, ensaio imunoabsorvente ligado à enzima de galactomanana e/ou reação em cadeia da polimerase) e os pacientes com doença extrapulmonar deveriam apresentar aspergilose invasiva definida; as definições foram elaboradas de acordo com os Critérios do Grupo de Estudo de Micoses.¹ Os pacientes receberam uma dose única de ataque de 70 mg de Berk (acetato de caspofungina), e subsequentemente, uma dose de 50 mg diariamente. A duração média do tratamento foi de 33,7 dias, com variação de 1 a 162 dias.

Um comitê independente de especialistas avaliou os dados dos pacientes, inclusive o diagnóstico de aspergilose invasiva, a resposta e a tolerabilidade ao tratamento antifúngico anterior, o curso do tratamento com Berk (acetato de caspofungina) e o resultado clínico.

Uma resposta favorável foi definida como o desaparecimento completo (resposta completa) ou a melhora clinicamente significativa (resposta parcial) de todos os sinais, sintomas e achados radiográficos atribuíveis. Doença estável e não progressiva foi considerada uma resposta desfavorável.

Entre os 69 pacientes admitidos no estudo, 63 atenderam aos critérios diagnósticos de admissão e apresentavam dados de resultados, e destes, 52 receberam tratamento durante mais de 7 dias; 53 (84%) eram refratários e 10 (16%) apresentavam intolerância ao tratamento antifúngico prévio; 45 apresentavam doença pulmonar e 18, doença extrapulmonar. As afecções subjacentes foram neoplasia hematológica (n= 24), transplante alogênico de medula óssea ou transplante de células tronco (n= 18), transplante de órgãos (n= 8), tumor sólido (n= 3) ou outras afecções (n= 10); todos os pacientes admitidos no estudo receberam tratamento concomitante para as afecções subjacentes. Dezoito pacientes receberam tacrolimo e Berk (acetato de caspofungina) concomitantemente, dentre os quais 8 receberam também micofenolato de mofetila.

No geral, o comitê de especialistas determinou que 41% (26/63) dos pacientes que receberam no mínimo uma dose de Berk (acetato de caspofungina) apresentaram resposta favorável. Entre os pacientes que receberam Berk (acetato de caspofungina) por um período superior a 7 dias, 50% (26/52) apresentaram resposta favorável. As taxas de resposta favorável para os pacientes refratários ou intolerantes aos tratamentos prévios foram de 36% (19/53) e de 70% (7/10), respectivamente. As taxas de resposta entre os pacientes com doença pulmonar e doença extrapulmonar foram de 47% (21/45) e de 28% (5/18), respectivamente. Entre os pacientes com doença extrapulmonar, 2 de 8 pacientes que também tiveram envolvimento de SNC definido, provável ou possível, apresentaram resposta favorável.

Também foi feita revisão dos prontuários médicos de 206 pacientes com aspergilose invasiva para avaliar a resposta aos tratamentos convencionais (não os de pesquisa). As características dos pacientes e os fatores de risco importantes nessa revisão foram similares aos dos pacientes admitidos no estudo não comparativo aberto (veja acima) e foram usadas as mesmas definições rigorosas para o diagnóstico e os resultados. Para inclusão nesse estudo, os pacientes deveriam ter apresentado aspergilose invasiva e recebido no mínimo 7 dias de tratamento antifúngico convencional. A taxa de resposta favorável desse estudo de controle histórico foi de 17% (35/206) para o tratamento convencional em comparação com a taxa de resposta favorável de 41% (26/63) obtida para Berk (acetato de caspofungina) no estudo não comparativo aberto. Os resultados de análises multivariadas demonstraram relação de probabilidade de mais de 3 para Berk (acetato de caspofungina), com um intervalo de confiança de 95% excluindo 1, sugerindo benefício do tratamento com Berk (acetato de caspofungina).

Pacientes pediátricos: a segurança e a eficácia de Berk (acetato de caspofungina) foram avaliadas em pacientes pediátricos de 3 meses a 17 anos de idade em dois estudos clínicos multicêntricos prospectivos.

O primeiro estudo, que incluiu 82 pacientes com idade entre 2 e 17 anos, foi randômico, duplo-cego e comparou acetato de caspofungina [50 mg/m² IV uma vez ao dia após uma dose inicial de 70 mg/m² no 1º dia (sem exceder 70 mg/dia)] à anfotericina B lipossomal (3 mg/kg/dia IV) em uma proporção de tratamento de 2:1 (56 com caspofungina, 26 com anfotericina B lipossomal) como tratamento empírico em pacientes pediátricos com febre persistente e neutropenia. O desenho do estudo e os critérios para determinação da eficácia foram similares aos do estudo em pacientes adultos (vide item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA - Tratamento empírico em paciente neutropênico febril). Os pacientes foram estratificados com base na categoria de risco (pacientes de alto risco foram submetidos a transplante alogênico de células-tronco ou apresentaram recidiva de leucemia aguda). Vinte e sete por cento dos pacientes de ambos os grupos de tratamento eram de alto risco. As taxas de sucesso global da análise MITT, ajustadas por estratos, foram as seguintes: 46% (26/56) para acetato de caspofungina e 32% (8/25) para anfotericina B lipossomal. Para os pacientes da categoria de alto risco, a taxa de resposta global favorável foi de 60% (9/15) no grupo acetato de caspofungina e 0% (0/7) no grupo que recebeu anfotericina B lipossomal.

O segundo estudo foi prospectivo, aberto, não comparativo, para avaliar a segurança e a eficácia da caspofungina em pacientes pediátricos (3 meses a 17 anos de idade) com candidíase invasiva, candidíase esofágica e aspergilose invasiva (como terapia de resgate). O estudo empregou critérios diagnósticos baseados nos critérios EORTC/MSG estabelecidos de infecção comprovada ou provável; esses critérios foram similares aos empregados nos estudos em adultos para essas várias indicações. Similarmente, os pontos de tempo de eficácia e os endpoints utilizados nesse estudo foram semelhantes aos empregados nos estudos correspondentes em adultos (vide item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA - Candidíase invasiva, Candidíase esofágica, Candidíase orofaríngea, Aspergilose invasiva). Todos os pacientes receberam Berk (acetato de caspofungina) a 50 mg/m² IV uma vez ao dia após uma dose de ataque de 70 mg/m² no 1º dia (sem exceder 70 mg diariamente). Entre os 49 pacientes admitidos que receberam Berk (acetato de caspofungina), 48 foram incluídos na análise MITT. Desses 48 pacientes, 37 tinham candidíase invasiva, 10 tinham aspergilose invasiva e 1 paciente tinha candidíase esofágica. De acordo com cada indicação, a taxa de resposta favorável ao final do tratamento com caspofungina na análise MITT foi 81% (30/37) em candidíase invasiva, 50% (5/10) em aspergilose invasiva e 100% (1/1) em candidíase esofágica.

1. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, et al. NIAID Mycoses Study Group multicenter trial of oral itraconazole therapy for invasive aspergillosis. Am J Med 1994; 97:135-44.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação: o Berk (acetato de caspofungina), ingrediente ativo de acetato de caspofungina, inibe a síntese do $\beta(1,3)$ -D-glucana, um componente essencial da parede celular de muitos fungos filamentosos e leveduras que não faz parte das células dos mamíferos.

Farmacocinética

Absorção: uma vez que o acetato de caspofungina é administrado por via intravenosa, a absorção não é relevante.

Distribuição: a concentração plasmática da caspofungina declina de maneira polifásica após infusões intravenosas únicas de 1 hora. Uma fase α curta ocorre imediatamente após a infusão, seguida de uma fase β com meia-vida de 9 a 11 horas, que caracteriza grande parte do perfil e apresenta claro comportamento log-linear de 6 a 48 horas após a dose, durante as quais a concentração plasmática diminui 10 vezes; uma fase γ adicional também ocorre (meia-vida de 40-50 horas). A distribuição, e não a excreção ou a biotransformação, constitui o mecanismo dominante que influencia a depuração plasmática. A caspofungina liga-se extensamente à albumina (aproximadamente 97%) e a distribuição nos eritrócitos é mínima. Os resultados do equilíbrio de massa mostraram que aproximadamente 92% da radioatividade administrada foi distribuída nos tecidos 36 a 48 horas após uma dose única de 70 mg de acetato de [3H] caspofungina. Ocorre pouca excreção ou biotransformação da caspofungina durante as primeiras 30 horas após a administração.

Metabolismo: a caspofungina é lentamente metabolizada por hidrólise e N-acetilação. A caspofungina sofre também degradação química espontânea para um composto peptídico de anel aberto. Em pontos de tempo mais tardios (≥ 5 dias após a dose), observa-se baixo nível (≤ 7 picomols/mg de proteína ou $\leq 1,3\%$ da dose administrada) de ligação covalente do radiomarcador no plasma após a administração de uma dose única de acetato de [3H] caspofungina, que pode ser decorrente de dois intermediários reativos formados durante a degradação química da caspofungina. O metabolismo adicional envolve a hidrólise em aminoácidos constitutivos e seus derivados, incluindo a diidroxihomotirosina e a N-acetil-diidroxihomotirosina; esses dois derivados da tirosina são encontrados apenas na urina, sugerindo rápida depuração plasmática desses derivados pelos rins.

Eliminação: foram conduzidos dois estudos farmacocinéticos com uma dose única do radiomarcado. No primeiro estudo, foram colhidos plasma, urina e fezes durante 27 dias; no segundo estudo, foi colhido plasma durante 6 meses. Aproximadamente 75% da radioatividade foi recuperada: 41% na urina e 34% nas fezes. As concentrações plasmáticas da radioatividade e da caspofungina foram similares durante as primeiras 24 a 48 horas após a dose; a seguir, os níveis do medicamento caíram mais rapidamente. No plasma, a concentração da caspofungina caiu abaixo do limite de quantificação 6 a 8 dias após a dose, enquanto o radiomarcado caiu abaixo do limite de quantificação 22,3 semanas após a dose. Uma pequena quantidade de caspofungina é excretada inalterada na urina (aproximadamente 1,4% da dose) e a depuração renal da medicação original é baixa (aproximadamente 0,15 mL/min).

