



Documento de consenso sobre posibles equivalentes terapéuticos en equinocandinas

Sociedades Científicas y Autores:

Por la SAMPAC: José Antonio Lepe Jimenez

Por la SAFH: Pilar Aznarte Padial

Por la AAHH: Ildefonso Espigado Tocino

Por la SAMIUC: José Garnacho Montero

Por la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos: Teresa Charlo

Por la SAEI: José Miguel Cisneros Herreros (Coordinador)

1. Introducción.

Recientemente, el Servicio Andaluz de Salud ha modificado el procedimiento centralizado para la adquisición de fármacos, que, de acuerdo a la **Ley de Contratos del Sector Público**, venía utilizando, contemplando un **Acuerdo Marco Centralizado de Adjudicatario Único**. Se trata de un Concurso Público centralizado (de nivel autonómico) mediante el cual se adjudica cada medicamento en licitación a un solo proveedor, y es el procedimiento por el que ha optado el SAS para seleccionar los adjudicatarios de aquellos medicamentos que no son exclusivos (de los que existen genéricos) y también para aquellos medicamentos considerados **Equivalentes Terapéuticos** en base al consenso profesional.

Por eso la Gerencia del SAS a través de la Dirección del Plan Andaluz de Farmacia ha pedido a las sociedades científicas profesionales con mayor participación en el uso de estos antimicrobianos que evalúen las posibles equivalencias terapéuticas de las equinocandinas.

2. Objetivo.

Realizar un documento de consenso profesional donde se establezca en qué condiciones (indicaciones, tipo de pacientes, y otras circunstancias clínicas) podrían considerarse Equivalentes Terapéuticos las equinocandinas, de manera que, con este respaldo, pueda convocarse el correspondiente procedimiento centralizado de adquisición.



3. Documento de Consenso

Tabla 1. Indicaciones recogidas en las fichas técnicas de las tres equinocandinas comercializadas en nuestro país^{1,2,3}

Indicaciones ficha técnica	Caspofungina	Anidulafungina	Micafungina
Candidiasis invasora en adultos no neutropénicos	si	si	si
Candidiasis invasora en adultos y niños neutropénicos	si	no	sí
Candidiasis invasora en neonatos	no	no	sí
Aspergilosis invasora en adultos y niños	si	no	no
Tto. empírico en adultos y niños con neutropenia febril y sospecha de IFI	si	no	no
Profilaxis candidiasis receptores aloTPH	no	no	si
Tratamiento candidiasis esofágica en adultos	no	no	si



Según estos datos existe una indicación que comparten las tres equinocandinas:

- Tratamiento de la candidiasis invasora en pacientes adultos no neutropénicos.

Dos indicaciones que comparten dos caspofungina y micafungina:

- Tratamiento de la candidiasis invasora en adultos neutropénicos.
- Tratamiento de la candidiasis invasora en niños neutropénicos.

Consideraremos también la indicación de tratamiento empírico de la neutropenia febril y sospecha de IFI en adultos y niños para la que solo caspofungina tiene autorización en ficha técnica.

Sobre estas cuatro indicaciones se desarrolla el documento.

2.1. TRATAMIENTO DE LA CANDIDIASIS INVASORA EN PACIENTES ADULTOS Y EN NIÑOS NEUTROPENICOS Y NO NEUTROPENICOS.

2.1.1. Características en ficha técnica del tratamiento de la candidiasis invasora de las tres equinocandinas.

En la **tabla 2** se recogen las características en ficha técnica de las tres equinocandinas (Ver ANEXO I).

2.1.2. Ensayos clínicos pivotaes del tratamiento de la candidiasis invasora en pacientes adultos.

1. Ensayo clínico doble ciego diseñado para comparar la eficacia de **caspofungina** frente a anfotericina b deoxicolato en 224 pacientes con candidiasis invasora incluidos pacientes el 11% con neutropenia⁴.

Los resultados de eficacia, evaluados por intención de tratar como curación clínica y microbiológica al final del tratamiento *iv.*, se recogen en la siguiente tabla. Ninguna de las diferencias tuvo significación estadística:

Evaluación eficacia	Caspofungina (n = 109)	Anfotericina B (n = 115)
Al final tratamiento <i>iv.</i>^a	73,4%	61,7%
Neutropenia < 500/mm ³	50%	40%
APACHE II >20	57,1%	43,5%
Día 10 tratamiento <i>iv.</i>	88%	85,3%
2 semanas después tto. <i>iv.</i>	63,6%	53,8%

^a Variable principal de resultado.

En cuanto a los efectos adversos este ensayo demostró caspofungina era más segura que anfotericina B en cada uno de las siguientes variables evaluadas ($p < 0,05$), como se recoge en la siguiente tabla.

Variable	Caspofungina (n = 114)	Anfotericina B (n = 125)
Efectos clínicos adversos	28,9%	58,4%*
- Temblores	5,3%	26,4%*
- Fiebre	7%	23,2%*
Alteraciones laboratorio	24,3%	54%*
- ↑ creatinina	3,7%	22,6%*
- ↓ potasio	9,9%	23,4%*
Nefrotoxicidad	8,4%	24,8%*
Retirada por efecto adv.	2,6%	23,2%*

Conclusiones de este ensayo son:

- Caspofungina no es inferior a anfotericina B: 73.4 vs. 61.7 (12,7% (-0,7-26)).
- Caspofungina es más segura que anfotericina B: 2,6% vs. 23,2% de retirada por efectos adversos.

