



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ECALTA[®]

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Para la lista completa de excipientes, ver sección **6.1**.

Viales conteniendo 100 mg de anidulafungina polvo para solución inyectable intravenosa (ver la sección **6.5**).

La solución reconstituida contiene 3,33 mg/mL de anidulafungina y la solución diluida contiene 0.77 mg/mL de anidulafungina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Anidulafungina polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable intravenosa
Polvo: Sólido liofilizado blanco o blancuzco.

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la candidiasis invasiva, incluyendo candidemia, en pacientes adultos (ver sección **5.1**)

Tratamiento de candidiasis esofágica, en pacientes adultos (ver sección **5.1**).

4.2 Posología y método de administración

Los especímenes para cultivos fúngicos y otros estudios de laboratorio relevantes (incluyendo histopatología) deben obtenerse antes de la terapia, para aislar e identificar el/los organismo(s) causante(s). La terapia se puede instaurar antes de conocer los resultados de los cultivos y otros estudios de laboratorio. Sin embargo, una vez que se conozcan dichos resultados, la terapia antimicótica debe ser ajustada de acuerdo a ellos.

Candidiasis invasiva, incluyendo candidemia, en pacientes adultos

El Día 1 se debe administrar una dosis de carga de 200 mg, seguida por 100 mg diariamente a partir de entonces. La duración del tratamiento se debe establecer con base en la respuesta clínica

del paciente. En general, la terapia antimicótica debe continuarse durante al menos 14 días después del último cultivo positivo.

Candidiasis Esofágica

La dosis recomendada en el día 1, es una dosis única de 100 mg de carga de Anidulafungina, seguido de 50 mg al día siguiente. Los pacientes deben ser tratados por un mínimo de 14 días y durante 7 días después de la resolución de los síntomas. La duración del tratamiento debe basarse en la respuesta clínica del paciente. Debido al riesgo de la recaída de la candidiasis esofágica en pacientes con infección por VIH, se puede considerar la supresión de la terapia antifúngica después del curso de tratamiento.

Anidulafungina debe ser reconstituida con agua para inyección hasta una concentración de 3.33 mg/ml y subsecuentemente diluída hasta una concentración de 0.77 mg/ml antes de su uso de acuerdo con las instrucciones dadas en la sección 6.6.

Se recomienda que la anidulafungina se administre a una velocidad máxima de infusión que no supere los 1.1 mg/minuto (ver sección 4.4, 4.8 y 6.6).

Insuficiencia renal y hepática

No se requieren ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa. No se requieren ajustes de dosis para pacientes con algún grado de insuficiencia renal, incluyendo los que están en diálisis. La anidulafungina puede administrarse independientemente de la duración de la hemodiálisis (ver la sección 5.2).

Otras poblaciones especiales

No se requieren ajustes de dosis para pacientes adultos, con base en el género, peso, etnia, VIH positivo o estatus geriátrico.

Niños y adolescentes

La experiencia en niños es limitada (ver la sección 5.2). No se recomienda el uso en pacientes menores de 18 años, hasta que esté disponible más información, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Hipersensibilidad a otros medicamentos de la clase equinocandina. (por ej. caspofungina).

4.4 Advertencias y precauciones especiales en el uso

Reacciones Anafilácticas

Se han reportado reacciones anafilácticas con el uso de anidulafungina, incluido shock. Si estas reacciones ocurren, la anidulafungina debe ser discontinuada y se debe administrar un tratamiento apropiado (ver sección 4.8).

Reacciones Relacionadas con la Infusión

Se han reportado eventos adversos con anidulafungina relacionados con la infusión, incluyendo erupción cutánea, urticaria, enrojecimiento, prurito, disnea, broncoespasmo. Los eventos adversos relacionados con la infusión son infrecuentes, cuando la velocidad de infusión de la anidulafungina no excede de 1,1mg/minuto (ver sección 4.2, 4.8 y 6.6).

Efectos hepáticos

Se han visto anomalías de laboratorio en las pruebas de función hepática, en sujetos saludables y en pacientes tratados con anidulafungina. En algunos pacientes con condiciones médicas subyacentes serias, quienes estaban recibiendo múltiples medicaciones concomitantes junto con anidulafungina, se presentaron casos de anomalías hepáticas clínicamente significativas. Se han reportado casos aislados de disfunción hepática significativa, hepatitis o empeoramiento de la insuficiencia hepática en pacientes; no se ha establecido una relación causativa con la anidulafungina. Los pacientes que desarrollen pruebas de función hepática anormales durante el tratamiento con anidulafungina, deben ser monitoreados para buscar evidencia de empeoramiento de la función hepática y evaluar la relación de riesgo/beneficio de seguir administrando la terapia con anidulafungina.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la anidulafungina no es un sustrato, inductor o inhibidor clínicamente relevante de las isoenzimas del citocromo P450. Los estudios de interacción solo han sido realizados en adultos. La anidulafungina tiene una depuración renal insignificante (< 1%). Se esperan interacciones mínimas con las medicaciones concomitantes (ver la sección 5.2).