Populações específicas

Sexo: a concentração plasmática da caspofungina foi similar em homens e mulheres saudáveis no 1º dia após a administração de uma dose única de 70 mg. Após 13 doses diárias de 50 mg, a concentração plasmática da caspofungina em algumas mulheres elevou-se cerca de 20% em relação à observada em homens.

Insuficiência hepática: após a administração de uma dose única de 70 mg a pacientes adultos com insuficiência hepática leve (escore de Child-Pugh de 5 a 6), a concentração plasmática da caspofungina aumentou aproximadamente 55% (ASC – área sob a curva) em comparação à observada em indivíduos saudáveis de controle. Em um estudo de doses múltiplas com 14 dias de duração (70 mg no 1º dia, seguidos por 50 mg diariamente), a concentração plasmática em pacientes adultos com insuficiência hepática leve aumentou modestamente (de 19% para 25% – ASC) no 7º e no 14º dia em relação à observada em indivíduos saudáveis de controle.

Pacientes pediátricos: acetato de caspofungina foi estudado em cinco estudos prospectivos com pacientes pediátricos com menos de 18 anos de idade, incluindo três estudos farmacocinéticos pediátricos [estudo inicial em adolescentes (12-17 anos de idade) e crianças (2-11 anos de idade), seguidos por um estudo em pacientes mais novos (3-23 meses de idade) e outro estudo com neonatos e bebês (<3 meses)].

Em adolescentes (12 a 17 anos de idade) que receberam caspofungina a 50 mg/m² diariamente (máximo de 70 mg diariamente), a ASC_{0-24hr} plasmática de caspofungina foi geralmente comparável à observada em adultos que receberam caspofungina a 50 mg diariamente. Todos os adolescentes receberam doses > 50 mg diariamente; 6 de 8 receberam a dose máxima de 70 mg/dia. A concentração plasmática de caspofungina nesses adolescentes foi reduzida em relação aos adultos que receberam 70 mg diariamente, a dose mais frequentemente administrada a adolescentes.

Em crianças (2 a 11 anos de idade) que receberam caspofungina a 50 mg/m² diariamente (máximo de 70 mg diariamente), a ASC_{0-24hr} plasmática de caspofungina após doses múltiplas foi comparável à observada em adultos que receberam caspofungina a 50 mg/dia. No 1º dia de administração, a ASC_{0-24hr} foi pouco maior em crianças do que em adultos para essas comparações (37% de aumento para a comparação de 50 mg/m²/dia com 50 mg/dia). No entanto, deve-se reconhecer

que os valores de ASC no 1º dia nessas crianças foram ainda menores do que os observados em adultos em condições de estado de equilíbrio.

Em crianças jovens e pré-escolares (3 a 23 meses de idade) que receberam caspofungina a 50 mg/m² diariamente (máximo de 70 mg diariamente), a ASC_{0-24hr} plasmática de caspofungina após doses múltiplas foi comparável à observada em adultos que receberam caspofungina a 50 mg diariamente. Como em crianças de mais idade, essas crianças mais novas que receberam 50 mg/m² diariamente tiveram valores de ASC_{0-24 hr} discretamente mais altos no 1º dia em relação aos adultos que receberam a dose diária padrão de 50 mg. Os resultados farmacocinéticos da caspofungina obtidos com crianças mais novas (3 a 23 meses de idade) que receberam 50 mg/m² de caspofungina diariamente foram similares aos resultados farmacocinéticos de crianças de mais idade (2 a 11 anos de idade) que receberam o mesmo esquema posológico.

Em neonatos e bebês (< 3 meses) que receberam caspofungina a 25 mg/m² diariamente, a concentração de pico da caspofungina (C_{1 h}) e a concentração de vale da caspofungina (C_{24 h}) após doses múltiplas foram comparáveis às observadas em adultos que receberam caspofungina a 50 mg diariamente. No 1º dia, a C_{1 h} foi comparável e a C_{24 h} foi modestamente elevada (36%) nesses neonatos e bebês, em relação aos adultos. As medidas de ASC_{0-24h} não foram realizadas nesse estudo em razão da amostragem plasmática esparsa. Deve-se observar que a eficácia e a segurança de Berk (acetato de caspofungina) não foram adequadamente avaliadas nos estudos clínicos prospectivos que incluíram neonatos e bebês com menos de 3 meses de idade.

Farmacodinâmica

Atividade in vitro: a caspofungina exerce atividade in vitro contra espécies de *Aspergillus* (incluindo *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus terreus* e *Aspergillus candidus*) e espécies de *Candida* (incluindo *Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida krusei*, *Candida lipolytica*, *Candida lusitanae*, *Candida parapsilosis*, *Candida rugosa* e *Candida tropicalis*). Um teste de sensibilidade foi realizado de acordo com uma modificação dos métodos M38-A2 (para espécies de *Aspergillus*) e M27-A3 (para espécies de *Candida*) do Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais (Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI, anteriormente conhecido como Comitê Nacional de Padrões Clínico- Laboratoriais, National Committee for Clinical Laboratory Standards - NCCLS).

Padrões de interpretação (ou pontos de corte) para caspofungina contra espécies de *Candida* são aplicáveis apenas para os testes realizados utilizando o método de referência M27-S3 do CLSI de microdiluição de caldo para concentrações inibitórias mínimas (CIM) lidas como um desfecho de inibição parcial em 24 horas. Os valores de CIM para a caspofungina utilizando esse método devem ser interpretados conforme os critérios fornecidos na Tabela 4 abaixo (CLSI M27-S3).

Tabela 4: Critérios de interpretação da sensibilidade para caspofungina contra espécies de *Candida*

Patógeno	CIM da microdiluição do caldo*, * (µg/mL) em 24 horas			
	Sensível	Indeterminado	Resistente	Não sensível
Espécies de <i>Candida</i>	≤ 2	-	-	> 2

* Um relato de “Sensível” indica que é provável que o patógeno seja inibido se o composto antimicrobiano no sangue alcançar as concentrações usualmente atingíveis.

* Não existe categoria de resistência definida para os agentes equinocandinos; isolados com CIM mais elevadas podem ser descritos como não sensíveis.

Não existem pontos de corte estabelecidos para a caspofungina contra espécies de *Candida* utilizando o método de Teste de Sensibilidade Antimicrobiana do Comitê Europeu (EUCAST).

Foram definidas técnicas padronizadas para teste de sensibilidade para leveduras pelo EUCAST. Não foram estabelecidas técnicas padronizadas para teste de sensibilidade ou pontos de corte interpretativos para espécies de *Aspergillus* e outros fungos filamentosos utilizando tanto o método CLSI como o EUCAST.

Atividade in vivo: a caspofungina foi ativa quando administrada por via parenteral a animais imunocompetentes e imunossuprimidos com infecções disseminadas por *Aspergillus* e *Candida*, para as quais os endpoints foram aumento da sobrevivência dos animais infectados (*Aspergillus* e *Candida*) e desaparecimento dos fungos nos órgãos-alvo (*Candida*). A

caspofungina também exerceu atividade em animais imunodeficientes depois de uma infecção disseminada por *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. lusitanae*, *C. parapsilosis* ou *C. tropicalis*, para a qual o endpoint foi o desaparecimento de *Candida* nos órgãos-alvo. Em um modelo de infecção pulmonar letal por *A. fumigatus* em ratos, a caspofungina foi extremamente ativa na prevenção e no tratamento da aspergilose pulmonar.

Resistência cruzada: o acetato de caspofungina exerce atividade contra cepas de *Candida* com resistência intrínseca ou adquirida a fluconazol, anfotericina B ou flucitosina, compatível com seus mecanismos distintos de ação.

Resistência à medicação: uma CIM de caspofungina $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ ("Sensível", de acordo com a Tabela 4) utilizando o método CLSI M27-A3 indica que a *Candida* isolada é provavelmente inibida se concentrações terapêuticas de caspofungina forem atingidas. Surto de infecções com isolados de *Candida* requerendo concentrações de caspofungina $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ para inibição do crescimento foram desenvolvidos em um modelo de infecção de camundongo por *C. albicans*. Isolados de *Candida* com menor sensibilidade à caspofungina foram identificados em um baixo número de pacientes durante o tratamento (CIMs para caspofungina $> 2 \mu\text{g/mL}$ utilizando técnicas de teste de CIM padronizadas aprovadas pela CLSI). Alguns desses isolados apresentaram mutações no gene FKS1/FKS2. Embora a incidência seja rara, estes casos foram rotineiramente associados a resultados clínicos fracos.

Foi identificado o desenvolvimento de resistência *in vitro* das espécies de *Aspergillus* à caspofungina. Foi observada resistência à medicação em pacientes com aspergilose invasiva em experiências clínicas. O mecanismo de resistência não foi estabelecido. A incidência de resistência à medicação em vários isolados clínicos de espécies de *Candida* e *Aspergillus* é rara.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Berk (acetato de caspofungina) é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

Gravidez: categoria de risco C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Durante a administração de acetato de caspofungina, foi relatada anafilaxia. Se isso ocorrer, o medicamento deverá ser descontinuado e o tratamento adequado deverá ser administrado. Foram relatadas reações adversas possivelmente mediadas pela histamina, incluindo erupção cutânea, edema facial, angioedema, prurido, sensação de calor ou broncoespasmo e que podem requerer descontinuação e /ou administração de tratamento adequado.