2. Ensayo clínico doble ciego de no inferioridad diseñado para comparar la eficacia de **anidulafungina** frente a fluconazol en 245 pacientes con candidiasis invasora el 3% con neutropenia⁵.

La eficacia se evaluó determinando la respuesta global, clínico y microbiológica, al final del tratamiento *iv*. y los resultados fueron los siguientes:

Resultado	Fluconazol (n: 118)	Anidulafungina (n: 127)	IC 95%
Al final tratamiento <i>iv</i> . ^a	60.2%	75.6%	15.4 (3.9 a 27)
Al final tratamiento <i>iv</i> ^b	61.1%	73.2%	12.1 (-1.1 a 25.3)
Al final tratamiento	56.8%	74%	17.2 (5.5 a 29)
2 Semanas seguimiento	49.2%	64.6%	15.4 (3.1 a 27.1)
6 semanas seguimiento	44.1%	55.9%	11.8 (-0.6 a 24)

^a Variable principal de resultado sin efecto centro.

^b Variable principal de resultado con efecto centro.

Como se puede apreciar en la tabla las diferencias en el análisis final de eficacia tras incluir el efecto centro no tenían significación estadística.

La seguridad de fluconazol vs. anidulafungina fue similar, 24,4% vs. 26,4% de efectos adversos respectivamente.

Conclusiones de este ensayo:

- Anidulafungina no es inferior a fluconazol: 73.4 vs. 61.7 (12,7% (-0,7-26)).

b) Anidulafungina es tan segura como fluconazol (24,4 vs. 26,4% de efectos adversos respectivamente).

3. Ensayo clínico doble ciego de no inferioridad diseñado para comparar la eficacia de **micafungina** frente a anfotericina liposomal en 494 pacientes con candidiasis invasora, el 11% de ellos con neutropenia⁶.

La eficacia se evaluó determinando la respuesta global, clínico y microbiológica, al final del tratamiento y los resultados fueron los siguientes:

Resultado	A. liposomal (n: 247)	Micafungina (n: 247)	IC 95%
Respuesta al final tto. ^a	69.6%	74.1%	4.5 (-3.5 a 12)
Respuesta <500 PMN	56%	59.4%	4.9 (-3 a 12)

Conclusiones de este ensayo:

c) Micafungina no es inferior en eficacia que anfotericina liposomal: 74,1 vs.69,6 (4,5% (-3,5-12,4)).

d) Micafungina es más segura que anfotericina liposomal (17% vs. 28,8% efectos adversos relacionados con la infusión; y 10,3% vs. 29,9% elevación de la creatinina).

Los resultados obtenidos por las tres equinocandinas en sendos ensayos clínicos, que utilizan los mismos indicadores, son muy similares entre sí como muestra la siguiente tabla:

Resultados	Caspofungina	Anidulafungina	Micafungina
Nº pacientes	109	127	247
Eficacia			
- Respuesta al final tratamiento <i>iv</i> .	73,40%	75,60%	74,10%
Seguridad			
- Retirada por efectos adversos	2,60%	8,60%	3,60%

3.1.3. Guías de práctica clínica y documentos de consenso del tratamiento de la candidiasis invasora en pacientes adultos

La American Thoracic Society⁷, recomienda las tres equinocandinas por igual en esta indicación.

La IDSA⁸ en el documento de consenso de 2009 recomienda:

- En pacientes adultos con candidiasis invasiva, caspofungina, micafungina y anidulafungina con el mismo nivel de evidencia (AI)



- En pacientes adultos y neutropénicos con candidiasis invasiva, caspofungina, micafungina (AII) y anidulafungina (AIII).
- En pacientes con neutropenia febril y sospecha de candidiasis, caspofungina, micafungina y anidulafungina con el mismo nivel de evidencia (BIII).

La SEIMC⁹ recomienda en el tratamiento de la candidiasis invasiva:

- En pacientes adultos con neutropenia caspofungina, micafungina y anidulafungina con el mismo nivel de evidencia (AII).
- En pacientes adultos con trasplante de órgano sólido, caspofungina, micafungina y anidulafungina con el mismo nivel de evidencia (AII), y la recomendación cambia a BIII cuando la etiología es *Candida parapsilosis* o *C. glabrata*.
- En pacientes adultos críticos, caspofungina, micafungina y anidulafungina con el mismo nivel de evidencia (AI).

3.1.4. Distribución por etiologías y actividad *in vitro* de las especies de hongos causantes de infección

Caspofungina, micafungina y anidulafungina muestran una excelente y equiparable actividad *in vitro* frente a especies de *Candida*. Cada equinocandina tiene ventajas o desventajas menores respecto a las otras pero que no afectan a una evaluación en conjunto. En general, las tres equinocandinas muestran una menor actividad frente a algunos aislamientos de *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* y *C. glabrata* isolates, pero este problema afecta a los tres antifúngicos¹⁰.

3.1.5. Otros ensayos clínicos y series.

1. En este apartado destaca por su valor y calidad el ensayo doble ciego que compara dos dosis de **micamicina**, 100 y 150 mg., con **caspofungina** en la candidiasis invasora en pacientes adultos¹¹. En total se incluyen en los tres brazos 578 pacientes, de los cuales el 8,6% eran neutropénicos.