Casos de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e de Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) foram relatados após o uso pós-comercialização da caspofungina. Deve-se ter precaução em casos de pacientes com histórico de reações alérgicas cutâneas. O uso concomitante de Berk (acetato de caspofungina) e ciclosporina foi avaliado em voluntários saudáveis e em pacientes adultos. Em um estudo clínico, 3 de 4 indivíduos saudáveis que receberam 70 mg de Berk (acetato de caspofungina) do 1o ao 10o dia e também duas doses de 3 mg/kg de ciclosporina com intervalo de 12 horas no 10o dia desenvolveram aumentos transitórios dos níveis de alanina transaminase (ALT) 2 a 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN) no 11o dia. Em outro grupo de indivíduos admitidos no mesmo estudo, 2 de 8 indivíduos que receberam 35 mg/dia de Berk (acetato de caspofungina) durante 3 dias e ciclosporina (duas doses de 3 mg/kg administradas com 12 horas de intervalo) no 1o dia apresentaram pequenos aumentos nos níveis de ALT (ligeiramente acima do LSN) no 2o dia. Nos dois grupos, os aumentos de aspartato transaminase (AST) assemelharam-se aos observados com a ALT, porém foram de menor magnitude (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Alguns adultos saudáveis que receberam duas doses de 3 mg/kg de ciclosporina com caspofungina demonstraram aumentos transitórios de ALT e AST menores ou iguais a 3 vezes o limite superior da normalidade, que se resolveram com a descontinuação dos medicamentos. Também houve aumento de aproximadamente 35% na área sob a curva (ASC) de caspofungina quando Berk (acetato de caspofungina) e ciclosporina foram coadministrados; os níveis de ciclosporina no sangue permaneceram inalterados. Em um estudo retrospectivo que avaliou 40 pacientes tratados durante o período de comercialização com Berk (acetato de caspofungina) e ciclosporina, por 1 a 290 dias (mediana de 17,5 dias), não foram observados eventos adversos hepáticos graves. Conforme esperado, em pacientes com transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas ou transplante de órgãos sólidos, foi comum a ocorrência de anormalidades de enzimas hepáticas; entretanto nenhum paciente apresentou elevações de ALT consideradas relacionadas à medicação. Elevações de AST consideradas pelo menos possivelmente relacionadas ao tratamento com Berk (acetato de caspofungina) e/ou ciclosporina ocorreram em 5 pacientes, mas em todos as elevações foram inferiores a 3,6 vezes o LSN. Ocorreram descontinuações em decorrência de anormalidades laboratoriais em 4 pacientes. Dessas, 2 foram

Berk(acetato de caspofungina)_po liof sol inj_VPS_V03

consideradas possivelmente relacionadas ao tratamento com Berk (acetato de caspofungina) e/ou ciclosporina, bem como outras possíveis causas. Nos estudos prospectivos sobre aspergilose invasiva e uso compassionado, havia 6 pacientes adultos tratados concomitantemente com Berk (acetato de caspofungina) e ciclosporina por 2 a 56 dias e nenhum deles apresentou elevações de enzimas hepáticas. Esses dados sugerem que Berk (acetato de caspofungina) pode ser utilizado em pacientes que estejam recebendo ciclosporina quando o benefício potencial superar o risco potencial.

Alterações laboratoriais em testes de função hepática foram observadas em voluntários saudáveis e em pacientes adultos e pediátricos tratados com Berk (acetato de caspofungina). Em alguns pacientes adultos e pediátricos com doenças subjacentes graves que estavam recebendo múltiplas medicações concomitantes com Berk (acetato de caspofungina) foram relatados casos isolados de disfunção hepática clinicamente significativa, hepatite e insuficiência hepática; não foi estabelecida uma relação causal com Berk (acetato de caspofungina). Pacientes que desenvolvam testes de função hepática anormais durante o tratamento com Berk (acetato de caspofungina) devem ser monitorizados quanto à evidência de piora da função hepática e avaliados quanto ao risco/benefício da continuação do tratamento com Berk (acetato de caspofungina).

Gravidez: categoria de risco C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não há experiência clínica envolvendo mulheres grávidas. Em ratas, a caspofungina causou redução do peso corpóreo fetal e aumento na incidência de ossificação incompleta do crânio e do tronco com a administração de uma dose tóxica de 5 mg/kg/dia à fêmea prenhe. Além disso, foi observado aumento na incidência de costela cervical em ratos com essa mesma dose. A caspofungina demonstrou cruzar a barreira placentária em estudos com animais. O Berk (acetato de caspofungina) não deve ser usado durante a gravidez, a menos que estritamente necessário.

Amamentação: não se sabe se essa medicação é excretada no leite humano, portanto mulheres que estejam recebendo Berk (acetato de caspofungina) não devem amamentar.

Crianças: a segurança e a eficácia de Berk (acetato de caspofungina) em pacientes pediátricos de 3 meses a 17 anos de idade são embasadas por evidências de estudos adequados e bem controlados em adultos, dados farmacocinéticos de pacientes pediátricos e dados adicionais de estudos prospectivos que incluíram pacientes pediátricos de 3 meses a 17 anos de idade para as seguintes indicações (vide item 1. INDICAÇÕES):

- tratamento empírico para infecções fúngicas presumidas em pacientes com neutropenia febril;
- tratamento de candidíase invasiva, incluindo candidemia, em pacientes neutropênicos e não neutropênicos;
- tratamento de candidíase esofágica;
- tratamento de aspergilose invasiva em pacientes refratários ou intolerantes a outras terapias.

A eficácia e a segurança de Berk (acetato de caspofungina) não foram adequadamente estudadas nos estudos clínicos prospectivos que incluíram neonatos e bebês com menos de 3 meses de idade.

O Berk (acetato de caspofungina) não foi estudado em pacientes pediátricos com endocardite, osteomielite e meningite causadas por *Candida*. O Berk (acetato de caspofungina) também não foi estudado como terapia inicial para aspergilose invasiva em pacientes pediátricos.

Idosos: a concentração plasmática de caspofungina em homens e mulheres idosos saudáveis (65 anos de idade ou mais) aumentou discretamente (aproximadamente 28% - ASC) em comparação à observada em homens jovens saudáveis. De forma semelhante, foi observado efeito discreto da idade em pacientes mais velhos tratados empiricamente ou que apresentavam candidíase invasiva em relação aos mais jovens. Não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos (65 anos de idade ou mais).

Dirigir e operar máquinas: não existem informações sugestivas de que Berk (acetato de caspofungina) afete a capacidade de conduzir veículos ou operar máquinas.

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos in vitro mostram que o Berk (acetato de caspofungina) não é um inibidor de nenhuma enzima do sistema do citocromo P450 (CYP). Em estudos clínicos, a caspofungina não induziu o metabolismo pela via do CYP3A4 de outras medicações. A caspofungina não é um substrato para a glicoproteína-P e é um substrato fraco para as enzimas do citocromo P450.

Em dois estudos clínicos com adultos, a ciclosporina (uma dose de 4 mg/kg ou duas doses de 3 mg/kg) aumentou a ASC da caspofungina em aproximadamente 35%. Esses aumentos da ASC são provavelmente devidos à captação reduzida de caspofungina pelo fígado. O Berk (acetato de caspofungina) não aumentou os níveis plasmáticos de ciclosporina.

Berk(acetato de caspofungina)_po liof sol inj_VPS_V03

Ocorreram aumentos transitórios de ALT e AST quando Berk (acetato de caspofungina) e ciclosporina foram administrados concomitantemente. Em um estudo retrospectivo que envolveu 40 pacientes tratados durante o período de comercialização com Berk (acetato de caspofungina) e/ou ciclosporina por 1 a 290 dias (mediana de 17,5 dias), não foram observados eventos adversos hepáticos graves (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Estudos clínicos com voluntários adultos saudáveis mostram que a farmacocinética de Berk (acetato de caspofungina) não é alterada pelo itraconazol, anfotericina B, micofenolato, nelfinavir ou tacrolimo. O Berk (acetato de caspofungina) não exerce efeito na farmacocinética de itraconazol, anfotericina B, rifampicina ou do metabólito ativo do micofenolato.

O Berk (acetato de caspofungina) reduziu em 26% a concentração sanguínea de 12 horas (C12h) de tacrolimo (FK-506) em voluntários adultos saudáveis. Para os pacientes que estejam recebendo as duas terapias, recomenda-se a monitoração padrão das concentrações sanguíneas do tacrolimo e seu ajuste posológico adequado.

Os resultados de dois estudos clínicos de interação medicamentosa em voluntários adultos saudáveis indicaram que a rifampicina tanto induz como inibe a disposição da caspofungina com indução líquida no estado de equilíbrio. Em um dos estudos, o tratamento tanto com rifampicina como com caspofungina foi iniciado simultaneamente e ambos os fármacos foram administrados concomitantemente durante 14 dias; no segundo estudo, a rifampicina foi administrada isoladamente durante 14 dias para permitir ao efeito de indução alcançar o estado de equilíbrio até que, por fim, a rifampicina e a caspofungina foram coadministradas durante mais 14 dias. Quando o efeito de indução da rifampicina estava no estado de equilíbrio, houve pequena alteração na ASC da caspofungina ou na concentração no final da infusão, mas as concentrações de caspofungina no vale foram reduzidas em aproximadamente 30%. Demonstrou-se o efeito inibitório da rifampicina quando o tratamento com a rifampicina e o Berk (acetato de caspofungina) foram iniciados simultaneamente; a elevação transiente nas concentrações plasmáticas de caspofungina ocorreu no primeiro dia (aumento de aproximadamente 60% na ASC). Esse efeito inibitório não foi observado quando a caspofungina foi adicionada à terapia preexistente com rifampicina e não ocorreu elevação das concentrações de caspofungina. Além disso, os resultados da triagem da população farmacocinética em adultos sugerem que a administração concomitante de outros indutores da depuração de medicamentos (efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona ou carbamazepina) com Berk (acetato de caspofungina) pode também resultar em reduções clinicamente significativas das concentrações de caspofungina.

Os dados disponíveis sugerem que o mecanismo indutível de depuração de medicamentos envolvido na disposição da caspofungina é provavelmente um processo de transporte de captação e não de metabolismo; portanto, quando Berk (acetato de caspofungina) é administrado para pacientes adultos concomitantemente com indutores da depuração de medicamentos, como efavirenz, nevirapina, rifampicina, dexametasona, fenitoína ou carbamazepina, deve-se considerar a administração da dose diária de 70 mg de Berk (acetato de caspofungina) (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Em pacientes pediátricos, os resultados das análises de regressão dos dados farmacocinéticos sugerem que a coadministração de dexametasona e Berk (acetato de caspofungina) pode resultar em reduções clinicamente significativas nas concentrações de vale da caspofungina. Esse achado pode indicar que pacientes pediátricos terão reduções similares com indutores conforme observado em adultos. Quando Berk (acetato de caspofungina) é coadministrado em pacientes pediátricos com indutores de depuração do fármaco, como rifampicina, efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona, ou carbamazepina, deve-se considerar uma dose de Berk (acetato de caspofungina) de 70 mg/m² diariamente (sem exceder uma dose diária real de 70 mg).

Estudos in vitro e in vivo com Berk (acetato de caspofungina) em combinação com anfotericina B não demonstram antagonismo da atividade antifúngica contra *A. fumigatus* ou *C. albicans*. Os resultados dos estudos in vitro sugerem alguma evidência de atividade aditiva/indiferente ou sinérgica contra *A. fumigatus* e atividade aditiva/indiferente contra *C. albicans*. A significância clínica desses resultados é desconhecida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2 °C e 8°C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

O produto após reconstituição pode ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30 °C) por até 24 horas, quando reconstituído com água estéril para injeção e por até 1 hora, quando reconstituído com solução salina estéril (NaCl 0,9%).

O produto após diluição pode ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C) por até 24 horas e por até 48 horas sob refrigeração (entre 2 °C e 8°C).

Berk(acetato de caspofungina)_po liof sol inj_VPS_V03

Berk (acetato de caspofungina) antes da reconstituição é um sólido branco a levemente amarelado e após reconstituição é uma solução límpida, incolor isenta de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Recomendações gerais para pacientes adultos

Os dados de segurança com durações de tratamento acima de 4 semanas são limitados em pacientes adultos e pediátricos; no entanto, dados disponíveis sugerem que Berk (acetato de caspofungina) continua sendo bem tolerado em tratamentos mais longos (até 162 dias em pacientes adultos e até 87 dias em pacientes pediátricos).

Berk (Berk (acetato de caspofungina)) deve ser administrado em adultos (≥ 18 anos de idade) por infusão intravenosa lenta, durante aproximadamente 1 hora.

Tratamento empírico: uma dose única de ataque de 70 mg deve ser administrada no 1º dia, seguida por 50 mg diariamente. A duração do tratamento deve ser baseada na resposta clínica do paciente. O tratamento empírico deve ser mantido até a resolução da neutropenia. Pacientes com achados de infecção fúngica devem ser tratados por no mínimo 14 dias e o tratamento deve continuar por pelo menos 7 dias após a resolução da neutropenia e dos sintomas clínicos. Se a dose de 50 mg é bem tolerada, mas não fornece uma resposta clínica adequada, a dose diária pode ser aumentada para 70 mg. Embora o aumento da dose para 70 mg por dia não tenha demonstrado aumento de eficácia, dados limitados de segurança sugerem que a dose de 70 mg por dia é bem tolerada.

Candidíase invasiva: uma dose única de ataque de 70 mg deve ser administrada no 1º dia, seguida por 50 mg diariamente. A duração do tratamento deve ser controlada de acordo com as respostas clínica e microbiológica do paciente. Em geral, a terapia antifúngica deve continuar por pelo menos 14 dias depois da última cultura positiva. Os pacientes que continuam persistentemente neutropênicos podem manter a terapia prolongada dependendo da resolução da neutropenia.

Candidíase esofágica e orofaríngea: deve-se administrar 50 mg diariamente.

Aspergilose invasiva: uma dose única de ataque de 70 mg deve ser administrada no 1º dia, seguida por 50 mg diariamente. A duração do tratamento deve ser baseada na gravidade da doença subjacente, na recuperação da imunossupressão e na resposta clínica do paciente. A eficácia de um esquema de dose de 70 mg em pacientes que não estejam respondendo clinicamente a doses diárias de 50 mg não é conhecida. Os dados de segurança que sugerem que mesmo que haja aumento da dose diária para 70 mg ela ainda pode ser considerada bem tolerada. A eficácia de doses acima de 70 mg não foi adequadamente estudada em pacientes com aspergilose invasiva.

Não há necessidade de ajuste posológico para pacientes idosos (a partir de 65 anos de idade) ou com base no sexo, na raça ou no comprometimento renal.

Ao administrar Berk (acetato de caspofungina) a pacientes adultos concomitantemente com indutores do metabolismo – efavirenz, nevirapina, rifampicina, dexametasona, fenitoína ou carbamazepina –, deve-se considerar o uso de 70 mg de Berk (acetato de caspofungina) diariamente.

Pacientes com insuficiência hepática: pacientes adultos com insuficiência hepática leve (escore de Child-Pugh de 5 a 6) não requerem ajuste posológico. Para pacientes adultos com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9), recomenda-se a dose diária de 35 mg de Berk (acetato de caspofungina) com base nos dados farmacocinéticos. Entretanto, quando recomendada, a dose de ataque de 70 mg deverá ser administrada no 1º dia. Não há experiência clínica em pacientes adultos com insuficiência hepática grave (escore de Child-Pugh acima de 9) e em pacientes pediátricos com qualquer grau de insuficiência hepática.

Pacientes pediátricos (3 meses a 17 anos de idade): Berk (acetato de caspofungina) deve ser administrado em pacientes pediátricos por infusão IV lenta, durante aproximadamente 1 hora. A administração para pacientes pediátricos deve ser baseada na área de superfície corporal do paciente (veja o item em INSTRUÇÕES PARA USO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS, Fórmula de Mosteller²). Para todas as indicações, uma dose de ataque única de 70 mg/m² (sem exceder uma dose real de 70 mg) deve ser administrada no 1º dia, seguida por 50 mg/m² diariamente subsequentemente (sem exceder uma dose real de 70 mg diariamente). A duração de tratamento deve ser individualizada de acordo com a indicação, conforme descrito para adultos (veja o item em RECOMENDAÇÕES GERAIS EM PACIENTES ADULTOS).

Se a dose diária de 50 mg/m² for bem tolerada, porém não proporcionar resposta clínica adequada, a dose diária pode ser aumentada para 70 mg/m² diariamente (sem exceder uma dose diária real de 70 mg). Embora não tenha sido demonstrado

Berk(acetato de caspofungina)_po liof sol inj_VPS_V03

aumento da eficácia com 70 mg/m² diariamente, dados de segurança limitados sugerem que um aumento da dose para 70 mg/m² diariamente é bem tolerado.

Quando o Berk (acetato de caspofungina) é coadministrado em pacientes pediátricos com indutores de depuração do fármaco, como rifampicina, efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona, ou carbamazepina, deve-se considerar uma dose de Berk (acetato de caspofungina) de 70 mg/m² diariamente (sem exceder uma dose diária real de 70 mg).

Reconstituição de Berk (acetato de caspofungina)

NÃO USAR DILUENTES QUE CONTENHAM GLICOSE (α -D-GLICOSE), uma vez que acetato de caspofungina não se mantém estável em diluentes dessa natureza. NÃO MISTURAR NEM ADMINISTRAR A INFUSÃO DE BERK (ACETATO DE CASPOFUNGINA) COM OUTRAS MEDICAÇÕES, uma vez que não há dados disponíveis sobre a compatibilidade de Berk (acetato de caspofungina) com outras substâncias, medicações ou aditivos intravenosos. Inspeccionar visualmente a solução de infusão quanto à presença de micropartículas ou alteração de cor.

2 Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. N Engl J Med 1987 Oct 22;317(17): 1098 (letter).

INSTRUÇÕES PARA USO EM ADULTOS

Etapa 1 - Reconstituição com frasco convencional

Para reconstituir a medicação em pó, deixar o frasco-ampola convencional refrigerado de Berk (acetato de caspofungina) atingir a temperatura ambiente e acrescentar, sob condições de assepsia, 10,5 mL de cloreto de sódio 0,9% ou água estéril para injeção, ou água bacteriostática para injeção com álcool benzílico a 0,9%. A concentração dos frascos reconstituídos será de 7,2 mg/mL (frasco de 70 mg) ou de 5,2 mg/mL (frasco de 50 mg).

O pó compactado, de coloração branca a levemente amarelada, irá se dissolver completamente. Misturar delicadamente até que seja obtida uma solução transparente. As soluções reconstituídas devem ser inspecionadas visualmente quanto à presença de micropartículas ou alteração de cor. Essa solução reconstituída pode ser armazenada por até 24 horas em temperatura entre 15°C e 30°C.