Los resultados de eficacia se muestran en la siguiente tabla:

Resultados ^a	Caspofungina (n: 188)	Micafungina 100 mg (n: 191)	Micafungina 150 mg (n: 199)
Al final tratamiento iv.	72.3%	76.4%	71.4%
Al final tratamiento	70.2%	74.9%	68.3%
2 Semanas seguimiento	50.5%	54.5%	52.8%
6 semanas seguimiento	42.6%	46.6%	44.7%

^a Ninguna de estas diferencias fue significativa



Los resultados en cuanto a seguridad, retirada del fármaco por efectos adversos fueron los siguientes: 2.5, 3 y 3.6% de retirada por efectos adversos respectivamente ($p = ns$).

Conclusiones:

- a) Micafungina a dosis de 100 y de 150 mg no es inferior en eficacia a caspofungina a dosis estándar.
 - b) Micafungina a dosis de 100 y de 150 mg es tan segura como caspofungina.
2. Estudio aleatorizado, doble ciego que compara la eficacia y la seguridad de dos dosis de **caspofungina**, estándar de 50 mg vs. dosis de 150 mg/día, en el tratamiento de la candidiasis invasora en pacientes adultos. Se incluyeron 204 pacientes de los cuales el 7% eran neutropénicos. Los resultados fueron similares. Respuesta favorable al tratamiento 71,6% vs. 77,9% y efectos adversos significativos 1,9% vs. 3%¹².

El número total de pacientes con candidiasis invasiva tratados con equinocandinas en los ensayos clínicos descritos previamente^{4,5,6,11,12} es la siguiente:

- Micafungina: 637 pacientes
 - Caspofungina: 501 pacientes
 - Anidulafungina: 127 pacientes
3. Serie clínica que describe el resultado del tratamiento con **anidulafungina** en 24 pacientes con candidemia con una mortalidad del 20%¹³.

3.1.6. Ensayos clínicos pivotaes del tratamiento de la neutropenia febril persistente o con sospecha de IFI.

Ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que compara caspofungina frente a anfotericina liposomal en 1095 pacientes adultos con neutropenia febril persistente¹⁴. El resultado fue que caspofungina resultó tan efectiva como anfotericina liposomal y mejor tolerada, lo que permitió a caspofungina tener esta indicación. Pero la eficacia fue muy pobre pues el éxito lo alcanzaron solo el 33% de los pacientes. La gran limitación de este ensayo y de todos los que le precedieron con el mismo diseño es que la eficacia fue valorada por indicador compuesto por cinco variables, una de las cuales era la fiebre^{15,16}. La fiebre no es un buen indicador de eficacia de un antifúngico menos aún en pacientes hematológicos que tienen múltiples causas añadidas de fiebre. Otra debilidad del ensayo es que sólo el 1,2% ($n=54$) de los pacientes tenían una IFI (24 *Candida spp.*, 24 *aspergillus spp.* y 6 otros hongos)¹⁷.

3.1.7. Series clínicas en pacientes hematológicos.



1. En pacientes hematológicos, un estudio multicéntrico evalúa la eficacia y seguridad de **micafungina** en el tratamiento de IFIs en 197 pacientes. Las tasas de respuesta son del 87,5% en la candidiasis (7/8); 44,7% en las probables IFIs (17/38), 61,9% en posibles IFIs (39/63) y 80,7% en neutropenia febril persistente (71/88). El 14,1% de los pacientes presentaron efectos adversos relacionados con micafungina¹⁸.
2. Estudio prospectivo realizado en 119 pacientes hematológicos con sospecha de IFIs. La eficacia del tratamiento con **micafungina** 150 mg/día fue del 79%, y la incidencia de efectos secundarios del 10,7%¹⁹.

3.1.8. Series clínicas en pacientes ingresados en UCI.

1. Estudio prospectivo, multicéntrico que evalúa tratamiento con **micafungina** en un pool de 112 pacientes ingresados en UCI, previamente excluyen 68. El grupo de mayor interés son los 58 con candidiasis probada, de los cuales curan el 78,6%. El problema es que la mayoría de estos pacientes el diagnóstico es de candidiasis pulmonar, diagnóstico cuestionable como verdadera IFIs, en realidad la mayoría con colonizaciones de la mucosa. En cuanto a la seguridad, el 20,8% tuvieron reacciones adversas²⁰.
2. Estudio que analiza el resultado del tratamiento de la candidiasis invasora en pacientes en UCI utilizando los datos del ensayo clínico realizados con micafungina y anfotericina liposomal. El éxito terapéutico fue similar en ambos grupos (62,5% grupo micafungina (75/120) vs. 66,4% grupo anfotericina (73/110); P = 0,5828), y la toxicidad renal mayor con anfotericina liposomal²¹.

3.1.9. Series clínicas en pacientes pediátricos.

1. Subestudio de los niños incluidos en el ensayo clínico que compara la eficacia y la seguridad de **micafungina** (2 mg/kg) frente a anfotericina liposomal (3 mg/kg) en la candidiasis invasiva. En total 48 niños reciben micafungina y 50 anfotericina, de ellos el 19% eran prematuros. La eficacia fue similar entre ambos grupos ((72,9% vs 76,0%) y la frecuencia de efectos secundarios que precisaron retirada del fármaco fue menor con micafungina (3,8% vs. 16,7%; P = 0,05). Destacar que el subestudio carecía de potencia por el reducido tamaño muestral²².
2. Estudio aleatorizado y doble ciego que compara **caspofungina** vs. anfotericina liposomal en el tratamiento empírico de niños con **neutropenia febril persistente**. En total 82 niños con edades entre dos y 17 años, en proporción 2:1. La eficacia (46,4% vs. 32%) y la seguridad (48,2% vs. 46,2%) fueron



similares. El tamaño muestral carecía de potencia para demostrar diferencias entre ambos grupos²³.