Etapa 2 - Adição de Berk (acetato de caspofungina) reconstituído à solução de infusão

Os diluentes para as soluções de infusão finais são: solução salina estéril para injeção ou solução de Ringer com lactato. A solução-padrão é preparada acrescentando-se, sob condições de assepsia, o volume apropriado da medicação reconstituída (como mostrado na tabela abaixo) a uma bolsa ou frasco de 250 mL para administração intravenosa. Podem ser usadas infusões de volume reduzido em 100 mL, quando clinicamente necessário, para a dose diária de 50 mg ou 35 mg. Não usar a solução se estiver turva ou com precipitados. Essa solução de infusão deve ser usada em 24 horas (se armazenada em temperatura entre 15°C e 30°C) ou em 48 horas (se armazenada sob refrigeração em temperatura entre 2°C e 8°C). Berk (acetato de caspofungina) deve ser administrado por infusão intravenosa lenta, durante aproximadamente 1 hora.

PREPARAÇÃO DAS SOLUÇÕES DE INFUSÃO PARA ADULTOS

DOSE*	Volume de Berk (acetato de caspofungina) reconstituído para transferência para bolsa ou frasco para uso intravenoso	Preparação típica [Berk (acetato de caspofungina) reconstituído adicionado a 250 mL] concentração final	Infusão de volume reduzido [Berk (acetato de caspofungina) reconstituído adicionado a 100 mL] concentração final
70 mg	10 mL	0,28 mg/mL	não recomendado
70 mg (a partir de dois frascos-ampola de 50 mg) **	14 mL	0,28 mg/mL	não recomendado
50 mg	10 mL	0,20 mg/mL	0,47 mg/mL

35 mg para insuficiência hepática moderada (a partir de um frasco-ampola de 70 mg)	5 mL	0,14 mg/mL	0,34 mg/mL
35 mg para insuficiência hepática moderada (de um frasco-ampola de 50 mg)	7 mL	0,14 mg/mL	0,34 mg/mL

* Devem ser usados 10,5 mL para a reconstituição de todos os frascos-ampola.

** Se não houver frascos-ampola de 70 mg disponíveis, a dose de 70 mg pode ser preparada a partir de dois frascos-ampola de 50 mg.

INSTRUÇÕES PARA USO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

Cálculo da Área de Superfície Corporal (ASC) para administração pediátrica

Antes do preparo da infusão, calcule a área de superfície corporal (ASC) do paciente, utilizando a fórmula a seguir (fórmula de Mosteller):

$$ASC (m^2) = \sqrt{\frac{\text{altura (cm)} \times \text{peso (kg)}}{3.600}}$$

Preparação da infusão de 70 mg/m² para pacientes pediátricos > 3 meses de idade (com um frasco-ampola de 70 mg)

1. Determine a dose de ataque real a ser utilizada em pacientes pediátricos, utilizando a ASC do paciente (conforme fórmula demonstrada acima) e a seguinte equação:

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

A dose de ataque máxima no 1º dia não deve exceder 70 mg, independentemente da dose calculada para o paciente.

2. Equilibre o frasco-ampola refrigerado de Berk (acetato de caspofungina) com a temperatura ambiente.

3. De forma asséptica, adicione 10,5 mL de solução fisiológica para injeção 0,9%, água estéril para injeção ou água bacteriostática com álcool benzilico 0,9% para injeção. Essa solução reconstituída pode ser armazenada por até 24 horas em temperatura abaixo de 25°C. b Isto proporcionará uma concentração final de caspofungina no frasco-ampola de 7,2 mg/mL.

4. Retire do frasco-ampola um volume de fármaco igual à dose de ataque calculada (etapa 1). Transferir de forma asséptica esse volume (mL)c de Berk (acetato de caspofungina) reconstituído para uma bolsa IV (ou frasco) com 250 mL de solução de cloreto de sódio injetável 0,9%, 0,45%, ou 0,225%, ou solução de Ringer com lactato injetável. Alternativamente, o volume (mL)c de Berk (acetato de caspofungina) reconstituído poderá ser adicionado a um volume reduzido de solução de cloreto de sódio injetável 0,9%, 0,45%, ou 0,225%, ou de Ringer lactato injetável, sem exceder uma concentração final de 0,5 mg/mL. Essa solução para infusão deve ser utilizada em 24 horas se armazenada em temperatura entre 15 °C e 30 °C ou em 48 horas se armazenada sob refrigeração entre 2°C e 8°C.

5. Se a dose de ataque calculada for < 50 mg, então a dose pode ser preparada a partir do frasco-ampola de 50 mg [siga as etapas 2-4 do item “**Preparação da infusão de 50 mg/m² para pacientes pediátricos > 3 meses de idade (com um frasco-ampola de 50 mg)**”]. A concentração final de caspofungina no frasco-ampola de 50 mg após a reconstituição é de 5,2 mg/mL.

Preparação da infusão de 50 mg/m² para pacientes pediátricos >3 meses de idade (com um frasco-ampola de 50 mg)

1. Determine a dose de manutenção diária a ser utilizada em pacientes pediátricos, utilizando a ASC do paciente (conforme fórmula demonstrada acima) e a seguinte equação:

$$ASC (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{dose diária de manutenção}$$

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

Berk(acetato de caspofungina)_po liof sol inj_VPS_V03

2. Equilibre o frasco-ampola refrigerado de Berk (acetato de caspofungina) com a temperatura ambiente.
3. Adicione de forma asséptica 10,5 mL de solução fisiológica 0,9% para injeção, água estéril para injeção ou água bacteriostática com álcool benzílico 0,9% para injeção. Essa solução reconstituída pode ser armazenada por até 24 horas em temperatura abaixo de 25°C. b Isto proporcionará uma concentração final de caspofungina no frasco-ampola de 5,2 mg/mL.
4. Retire do frasco-ampola um volume de fármaco igual à dose de ataque calculada (etapa 1). Transfira de forma asséptica esse volume (mL)c de Berk (acetato de caspofungina) reconstituído para uma bolsa IV (ou frasco) com 250 mL de solução de cloreto de sódio injetável 0,9%, 0,45%, ou 0,225%, ou de Ringer com lactato injetável. Alternativamente, o volume (mL)c de Berk (acetato de caspofungina) reconstituído poderá ser adicionado a um volume reduzido de solução de cloreto de sódio injetável 0,9%, 0,45%, ou 0,225%, ou de Ringer com lactato injetável, sem exceder uma concentração final de 0,5 mg/mL. Essa solução de infusão deve ser utilizada em 24 horas se armazenada em temperatura entre 15 °C e 30 °C ou em 48 horas se armazenada sob refrigeração entre 2°C e 8°C.
5. Se a dose diária de manutenção for > 50 mg, a dose pode ser preparada a partir do frasco-ampola de 70 mg [siga as etapas 2-4 do item **Preparação da infusão de 70 mg/m2 para pacientes pediátricos > 3 meses de idade (com frasco-ampola de 70 mg)**]. A concentração final de caspofungina no frasco-ampola de 70 mg após a reconstituição é de 7,2 mg/mL.

Notas de Preparação:

- a A mistura branca a levemente amarelada se dissolverá completamente. Misture suavemente até obter uma solução transparente.
- b Inspeção visualmente a solução reconstituída quanto à presença de material particulado ou descoloração (manchas) durante a reconstituição e antes da infusão. Não utilize se a solução estiver turva ou com precipitados.
- c Berk (acetato de caspofungina) é formulado para proporcionar a dose integral declarada no rótulo do frasco-ampola (70 mg ou 50 mg) quando 10 mL forem retirados do frasco-ampola.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações de hipersensibilidade foram reportadas (veja item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Foram relatados possíveis sintomas mediados por histamina, inclusive relatos de erupção cutânea, inchaço facial, angioedema, prurido, sensação de calor ou broncospasmo. Foi relatada anafilaxia durante a administração de acetato de caspofungina.

Pacientes adultos

Nos estudos clínicos, 1.865 indivíduos adultos receberam doses únicas ou múltiplas de acetato de caspofungina:

564 pacientes com neutropenia febril (estudo de tratamento empírico), 382 pacientes com candidíase invasiva, 297 pacientes com candidíase esofágica e/ou orofaríngea, 228 pacientes com aspergilose invasiva – admitidos em estudos de Fase II e Fase III – e 394 pacientes admitidos em estudos de Fase I. No estudo de tratamento empírico, os pacientes haviam recebido quimioterapia para câncer ou haviam sido submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas. Em estudos que incluíram pacientes com infecção por Candida documentada, a maioria dos pacientes apresentou afecções clínicas graves (por exemplo, malignidade hematológica ou outra malignidade, cirurgia de grande porte recente, HIV), que exigiam o uso de múltiplas medicações concomitantes.

Em geral, os pacientes admitidos no estudo não comparativo sobre infecções por Aspergillus apresentavam condições clínicas graves predisponentes (por exemplo, transplante de medula óssea ou de células-tronco periféricas, neoplasia hematológica, tumores sólidos ou transplante de órgãos) que exigiam o uso de múltiplas medicações concomitantes.

As anormalidades clínicas e laboratoriais relacionadas ao medicamento relatadas entre todos os adultos tratados com acetato de caspofungina (total de 1.780) foram tipicamente leves e raramente resultaram em descontinuação.

Comuns (> 1/100)	Gerais	Febre, cefaleia, calafrios
	GI	Náuseas, diarreia, vômitos
	Fígado	Níveis elevados de enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatase alcalina, bilirrubina direta e total)
	Sangue	Anemia (redução de hemoglobina e hematócrito)

Cardíacos	Taquicardia
Vasculares Periféricos	Flebite/tromboflebite, prurido no local da infusão
Osso	Artralgia
Respiratórios	Dispneia
Pele	Erupção cutânea, prurido, sudorese, eritema

Pacientes pediátricos

Nos estudos clínicos, 171 pacientes pediátricos receberam doses únicas ou múltiplas de acetato de caspofungina: 104 pacientes com neutropenia febril, 56 pacientes com candidíase invasiva, 1 paciente com candidíase esofágica e 10 pacientes com aspergilose invasiva. O perfil de segurança clínica global de acetato de caspofungina em pacientes pediátricos é comparável ao de pacientes adultos.

As anormalidades clínicas e laboratoriais relacionadas ao medicamento relatadas entre todos os pacientes pediátricos tratados com acetato de caspofungina (total de 171) foram tipicamente leves e raramente resultaram em descontinuação.

Comuns	Gerais	Febre, cefaleia, calafrios
(> 1/100)	Fígado	Níveis elevados de enzimas hepáticas (AST, ALT)
	Cardíacos	Taquicardia
	Vasculares Periféricos	Dor no local da infusão, rubor, hipotensão
	Pele	Erupção cutânea, prurido

Experiências pós-comercialização

Foram relatados os seguintes eventos adversos:

- hepatobiliares: raros casos de disfunção hepática;
- distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson;
- cardiovasculares: inchaço e edema periférico;
- anormalidades laboratoriais: hipercalemia; aumento de gama glutamil transferase.

Achados de exames laboratoriais

Pacientes adultos

Outras anormalidades laboratoriais relacionadas ao medicamento relatadas em pacientes adultos foram níveis baixos de albumina e potássio e redução de leucócitos.

Pacientes pediátricos

Outras anormalidades laboratoriais relacionadas ao medicamento relatadas em pacientes pediátricos foram níveis reduzidos de potássio, hipomagnesemia, aumento dos níveis de glicose, redução ou aumento dos níveis de fósforo e aumento de eosinófilos.

Experiência de estudos clínicos em pacientes adultos

Tratamento empírico

Em um estudo duplo-cego e randômico sobre o tratamento empírico, os pacientes receberam 50 mg/dia de acetato de caspofungina (após uma dose de ataque de 70 mg) ou 3,0 mg/kg/dia de anfotericina B lipossomal injetável. Ocorreram experiências adversas clínicas relacionadas à medicação em 2% ou mais dos pacientes em cada grupo de tratamento, conforme demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5: Experiências adversas clínicas relacionadas à medicação? entre pacientes com febre persistente e neutropenia

Incidência $\geq$ 2% por sistema orgânico em pelo menos um grupo de tratamento

	acetato de caspofungina**	anfotericina B lipossomal injetável***
--	---------------------------	--

Berk(acetato de caspofungina)_po liof sol inj_VPS_V03

	n=564 %	n=547 %
Organismo em geral		
Dor abdominal	1,4	2,4
Calafrios	13,8	24,7
Febre	17,0	19,4
Rubor	1,8	4,2
Perspiração/diaforese	2,8	2,2
Sistema cardiovascular		
Hipertensão	1,1	2,0
Taquicardia	1,4	2,4
Sistema digestivo		
Diarreia	2,7	2,4
Náusea	3,5	11,3
Vômitos	3,5	8,6
Metabólico e nutricional		
Hipocalemia	3,7	4,2
Sistema musculoesquelético		
Dor lombar	0,7	2,7
Sistema nervoso e psiquiátrico		
Cefaleia	4,3	5,7
Sistema respiratório		
Dispneia	2,0	4,2
Taquipneia	0,4	2,0
Pele e anexos		
Erupção cutânea	6,2	5,3

*Determinadas pelo pesquisador como possível, provável ou definitivamente relacionadas à medicação.

** Os pacientes receberam 70 mg de acetato de caspofungina no 1º dia e, a seguir, 50 mg durante o restante do tratamento (a dose foi aumentada para 70 mg para 73 pacientes).

*** 3,0 mg/kg/dia (a dose diária foi aumentada para 5,0 mg/kg para 74 pacientes).

A proporção de pacientes que apresentaram evento adverso relacionado à infusão foi significativamente menor no grupo de acetato de caspofungina (35,1%) do que no grupo que recebeu anfotericina B lipossomal injetável (51,6%).

Candidíase invasiva

Em um estudo inicial randômico e duplo-cego sobre candidíase invasiva, os pacientes receberam 50 mg/dia de acetato de caspofungina (após uma dose de ataque de 70 mg) ou 0,6 a 1,0 mg/kg/dia de anfotericina B. Ocorreram experiências adversas clínicas relacionadas à medicação em 2% ou mais dos pacientes em cada grupo de tratamento, conforme demonstrado na Tabela 6.

Tabela 6: Experiências adversas clínicas relacionadas à medicação* entre pacientes com candidíase invasiva

Incidência $\geq 2\%$ por sistema orgânico em pelo menos um grupo de tratamento

	acetato de caspofungina 50 mg** n= 114 %	anfotericina B n= 125 %
Organismo em geral		
Calafrios	5,3	26,4
Febre	7,0	23,2
Sistema cardiovascular		
Hipertensão	1,8	6,4
Hipotensão	0,9	2,4
Taquicardia	1,8	10,4
Sistema vascular periférico		
Flebite/tromboflebite	3,5	4,8
Sistema digestivo		
Diarreia	2,6	0,8
Icterícia	0,9	3,2
Náusea	1,8	5,6
Vômitos	3,5	8,0
Metabólico/nutricional/ imunológico		
Hipocalemia	0,9	5,6
Sistema nervoso e psiquiátrico		
Tremor	1,8	2,4
Sistema respiratório		
Taquipneia	0,0	10,4
Pele e anexos		
Eritema	0,0	2,4
Erupção cutânea	0,9	3,2
Sudorese	0,9	3,2
Sistema urogenital		
Insuficiência renal	0,9	5,6
Insuficiência renal aguda	0,0	5,6

* Determinadas pelo pesquisador como possível, provável ou definitivamente relacionadas à medicação.

** Os pacientes receberam 70 mg de acetato de caspofungina no 1º dia, e a seguir, 50 mg durante o restante do tratamento.

A incidência de experiências adversas clínicas relacionadas à medicação foi significativamente menor entre os pacientes tratados com acetato de caspofungina (28,9%) do que entre os pacientes tratados com a anfotericina B (58,4%). Do mesmo modo, a proporção de pacientes que apresentaram evento adverso relacionado à infusão foi significativamente menor no grupo de acetato de caspofungina (20,2%) do que no grupo da anfotericina B (48,8%).

Em um segundo estudo duplo-cego e randomizado de candidíase invasiva, os pacientes receberam acetato de caspofungina 50 mg/dia (após uma dose de ataque de 70 mg) ou acetato de caspofungina 150 mg/dia. O objetivo primário deste estudo

foi determinar a proporção de pacientes capazes de desenvolver uma experiência adversa significativa relacionada ao fármaco (definida como uma experiência adversa grave relacionada ao fármaco ou uma experiência adversa relacionada ao fármaco levando à descontinuação da caspofungina). A proporção de pacientes com uma experiência adversa significativa relacionada ao fármaco foi comparável entre os 2 grupos de tratamento: 1,9% (2/104) versus 3,0% (3/100) nos grupos que recebiam acetato de caspofungina 50 mg/dia e 150 mg/dia, respectivamente (diferença de 1,1% [IC 95% -4,1; 6,8]). A proporção de pacientes que apresentaram qualquer experiência adversa relacionada ao fármaco também foi semelhante nos dois grupos de tratamento. Experiências adversas clínicas relacionadas ao medicamento, ocorridas em $\geq 2\%$ dos pacientes em ambos os grupos de tratamento, são apresentadas na Tabela 7.

Tabela 7: Experiências adversas clínicas relacionadas ao medicamento* em pacientes com candidíase invasiva

Incidência $\geq 2\%$ em pelo menos um grupo de tratamento pela classe de sistemas de órgãos ou termo preferido

Experiência adversa	acetato de caspofungina 50 mg* n = 104 (%)	acetato de caspofungina 150 mg* n = 100 (%)
Todos os sistemas, alguma experiência adversa	13,5	14,0
Perturbações gerais e alterações no local de administração	6,7	7,0
Eritema no local de injeção	0,0	2,0
Flebite no local de injeção	3,8	2,0
Inchaco no local de injeção	1,0	2,0
Alterações no metabolismo e nutrição	1,9	2,0
Hipocalemia	1,0	2,0
Alterações no Sistema Nervoso	0,0	2,0
Dor de cabeça	0,0	2,0

*Determinadas pelo investigador como sendo possível, provável ou definitivamente relacionadas ao fármaco.

Dentro de qualquer classe de sistemas de órgãos, os indivíduos podem apresentar mais de uma experiência adversa.

*Os pacientes receberam acetato de caspofungina 70 mg no dia 1, em seguida, 50 mg por dia durante o restante de seu tratamento.