3. Estudio prospectivo de la eficacia y seguridad de **caspofungina** en el tratamiento de las IFIs en niños de 3 a 17 años. Incluye en total 49 pacientes de los que 37 tienen **candidiasis invasora**. En este grupo la eficacia del tratamiento fue del 81% y en ningún caso se retiró caspofungina por efectos adversos²⁴. Estudio abierto evaluar la eficacia y seguridad de **caspofungina** en pacientes pediátricos con aspergilosis, candidiasis invasiva o candidiasis esofágica. Incluye 49 niños todos mayores de 2 años salvo 3, y consigue el éxito en 5 de 10 niños con aspergilosis, 34 de 37 niños con candidiasis invasora, con efectos adversos frecuentes, 27% y 35% clínicos y de laboratorio respectivamente, pero bien tolerados²⁵.

3.1.10. Situación especiales

Estudio farmacocinético de anidulafungina en la insuficiencia hepática y renal. Los parámetros farmacocinéticos de anidulafungina no se modifican en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, y sí lo hacen en pacientes con insuficiencia hepática grave (<36% del AUC) pero la alteración carece de repercusión clínica por lo que no requiere ajuste de dosis. Los parámetros farmacocinéticos de anidulafungina tampoco se alteran en pacientes con insuficiencia renal, incluso en hemodiálisis²⁶. Existe una limitación teórica al uso de anidulafungina en casos de insuficiencia hepática grave y que cada vial contiene alcohol (24% en volumen) lo que se debe tener en cuenta en pacientes con problemas de alcoholismo, embarazadas, lactantes, niños, pacientes con enfermedad hepática o epilepsia².

4. CONCLUSIONES FINALES

1. Micafungina, caspofungina y anidulafungina **son equivalentes terapéuticos** en el tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes adultos no neutropénicos.
2. Micafungina y caspofungina **son equivalentes terapéuticos** en el tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes adultos y pediátricos neutropénicos.
3. Caspofungina y micafungina **son equivalentes terapéuticos** en el tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes pediátricos, no en neonatos.



4. Caspofungina y micafungina **son equivalentes terapéuticos** en el tratamiento empírico de la neutropenia febril con sospecha de IFI, o neutropenia persistente en pacientes hematológicos adultos y pediátricos. Ambas deberían reservarse para aquellos síndromes clínicos en los que la IFI más probable sea *Candida* spp¹⁷. porque no son el tratamiento de elección de la aspergilosis invasora²⁷ y la experiencia con ambas en el tratamiento de esta IFI es muy reducida^{28,29}.

Esta última conclusión se explica por las siguientes razones ya que micafungina no tiene esta indicación en la ficha técnica (tabla 1).

1. La neutropenia febril persistente es un síndrome muy heterogéneo en el que la etiología fúngica es responsable solo de una pequeña proporción de casos, el 1,2%.
2. *Candida* spp. es la primera causa de IFI en los pacientes con neutropenia febril persistente.
3. Micafungina tiene indicación en la candidiasis invasora en adultos y niños con neutropenia, y como se ha señalado previamente, el mayor número de pacientes tratados en ensayo clínico con esta infección en comparación con las otras candidinas.
4. Por lo tanto consideramos que micafungina es equivalente en el tratamiento empírico de la neutropenia febril con sospecha de IFI, junto a caspofungina en aquellos síndromes clínicos en los que la candidiasis invasora es la IFI más probable.



REFERENCIAS

¹ Ficha técnica de caspofungina.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/000379/WC500021033.pdf/

² Ficha técnica de anidulafungina.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/000788/WC500020673.pdf/

³ Ficha técnica de micafungina.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/000734/WC500031075.pdf/

⁴ Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J; Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2002;347:2020-9.

⁵ Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, Betts R, Wible M, Goldstein BP, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ; Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2007;356:2472-82.

⁶ Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, Sekhon JS, Freire A, Ramasubramanian V, Demeyer I, Nucci M, Leelarasamee A, Jacobs F, Decruyenaere J, Pittet D, Ullmann AJ, Ostrosky-Zeichner L, Lortholary O, Koblinger S, Diekmann-Berndt H, Cornely OA; Micafungin Invasive Candidiasis Working Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet.* 2007;369 (9572):1519-27.

⁷ Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, Davies SF, Dismukes WE, Hage CA, Marr KA, Mody CH, Perfect JR, Stevens DA; American Thoracic Society Fungal Working Group. An official american thoracic society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:96-128.

⁸ Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503-35.

⁹ Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, Rovira M, Martín-Dávila P, Moreno A, Alvarez-Lerma F, León C, Madero L, Ruiz-Contreras J, Fortún J, Cuenca-Estrella M; Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED). Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:345-61.

¹⁰ Pfaller M, Boyken L, Hollis R, Kroeger J, Messer S, Tendolkar S, Diekema D. Use of epidemiological cutoff values to examine 9-year trends in susceptibility of



Candida species to anidulafungin, caspofungin, and micafungin. *J Clin Microbiol.* 2011;49:624-9.

¹¹ Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, Vazquez JA, Dupont BF, Horn DL, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Suh B, Digumarti R, Wu C, Kovanda LL, Arnold LJ, Buell DN. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2007;45:883-93.

¹² Betts RF, Nucci M, Talwar D, et al. A Multicenter, double-blind trial of a high-dose caspofungin treatment regimen versus a standard caspofungin treatment regimen for adult patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2009;48:1676-84.

¹³ Falcone M, Russo A, De Rosa FG, et al. Clinical experience of anidulafungin for the treatment of patients with documented candidemia. *J Chemother* 2010;22:397-401.

¹⁴ Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 2004;351:1391-402.

¹⁵ Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340:764-71.

¹⁶ Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med.* 2002;346:225-34.

¹⁷ Cisneros JM, Espigado I, Rivero A, Lozano de León F, Parra J, Collado AR, Lomas JM, Pachón J y Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Tratamiento antifúngico empírico en pacientes seleccionados con fiebre persistente y neutropenia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:609-14.

¹⁸ Tamura K, Urabe A, Yoshida M, Kanamaru A, Kodera Y, Okamoto S, Maesaki S, Masaoka T. Efficacy and safety of micafungin, an echinocandin antifungal agent, on invasive fungal infections in patients with haematological disorders. *Leuk Lymphoma* 2009;50:92-100.

¹⁹ Yamaguchi M, Kurokawa T, Ishiyama K, et al. Efficacy and safety of micafungin as an empirical therapy for invasive fungal infections in patients with hematologic disorders: a multicenter, prospective study. *Ann Hematol.* 2011 Jun 22. [Epub ahead of print].

²⁰ Aikawa N, Kusachi S, Oda S, Takesue Y, Tanaka H. Clinical effects of micafungin, a novel echinocandin antifungal agent, on systemic fungal infections in surgery, emergency, and intensive-care medicine: evaluation using the AKOTT algorithm. *J Infect Chemother.* 2009;15:219-27.

²¹ Dupont BF, Lortholary O, Ostrosky-Zeichner L, Stucker F, Yeldandi V. Treatment of candidemia and invasive candidiasis in the intensive care unit: post hoc analysis of a randomized, controlled trial comparing micafungin and liposomal amphotericin B. 1. *Crit Care* 2009;13:R159.

²² Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:820-6.

²³ Maertens JA, Madero L, Reilly AF, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in



- pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:415-20.
- ²⁴ Zaoutis TE, Jafri HS, Huang L et al. A prospective, multicenter study of caspofungin for the treatment of documented *Candida* or *Aspergillus* infections in pediatric patients. *Pediatrics*. 2009;123:877-84.
- ²⁵ Zaoutis T., Jafri H., Huang L., Locatelli F et al. A prospective multicenter study of caspofungin for the treatment of document *Candida* o *Aspergillus* infections in pediatric patients. *Pediatrics* 2009; 123: 877-884.
- ²⁶ Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Damle B. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol*. 2007;47:461-70.
- ²⁷ Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennet JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazol versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347:408-15.
- ²⁸ Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ. In vitro susceptibility of clinical isolates of *Aspergillus* spp. To anidulafungin, caspofungin, and micafungin: a head-to-head comparison using the CLSI M38-A2 broth microdilution method. *J Clin Microbiol*. 2009 ;47:3323-5.
- ²⁹ Betts R, Glasmacher A, Maertens J, Maschmeyer G, Vazquez JA, Tepler H, Taylor A, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N. Efficacy of caspofungin against invasive *Candida* or invasive *Aspergillus* infections in neutropenic patients. *Cancer* 2006;106:466-73.

Tabla 2. Características en ficha técnica del tratamiento de la candidiasis invasora de las tres equinocandinas.

	CASPOFUNGINA	ANIDULAFUNGINA	MICAFUNGINA
<p>DOSIS RECOMENDADA</p>	<p>Adultos: De carga: - 70 mg De mantenimiento: - ≤ 80 kg: 50 mg/día - > 80 kg: 70 mg/día</p>	<p>Adultos: De carga: - 200 mg De mantenimiento: - 100 mg/día</p>	<p>Adultos: De carga: - no requiere Dosis: - Peso > 40 Kg: 100 mg/día (si respuesta no adecuada puede aumentarse hasta 200 mg/día) - Peso ≤ 40 Kg: 2 mg/kg/día (si respuesta no adecuada puede aumentarse hasta 4 mg/Kg/día).</p>
	<p>En niños</p> <p>de 12 meses a 17 años:</p> <p>-De carga: 70 mg/m²</p> <p>De mantenimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> 50 mg/ m²/ día, si esta dosis es bien tolerada pero no ofrece una respuesta clínica suficiente la dosis diaria puede aumentarse hasta 70 mg/m² sin superar una dosis real diaria de 70 mg. 		<p>En niños:</p> <ul style="list-style-type: none"> si peso > 40 kg: 100 mg/día (si respuesta no adecuada puede aumentarse hasta 200 mg/día) si peso < 40 Kg: 2mg/kg/día (si respuesta no adecuada puede aumentarse hasta 4 mg/Kg/día).
			<p>Neonatos (<12 meses):</p> <ul style="list-style-type: none"> 2mg/kg/día (si respuesta no adecuada puede aumentarse hasta 4 mg/Kg/día).