Candidíase esofágica e/ou orofaríngea

As experiências adversas clínicas relacionadas à medicação que ocorreram em 2% ou mais dos pacientes com candidíase esofágica e/ou orofaríngea são apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8: Experiências adversas clínicas relacionadas à medicação* entre os pacientes com candidíase orofaríngea e/ou esofágica (estudos comparativos)

Incidência $\geq 2\%$ por sistema orgânico para no mínimo uma dose da medicação (por comparação)

	acetato de caspofungina 50 mg (n= 83) %	fluconazol 200 mg (n= 94) %	acetato de caspofungina 50 mg (n= 80) %	acetato de caspofungina 70 mg (n= 65) %	anfotericina B 0,5 mg/kg (n= 89) %
Organismo em geral					
Astenia/fadiga	0,0	0,0	0,0	0,0	6,7
Calafrios	0,0	0,0	2,5	1,5	75,3
Edema/inchaço	0,0	0,0	0,0	0,0	5,6
Edema facial	0,0	0,0	0,0	3,1	0,0
Febre	3,6	1,1	21,3	26,2	69,7

Doença semelhante à gripe	0,0	0,0	0,0	3,1	0,0
Mal-estar	0,0	0,0	0,0	0,0	5,6
Dor	0,0	0,0	1,3	4,6	5,6
Dor abdominal	3,6	2,1	2,5	0,0	9,0
Sensação de calor	0,0	0,0	0,0	1,5	4,5
Sistema cardiovascular					
Taquicardia	0,0	0,0	1,3	0,0	4,5
Vasculite	0,0	0,0	0,0	0,0	3,4
Vascular periférico					
Complicação na veia de infusão	12,0	8,5	2,5	1,5	0,0
Flebite/tromboflebite	15,7	8,5	11,3	13,8	22,5
Sistema digestivo					
Anorexia	0,0	0,0	1,3	0,0	3,4
Diarreia	3,6	2,1	1,3	3,1	11,2
Gastrite	0,0	2,1	0,0	0,0	0,0
Náusea	6,0	6,4	2,5	3,1	21,3
Vômitos	1,2	3,2	1,3	3,1	13,5
Sistema musculoesquelético					
Mialgia	1,2	0,0	0,0	3,1	2,2
Dor lombar	0,0	0,0	0,0	0,0	2,2
Dor musculoesquelética	0,0	0,0	1,3	0,0	4,5
Sistema linfático e hemático					
Anemia	0,0	0,0	3,8	0,0	9,0
Metabólico/nutricional/imunológico					
Anafilaxia	0,0	0,0	0,0	0,0	2,2
Sistema nervoso e psiquiátrico					
Tontura	0,0	2,1	0,0	1,5	1,1
Cefaleia	6,0	1,1	11,3	7,7	19,1
Insônia	1,2	0,0	0,0	0,0	2,2
Parestesia	0,0	0,0	1,3	3,1	1,1
Tremor	0,0	0,0	0,0	0,0	7,9
Sistema respiratório					
Taquipneia	0,0	0,0	1,3	0,0	4,5

Pele e anexos					
Eritema	1,2	0,0	1,3	1,5	7,9
Endurecimento	0,0	0,0	0,0	3,1	6,7
Prurido	1,2	0,0	2,5	1,5	0,0
Erupção cutânea	0,0	0,0	1,3	4,6	3,4
Sudorese	0,0	0,0	1,3	0,0	3,4

* Classificadas pelo pesquisador como possível, provável ou definitivamente relacionadas à medicação. Os pacientes que receberam 35 mg/dia de acetato de caspofungina nesses estudos não estão incluídos nesta tabela.

Aspergilose invasiva

No estudo aberto e não comparativo sobre aspergilose, no qual 69 pacientes receberam acetato de caspofungina (70 mg de dose de ataque no 1º dia, seguidos de 50 mg diariamente), foram observadas as seguintes experiências adversas clínicas relacionadas à medicação (incidência $\geq 2\%$): febre (2,9%), complicações na veia de infusão (2,9%), náusea (2,9%), vômitos (2,9%) e rubor (2,9%).

Edema pulmonar, síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) e infiltrados radiográficos também foram relatados nessa população de pacientes, embora raramente.

Experiência de estudos clínicos em pacientes pediátricos

A segurança global da caspofungina foi determinada em 171 pacientes pediátricos que receberam doses únicas ou múltiplas de acetato de caspofungina: 104 pacientes com neutropenia febril, 56 pacientes com candidíase invasiva, 1 paciente com candidíase esofágica e 10 pacientes com aspergilose invasiva. O perfil de segurança clínica global de acetato de caspofungina em pacientes pediátricos é comparável ao de pacientes adultos. A Tabela 9 mostra a incidência de eventos adversos clínicos relacionados ao medicamento relatados em $\geq 2,0\%$ dos pacientes pediátricos de estudos clínicos. Os eventos adversos clínicos mais comuns relacionados ao medicamento em pacientes pediátricos tratados com acetato de caspofungina foram febre (11,7%), erupção cutânea (4,7%) e cefaleia (2,9%).

Tabela 9: Eventos adversos clínicos relacionados ao medicamento entre pacientes pediátricos*

Incidência $\geq 2\%$, por sistema corporal para pelo menos uma dose tratamento

	acetato de caspofungina Qualquer dose** n=171 %	acetato de caspofungina 50 mg/m2*** n=56 %	anfotericina B 3 mg/kg*** n=26 %
Distúrbios cardíacos			
Taquicardia	1,2	1,8	11,5
Distúrbios gastrintestinais			
Náuseas	0,0	0,0	3,8
Vômitos	0,6	1,8	7,7
Distúrbios gerais e condições no local da administração			
Reação adversa ao medicamento	0,0	0,0	3,8
Dor no local da infusão	1,2	3,6	0,0

Calafrios	1,8	1,8	7,7
Febre	11,7	28,6	23,1
Distúrbios hepatobiliares			
Hepatite tóxica	0,0	0,0	3,8
Hiperbilirrubinemia	0,0	0,0	3,8
Icterícia	0,0	0,0	3,8
Distúrbios metabólicos e nutricionais			
Hipocalcemia	0,6	0,0	3,8
Distúrbios do sistema nervoso			
Cefaleia	2,9	8,9	0,0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			
Dispneia	0,0	0,0	3,8
Laringospasmo	0,0	0,0	3,8
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			
Edema angioneurótico	0,0	0,0	3,8
Edema circumoral (em volta dos lábios)	0,0	0,0	3,8
Prurido	1,8	3,6	0,0
Erupção cutânea	4,7	8,9	0,0
Distúrbios vasculares			
Rubor	1,8	3,6	0,0
Hipotensão	1,8	3,6	3,8

* A relação com o medicamento foi determinada pelo pesquisador como possível, provável ou definitivamente relacionada ao medicamento.

** Derivado de todos os estudos clínicos pediátricos.

*** Derivado do estudo clínico Fase II sobre tratamento empírico e controlado com agente comparador.

Um paciente (0,6%) que recebeu acetato de caspofungina e três pacientes (11,5%) que receberam anfotericina B lipossomal desenvolveram um evento adverso clínico grave relacionado ao medicamento. Dois pacientes (1,2%) descontinuaram o uso de acetato de caspofungina e três pacientes (11,5%) descontinuaram o uso de anfotericina B lipossomal em razão de um evento adverso clínico relacionado ao medicamento. A proporção de pacientes que apresentaram um evento adverso relacionado à infusão foi de 21,6% no grupo tratado com acetato de caspofungina e 34,6% no grupo tratado com anfotericina B lipossomal.

Achados de exames laboratoriais

Experiência de estudos clínicos em pacientes adultos

Tratamento empírico

As anormalidades laboratoriais relacionadas à medicação que ocorreram em $\geq 2\%$ dos pacientes em cada grupo de tratamento são apresentadas na Tabela 10.

Tabela 10: Anormalidades laboratoriais relacionadas à medicação* entre os pacientes com febre persistente e neutropenia

Incidência $\geq 2\%$ para pelo menos um grupo de tratamento por categoria de teste laboratorial

	acetato de caspofungina **	anfotericina B lipossomal injetável ***
	n= 564	n= 547
	%	%
Bioquímica do sangue		
Aumento de alanina aminotransferase	8,7	8,9
Aumento de fosfatase alcalina	7,0	12,0
Aumento de aspartato aminotransferase	7,0	7,6
Aumento da bilirrubina sérica direta	2,6	5,2
Aumento da bilirrubina sérica total	3,0	5,2
Hipocalemia	7,3	11,8
Hipomagnesemia	2,3	2,6
Aumento da creatinina sérica	1,2	5,5

* Determinadas pelo pesquisador como possível, provável ou definitivamente relacionadas à medicação.

** Os pacientes receberam 70 mg de acetato de caspofungina no 1º dia, e a seguir, 50 mg durante o restante do tratamento (a dose foi aumentada para 70 mg para 73 pacientes).

*** 3,0 mg/kg/dia (a dose diária foi aumentada para 5,0 mg/kg para 74 pacientes).

A incidência das experiências adversas laboratoriais relacionadas à medicação foi significativamente mais baixa entre pacientes que receberam acetato de caspofungina (54,4%) do que entre aqueles que receberam anfotericina B lipossomal injetável (69,3%). Além disso, a incidência de descontinuação decorrente de experiências adversas laboratoriais relacionadas à medicação foi significativamente mais baixa entre pacientes que receberam acetato de caspofungina (5,0%) do que entre aqueles que receberam anfotericina B lipossomal injetável (8,0%).

Para avaliar o efeito de acetato de caspofungina e da anfotericina B lipossomal injetável na função renal, a nefrotoxicidade foi definida como o dobro de creatinina sérica em relação ao período basal ou um aumento ≥ 1 mg/dL na creatinina sérica caso a creatinina sérica basal estivesse acima do limite superior da normalidade. Em um subgrupo de pacientes que apresentou depuração de creatinina no período basal > 30 mL/min, a incidência de nefrotoxicidade foi significativamente mais baixa no grupo de acetato de caspofungina (2,6%) do que no grupo que recebeu anfotericina B lipossomal injetável (11,5%).

Candidíase invasiva

As anormalidades laboratoriais relacionadas à medicação que ocorreram em 2% ou mais dos pacientes em um estudo com candidíase invasiva inicial são apresentadas na Tabela 11.

Tabela 11: Anormalidades laboratoriais relacionadas à medicação* entre os pacientes com candidíase invasiva

Incidência $\geq 2\%$ para pelo menos um grupo de tratamento por categoria de teste laboratorial

	acetato de caspofungina 50 mg** n= 114 %	anfotericina B n= 125 %
Bioquímica do sangue		

Aumento de alanina aminotransferase	3,7	8,1
Aumento de aspartato aminotransferase	1,9	9,0
Aumento da ureia sanguínea	1,9	15,8
Aumento da bilirrubina sérica direta	3,8	8,4
Aumento da fosfatase alcalina sérica	8,3	15,6
Redução do bicarbonato sérico	0,0	3,6
Aumento da creatinina sérica	3,7	22,6
Aumento do fosfato sérico	0,0	2,7
Redução do potássio sérico	9,9	23,4
Aumento do potássio sérico	0,9	2,4
Aumento da bilirrubina sérica total	2,8	8,9
Hematologia		
Redução do hematócrito	0,9	7,3
Redução da hemoglobina	0,9	10,5
Urina tipo I		
Proteinúria	0,0	3,7

*Classificadas pelo pesquisador como possível, provável ou definitivamente relacionadas à medicação.