<p>FORMA ADMINISTRACIÓN</p>	<p>DE</p> <p>Disolver vial con 10,5 ml de API (concentración 5,2 mg/ml). Posteriormente diluir en 250 ml se SSF, C1Na 0,45% o Ringer lactato (no utilizar soluciones glucosadas). Administrar en perfusión IV lenta en al menos 1 hora.</p> <p>En caso de restricción de volumen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosis de 35 mg puede diluirse en 100 ml de solución compatible (0,34 mg/ml) - Dosis de 50 mg puede diluirse en 100 ml de solución compatible (0,47 mg/ml) <p>ESTABILIDAD: Estabilidad solución reconstituida: 24h a Tª ≤ 25° C Estabilidad solución para perfusión (en solución compatible): - 24h a Tª ≤ 25° C - 48 h a Tª entre 2-8° C</p>	<p>Cada vial de 100 mg debe reconstituirse con 30 ml de API (concentración de 3,33 mg/ml). Posteriormente debe diluirse exclusivamente con SSF (0,9%) o G5% hasta obtener una concentración final de anidulafungina de 0,77 mg/ml:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 100 mg/30 ml API: en 100 ml de solución compatible que debe administrarse a una velocidad de 1,4 ml/min (duración mínima de la infusión 90 minutos) - 200 mg/60 ml API: en 200 ml de solución compatible que debe administrarse a una velocidad de 1,4 ml/min (duración mínima de la infusión 180 minutos). <p>Para evitar reacciones adversas, la velocidad de administración no debe exceder nunca la velocidad de 1,1 mg/minuto.</p> <p>No debe administrarse nunca en forma de bolus</p> <p>ESTABILIDAD Estabilidad solución reconstituida: 24h a Tª de 25° C Estabilidad solución para perfusión (en solución compatible): - 48h a 25° C si se conserva congelada.</p>	<p>Diluir cada vial de 50 o 100 mg de micafungina con 5 ml de SSF o G5%. Evitar agitación. Posteriormente debe diluirse en 100 ml de SSF o G5% y administrar durante una hora. El aumento de la velocidad puede desencadenar con mayor frecuencia reacciones mediadas por histamina. Es necesario proteger de la luz.</p>
<p>CONSERVACIÓN PRESENTACIÓN COMERCIAL</p>	<p>Conservar en nevera (entre 2° y 8° C)</p>	<p>Conservar en nevera (entre 2° y 8° C)</p>	<p>No requiere condiciones especiales de conservación.</p>
<p>DOSIFICACION EN PACIENTES > 65 AÑOS</p>	<p>No necesita ajuste. - Aumenta AUC hasta 30%, (poca experiencia en > 65 años)</p>	<p>No necesita ajuste.</p>	<p>No necesita ajuste.</p>
<p>INSUFICIENCIA RENAL INSUFICIENCIA HEPÁTICA</p>	<p>No necesita ajuste. - Leve (escala Child-Pugh: 5 a 6 pto): no necesita. - Moderada (escala Child-Pugh: 7</p>	<p>No necesita ajuste. - No necesita en ningún caso.</p>	<p>No necesita ajuste - Leve: no necesita. - Moderada: no necesaria. - Grave: no existe experiencia (no se</p>

		<p>a 9 ptos); Dosis carga : 70 mg/día y reducir a 35 mg/día.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grave (escala Child-Pugh > 9 ptos): no existe experiencia. - En niños no existe experiencia en esta situación. 		recomienda su uso).
CONTRAINDICACIONES		Hipersensibilidad a principio activo	Hipersensibilidad a principio activo o grupo canidinas	Hipersensibilidad a principio activo
ADVERTENCIAS PRECAUCIONES	Y	<p>No se han desarrollado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico.</p> <p>La administración conjunta con ciclosporina puede incrementarse ALT</p> <p>y AST hasta 3 veces su valor normal.</p> <p>Se recomienda monitorizar las enzimas hepáticas.</p> <p>Ajuste de dosis en insuficiencia hepática.</p> <p>La información de seguridad en tratamientos de más de 4 semanas de duración es limitada.</p> <p>Contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa</p> <ul style="list-style-type: none"> - no deben tomar este medicamento.. 	<p>No establecida su eficacia en pacientes neutropénicos con candidemia, infección de tejido profundo producida por candida o abscesos intrabdominales y peritonitis. Se debe tener cuidado cuando se coadministren anidulafungina y anestésicos, al haberse observado exacerbación de las reacciones adversas relacionadas con la perfusión.</p> <p>Se han observado niveles aumentados de enzimas hepáticas en voluntarios sanos y en pacientes tratados con anidulafungina. En algunos pacientes con patologías subyacentes graves en tratamiento concomitante con múltiples medicamentos mientras recibían anidulafungina, se han presentado alteraciones hepáticas clínicamente significativas. Se han comunicado casos aislados de disfunción hepática significativa, hepatitis o fallo hepático. En los pacientes con niveles aumentados de enzimas hepáticas durante el tratamiento con anidulafungina, se debe monitorizar la función hepática y si existe evidencia de agravamiento valorar el beneficio/riesgo de continuar el tratamiento con anidulafungina.</p> <p>Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.</p>	<p>En ratas, tras un periodo de tratamiento de 3 meses o superior se observó el desarrollo de focos de alteración hepatocitaria y de tumores hepatocelulares. Hay que monitorizar estrechamente la función hepática durante el tratamiento con micafungina. Se recomienda interrumpir cuanto antes el tratamiento si los niveles de ALAT/ASAT se incrementan de forma significativa y persistente. El tratamiento con micafungina debe llevarse a cabo en base a una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo, particularmente en los pacientes que padecen una insuficiencia hepática grave o una insuficiencia hepática crónica con procesos preneoplásicos comprobados, como fibrosis hepática avanzada, cirrosis, hepatitis vírica, trastorno hepático neonatal o defecto enzimático congénito, o que están recibiendo un tratamiento concomitante con propiedades hepatotóxicas o genotóxicas.</p> <p>Su utilización se asoció con un deterioro significativo de la función hepática (incremento de ALT, AST o bilirrubina total > 3 veces el límite superior del rango normal, en pacientes y en voluntarios sanos. En algunos pacientes se han notificado alteraciones hepáticas más graves, hepatitis o fracaso hepático</p>

<p>INTERACCIONES</p>	<p>Ciclosporina: aumenta AUC de caspofungina hasta 30% (monitorizar ALT/AST). Tacrolimus: monitorizar este fármaco. Parece no ser necesarias precauciones especiales cuando se administra conjuntamente con: amfotericina B, itraconazol, nelfinavir o micofenolato. Se recomiendan dosis de 70 mg/día cuando se administra conjuntamente con inductores enzimáticos como: efavirenz, nevirapina, rifampicina, dexametasona, fenitoína o carbamazepina. En pacientes pediátricos en tratamiento concomitante con dexametasona puede producirse reducciones clínicamente significativas de de las C_{min} de caspofungina. También se aconseja al administrar inductores enzimáticos aumentar dosis a 70 mg/m²/día hasta máximo día de 70 mg.</p>	<p>No requiere ajuste de dosis al administrarlo junto con ciclosporina, voriconazol, itraconazol, amfotericina B o rifampicina.</p>	<p>con casos mortales. Los pacientes pediátricos menores de un año, tienen más probabilidad de sufrir una lesión hepática. Monitorizar función renal (se han descrito casos de alteraciones renales) Monitorizar toxicidad de sirolimus, nifedipino o itraconazol, si se administran conjuntamente, y reducir dosis de estos fármacos si fuese necesario. Por su contenido en lactosa, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.</p>
			<p>No requiere ajuste de dosis al asociar a: micofenolato, ciclosporina, tacrolimus, prednisolona, sirolimus, nifedipino, fluconazol, ritonavir, rifampicina, itraconazol, voriconazol o amfotericina B. Se recomienda monitorizar toxicidad de sirolimus, nifedipino o itraconazol si hay asociación y reducir la dosis de estos medicamentos si fuese necesario.</p>



<p>EMBARAZO LACTANCIA</p>	<p>Y</p>	<ul style="list-style-type: none"> - No se recomienda su uso en embarazo (no hay datos) - No se recomienda durante la lactancia 	<ul style="list-style-type: none"> - No se recomienda su uso en embarazo (no hay datos) - Valorar riesgo/beneficio durante la lactancia (no hay datos) - Se ha observado toxicidad testicular en animales (puede alterar potencialmente la fertilidad masculina en humanos)
<p>REACCIONES ADVERSAS (sólo descritas muy frecuentes y raras y de frecuencia desconocida pero graves)</p>	<p>Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hematológicas: descenso hemoglobina, hematocrito, leucocitos - Metabolismo: hipocalcemia - SN: cefalea - Vasculares: flebitis - Respiratorios: disnea - GI: náuseas, diarrea y vómitos - Hepatobiliares: elevación de ALT, AST, FA, bilirrubina conjugada y total. - Piel y Tej subcutáneo: rash, prurito, eritema, hiperhidrosis - Musculoqueléticos y tej conectivo: artralgia - Generales y alteraciones en lugar de inyec: pirexia, escalofríos, prurito en lugar de inyec. - Exploraciones complementarias: disminuye niveles de potasio sanguíneo y albúmina sérica. <p>Pacientes pediátricos: Muy frecuentes ($>1/10$):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Generales y alteraciones en lugar de inyección. Fiebre. <p>Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hematológicas: Eosinofilia - SN: Cefaleas - Cardiacas: Taquicardia - Vasculares: Sofocos e 	<ul style="list-style-type: none"> - No se recomienda su uso en embarazo (no hay datos) - Valorar riesgo/beneficio durante la lactancia (no hay datos) <p>Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hematológicas: coagulopatía - Metabolismo: hipopotasemia - SN: convulsiones, cefalea - Vasculares: rubor - GI: náuseas, diarrea y vómitos. - Hepatobiliares: elevación de ALT, AST, FA, bilirrubina en sangre y GGT. - Piel y Tej subcutáneo: erupción, prurito <p>Frecuencia desconocida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vasculares: hipotensión - Respiratorios y torácicos: broncoespasmo, disnea 	<p>Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hematológicas: leucopenia, neutropenia, anemia - Metabolismo: hipomagnesemia, hipopotasemia, hipocalcemia. - SN: cefalea - Vasculares: flebitis - GI: náuseas, diarrea vómitos y dolor abdominal - Hepatobiliares: elevación de ALT, AST, FA, bilirrubina en sangre. Pruebas de función hepática anómalas. - Piel y Tej subcutáneo: exantema. - Generales y alteraciones en lugar de inyec: pirexia, rigidez. <p>Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hematológicas: anemia hemolítica, hemolisis. <p>Frecuencia desconocida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vasculares: shock - Hepatobiliares: lesión hepatocelular con casos mortales. - Piel y Tej subcutáneo: erupción cutánea tóxica - Renales y urinarios: alteración renal, fracaso renal agudo. <p>Pacientes pediátricos: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hematológicas: trombocitopenia - Vasculares: hipertensión, hipotensión. - Hepatobiliares: hiperbilirrubinemia,