** Os pacientes receberam 70 mg de acetato de caspofungina no 1º dia, e a seguir, 50 mg diariamente durante o restante do tratamento.

A incidência das experiências laboratoriais adversas relacionadas à medicação foi significativamente mais baixa entre pacientes que receberam acetato de caspofungina (24,3%) do que entre os que receberam anfotericina B (54,0%).

A porcentagem de pacientes que relataram experiências adversas clínicas e laboratoriais relacionadas à medicação foi significativamente mais baixa entre os pacientes tratados com acetato de caspofungina (42,1%) do que entre os que receberam anfotericina B (75,2%). Além disso, foi observada diferença significativa entre os dois grupos de tratamento em relação à incidência de descontinuação por experiências adversas clínicas ou laboratoriais relacionadas à medicação: a incidência foi de 3/114 (2,6%) no grupo de acetato de caspofungina e de 29/125 (23,2%) no grupo da anfotericina B.

Para avaliar o efeito de acetato de caspofungina e da anfotericina B na função renal, a nefrotoxicidade foi definida como o dobro de creatinina sérica em relação ao período basal ou aumento ≥ 1 mg/dL na creatinina sérica caso a creatinina sérica basal estivesse acima do limite superior da normalidade. Em um subgrupo de pacientes que apresentavam depuração de creatinina no período basal > 30 mL/min, a incidência de nefrotoxicidade foi significativamente mais baixa no grupo de acetato de caspofungina do que no grupo da anfotericina B.

Em um segundo estudo duplo-cego e randomizado de candidíase invasiva, os pacientes receberam acetato de caspofungina 50 mg/dia (após uma dose de ataque de 70 mg) ou acetato de caspofungina 150 mg/dia. Experiências laboratoriais adversas relacionadas ao fármaco que ocorreram em $\geq 2\%$ dos pacientes em ambos os grupos de tratamento estão apresentadas na Tabela 12.

Tabela 12: Anormalidades laboratoriais relacionadas ao medicamento* entre pacientes com candidíase invasiva
Incidência $\geq 2\%$ em pelo menos um grupo de tratamento pela classe de sistemas de órgãos ou termo preferido

Experiência adversa (classe de sistemas de órgãos ou termo preferido – MedDRA v11.0)	acetato de caspofungina 50 mg* nn = 104 (%)	acetato de caspofungina 150 mg n = 100 (%)
Todos os sistemas, alguma experiência adversa	7,8	7,1

Aumento de alanina aminotransferase	2,0	2,0
Aumento de fosfatase alcalina	6,9	2,0
Aumento de aspartato aminotransferase	4,0	2,0

*Determinadas pelo investigador como sendo possível, provável ou definitivamente relacionadas ao fármaco. Dentro de qualquer classe de sistemas de órgãos, os indivíduos podem apresentar mais de uma experiência adversa.

*Os pacientes receberam acetato de caspofungina 70 mg no dia 1, em seguida, 50 mg por dia durante o restante de seu tratamento.

Candidíase esofágica e/ou orofaríngea

As anormalidades laboratoriais relacionadas à medicação que ocorreram em 2% ou mais dos pacientes com candidíase esofágica e/ou orofaríngea são apresentadas na Tabela 13.

Tabela 13: Anormalidades laboratoriais relacionadas à medicação* entre os pacientes com candidíase orofaríngea e/ou esofágica (estudos comparativos)

Incidência $\geq 2\%$ (para, no mínimo, 1 dose da medicação) por categoria de teste laboratorial

	acetato de caspofungina 50 mg (n= 163) %	acetato de caspofungina 70 mg (n= 65) %	fluconazol 200 mg (n= 94) %	anfotericina B 0,5 mg/kg (n= 89) %
Bioquímica do sangue				
Aumento da alanina aminotransferase	10,6	10,8	11,8	22,7
Aumento da aspartato aminotransferase	13,0	10,8	12,9	22,7
Aumento da ureia sanguínea	0,0	0,0	1,2	10,3
Aumento da bilirrubina sérica direta	0,6	0,0	3,3	2,5
Redução da albumina sérica	8,6	4,6	5,4	14,9
Aumento da fosfatase alcalina sérica	10,5	7,7	11,8	19,3
Redução do bicarbonato sérico	0,9	0,0	0,0	6,6
Redução do cálcio sérico	1,9	0,0	3,2	1,1
Aumento da creatinina sérica	0,0	1,5	2,2	28,1
Redução do potássio sérico	3,7	10,8	4,3	31,5
Aumento do potássio sérico	0,6	0,0	2,2	1,1
Redução do sódio sérico	1,9	1,5	3,2	1,1
Aumento do ácido úrico sérico	0,6	0,0	0,0	3,4
Aumento da bilirrubina sérica total	0,0	0,0	3,2	4,5
Redução da proteína sérica total	3,1	0,0	3,2	3,4
Hematologia				

Eosinofilia	3,1	3,1	1,1	1,1
Redução do hematócrito	11,1	1,5	5,4	32,6
Redução da hemoglobina	12,3	3,1	5,4	37,1
Linfocitose	0,0	1,6	2,2	0,0
Neutropenia	1,9	3,1	3,2	1,1
Plaquetopenia	3,1	1,5	2,2	3,4
Aumento do tempo de protrombina	1,3	1,5	0,0	2,3
Leucopenia	6,2	4,6	8,6	7,9
Urina tipo I				
Hematúria	0,0	0,0	0,0	4,0
Aumento de cilindros urinários	0,0	0,0	0,0	8,0
Aumento do pH urinário	0,8	0,0	0,0	3,6
Proteinúria	1,2	0,0	3,3	4,5
Eritrocitúria	1,1	3,8	5,1	12,0
Leucocitúria	0,0	7,7	0,0	24,0

* Classificadas pelo pesquisador como possível, provável ou definitivamente relacionadas à medicação. Os pacientes que receberam 35 mg/dia de acetato de caspofungina nesses estudos não estão incluídos nesta tabela.

Aspergilose invasiva

As anormalidades laboratoriais relacionadas à medicação relatadas a uma incidência $\geq 2\%$ em pacientes tratados com acetato de caspofungina em um estudo não comparativo de aspergilose foram: aumento da fosfatase sérica alcalina (2,9%), redução do potássio sérico (2,9%), eosinofilia (3,2%), proteinúria (4,9%) e eritrocitúria (2,2%).

Experiência com estudos clínicos em pacientes pediátricos

A Tabela 14 mostra a incidência de eventos adversos laboratoriais relacionados ao medicamento relatados em $\geq 2,0\%$ dos pacientes pediátricos nos estudos clínicos. O perfil de segurança laboratorial global em pacientes pediátricos é comparável ao de pacientes adultos. Os eventos adversos relacionados ao medicamento mais comuns em pacientes pediátricos tratados com acetato de caspofungina foram níveis elevados de ALT (6,5%) e de AST (7,6%). Nenhum dos pacientes que recebeu acetato de caspofungina ou anfotericina B lipossomal desenvolveu um evento adverso grave ou descontinuou o tratamento por um evento adverso laboratorial relacionado ao medicamento.

Tabela 14: Anormalidades laboratoriais relacionadas ao medicamento entre pacientes pediátricos*

Incidência $\geq 2\%$, por sistema corporal, com pelo menos uma dose de tratamento

	acetato de caspofungina	acetato de caspofungina	anfotericina B
	Qualquer Dose** n=171%	50 mg/m2*** n=56%	3 mg/kg*** n=26%
Exame de Bioquímica Sanguínea			

Aumento de alanina aminotransferase	6,5	3,6	0,0
Aumento de aspartato aminotransferase	7,6	1,8	0,0
Aumento de bilirrubina sanguínea	0,6	1,8	4,0
Redução de fósforo sanguíneo	2,0	1,8	0,0
Redução de potássio sanguíneo	3,5	3,6	11,5
Redução de sódio sanguíneo	0,0	0,0	3,8
Aumento de bilirrubina direta	0,0	0,0	6,3

* A relação com o medicamento foi determinada pelo pesquisador como possível, provável ou definitivamente relacionada ao medicamento.

**Derivado de todos os estudos clínicos pediátricos.

*** Derivado do estudo clínico Fase II controlado por agente comparador de tratamento empírico.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A dose mais alta de acetato de caspofungina utilizada em estudos clínicos foi de 210 mg, a qual foi administrada como dose única a 6 indivíduos adultos saudáveis, apresentando, em geral, boa tolerabilidade. Além disso, foi administrada uma dose de 150 mg diariamente a 100 indivíduos adultos saudáveis durante 51 dias, a qual foi geralmente bem tolerada. A caspofungina não é dialisável.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.0043.1156

Farm. Resp. Subst.: Dra. Ivanete A. Dias Assi - CRF-SP 41.116

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 20/04/2021.

Fabricado e Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VP S)	Apresentações relacionadas
30/08/2019	2078547/19-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	-	VPS	50mg e 70mg Pó liofilizado para solução injetável
10/01/2020	0089847203	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	VPS	-	-	-	2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose	VPS	50mg e 70mg Pó liofilizado para solução injetável
31/03/2021	1226183211	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações adversas	VPS	50mg e 70mg Pó liofilizado para solução injetável
Não aplicável	Não aplicável	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas Dizeres Legais	VPS	50mg e 70mg Pó liofilizado para solução injetável