<p>PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS (sólo se incluye <i>Candida</i>)</p>	<p>hipotensión. - Hepatobiliares: Elevación de ALT y AST - Piel y Tej. Subcutáneo: Rash, prurito. - Generales y alteraciones en lugar de inyec: escalofríos y dolor en lugar de catéter. - Exploraciones complementarias: Hipopotasemia, hipomagnesemia, hiperglucemia, hipofosfemia e hipertofsemia.</p>	<p>Mecanismo de acción: Inhibe la síntesis de beta (1,3) D- glucano de la pared celular de de muchas levaduras y hongos filamentosos.</p> <p>Actividad antifúngica frente a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Candida albicans</i> - <i>C. dubliniensis</i> - <i>C. glabrata</i> - <i>C. guilliermondii</i> - <i>C. kefyr</i> - <i>C. krusei</i>. - <i>C. C. lipolytica</i> - <i>C. lusitaniae</i>. - <i>C. parasilopsis</i>. - <i>C. rugosa</i>. - <i>C. tropicalis</i> 	<p>- hepatomegalia. - Renales y urinarios: Fracaso renal agudo.</p>
<p>PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS</p>	<p>Mecanismo de acción: Inhibe la síntesis de beta (1,3) D- glucano de la pared celular de muchas levaduras y hongos filamentosos.</p> <p>Actividad antifúngica frente a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Candida albicans</i>. - <i>C. glabrata</i>. - <i>C. parasilopsis</i> - <i>C. tropicalis</i>. <p>(Las infecciones experimentales incluyeron infección diseminada en conejos neutropénicos con <i>C. glabrata</i> resistente a fluconazol).</p>	<p>- Se observa baja variabilidad interindividual en la exposición sistémica. Se alcanzó SS al día siguiente de administrar dosis de carga. - Distribución: rápida semivida de distribución. 0.5-1 h) y Vdist: 30-50 l. Se une extensamente a proteínas plasmáticas > 99%. Se desconoce si penetra a LCR y si pasa BHE. - Metabolismo: no sufre metabolismo hepático. No es sustrato, ni inductor</p>	<p>Mecanismo de acción: Inhibe la síntesis de beta (1,3) D- glucano de la pared celular de de muchas levaduras y hongos filamentosos.</p> <p>Actividad antifúngica frente a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Candida albicans</i>. - <i>C. glabrata</i> - <i>C. tropicalis</i>. - <i>C. krusei</i>. - <i>C. kefyr</i>. - <i>C. parasilopsis</i>. - <i>C. Guilliermondii</i>. - <i>C. lusitaniae</i> - <i>Candida sp</i>.
<p>PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS</p>	<p>Distribución: gran unión a proteínas plasmáticas. Fracción no unida a proteínas: 7,6%. - Metabolismo: sufre degradación espontánea a un compuesto con anillo abierto. Posteriormente sufre hidrólisis y N- acetilación. No es inhibidor del citocromo P450, no es sustrato de glicoproteína P, ni sustrato de enzimas del citocromo P450.</p>	<p>- Distribución: Tras la administración IV muestra un descenso exponencial, por distribución a los tejidos. Se une fuertemente a proteínas plasmáticas >99%. Fundamentalmente a albúmina. Volumen de distribución.: 18-19 l. - Metabolismo: Se metaboliza en varios compuestos que no contribuyen a la actividad global de micafungina. Es sustrato del citocromo P450 pero no es su vía principal de metabolismo.</p>	<p>- Distribución: Tras la administración IV muestra un descenso exponencial, por distribución a los tejidos. Se une fuertemente a proteínas plasmáticas >99%. Fundamentalmente a albúmina. Volumen de distribución.: 18-19 l. - Metabolismo: Se metaboliza en varios compuestos que no contribuyen a la actividad global de micafungina. Es sustrato del citocromo P450 pero no es su vía principal de metabolismo.</p>

	<p>- Eliminación lenta: aclaramiento 10-12ml/min. Se excreta 41% en orina y 34% en heces. Sólo una pequeña cantidad se excreta sin cambios en orina. Muestra farmacocinética no lineal moderada con aumento de la acumulación al aumentar la dosis y es dependiente en el tiempo hasta alcanzar SS tras dosis múltiple.</p>	<p>de citocromo P450 (efectos clínicos poco relevantes sobre metabolismo de otros fármacos). Sufre degradación química a T^a y pH fisiológico dando lugar a un anillo abierto inactivo. Semivida de eliminación: 24h. Se elimina principalmente por vía biliar. - Eliminación: 11/h. Semivida de eliminación Terminal: 40-50h. La eliminación por vía renal es < 1%. Muestra farmacocinética lineal en un amplio rango de dosis únicas diarias (15-130 mg).</p>	<p>- Eliminación: Semivida de eliminación: 10-17h. Aclaración: 0,15-0,3 ml/min/Kg. Se elimina 11,6% por orina y 71,0% por heces. Muestra farmacocinética lineal. En niños prematuros, el aclaramiento medio es unas 5 veces superior al de los adultos.</p>
--	---	--	---

*Para más información consultar las fichas técnicas completas que se citan en el documento original (1,2,3)