Los estudios *in vitro* demostraron que la anidulafungina no es metabolizada por el citocromo P450 humano, ni por los hepatocitos humanos aislados y que la anidulafungina no inhibe significativamente las actividades de las isoformas del CYP humano (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A), en concentraciones clínicamente relevantes.

No se observaron interacciones droga-droga clínicamente relevantes con las siguientes drogas, con probabilidad de ser coadministradas con la anidulafungina.

Ciclosporina (sustrato de la CYP3A4): En un estudio de 12 sujetos adultos saludables, quienes recibieron 100 mg/día de anidulafungina después de una dosis única de carga de 200 mg, y en combinación con 1.25 mg/kg de ciclosporina oral dos veces al día, no se vio significativamente alterada la concentración plasmática pico en el estado estacionario ($C_{máx}$) de anidulafungina por la ciclosporina; sin embargo, el área bajo la curva concentración-tiempo (ABC) en el estado estacionario, aumentó en un 22%. Un estudio *in vitro* demostró que la anidulafungina no tiene ningún efecto sobre el metabolismo de la ciclosporina. Los eventos adversos observados en este estudio, fueron compatibles con los observados en otros estudios donde solamente se administró anidulafungina. No se requieren ajustes de las dosis de ninguna de estas drogas, cuando son coadministradas.

Voriconazol (inhibidor y sustrato de la CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4): En un estudio de 17 sujetos saludables, quienes recibieron 100 mg/día de anidulafungina sola después de una dosis de carga de 200 mg, 200 mg dos veces al día de voriconazol oral solo después de una dosis de 400 mg dos veces al día el primer día como dosis de carga, y ambas drogas en combinación, la $C_{\text{máx}}$ y el ABC en estado estacionario de la anidulafungina y el voriconazol no se vieron alterados significativamente por la coadministración. No se requieren ajustes de las dosis de ninguna de estas drogas, cuando son coadministradas.

Tacrolimus (sustrato de la CYP3A4): En un estudio de 35 sujetos saludables, quienes recibieron una sola dosis oral de 5 mg de tacrolimus solo, 100 mg/día de anidulafungina sola después de una dosis de carga de 200 mg y ambas drogas en combinación, la $C_{\text{máx}}$ y el ABC en estado estacionario de la anidulafungina y el tacrolimus no se vieron alterados significativamente por la coadministración. No se requieren ajustes de las dosis de ninguna de estas drogas, cuando son coadministradas.

Anfotericina B liposomal: La farmacocinética de la anidulafungina fue evaluada en 27 pacientes (100 mg/día de anidulafungina), a quienes se les coadministró anfotericina B liposomal (dosis de hasta 5 mg/kg/día). El análisis farmacocinético poblacional, mostró que la farmacocinética de la anidulafungina no fue alterada significativamente por la coadministración con anfotericina B, cuando se hizo la comparación con los datos de los pacientes que no recibieron anfotericina B. No se requiere ajustar la dosis de anidulafungina.

Rifampicina (inductor potente del CYP450): La farmacocinética de la anidulafungina fue evaluada en 27 pacientes (50 o 75 mg/día de anidulafungina), a quienes se les coadministró rifampicina (dosis de hasta 600 mg/día). El análisis farmacocinético poblacional, mostró que la farmacocinética de la anidulafungina no fue alterada significativamente por la coadministración con rifampicina, cuando se hizo la comparación con los datos de los pacientes que no recibieron rifampicina. No se requiere ajustar la dosis de anidulafungina.

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Los estudios en animales no evidenciaron toxicidad reproductiva selectiva (ver la sección 5.3). No existe información de estudios adecuados o bien controlados, relativos al uso de la anidulafungina en mujeres embarazadas. Por lo tanto, solo se debe usar la anidulafungina durante el embarazo, si el beneficio potencial para la madre sobrepasa el riesgo potencial para el feto.

Los estudios en animales mostraron que la anidulafungina se excreta en la leche materna. No se sabe si la anidulafungina se excreta en la leche materna humana. Se debe tomar una decisión sobre si se debe seguir/o discontinuar el tratamiento con anidulafungina, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la anidulafungina para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para manejar y usar maquinarias

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de manejar o usar máquinas.

4.8 Efectos indeseables

Mil quinientos sesenta y cinco (1565) pacientes han recibido anidulafungina intravenosa en estudios clínicos (1308 en estudios de Fase 2/3 y 257 en estudios de Fase I).

El perfil de seguridad de anidulafungina está basado en 840 pacientes con candidemia/candidiasis invasiva que recibieron la dosis diaria recomendada de 100 mg en 9 estudios. Tres estudios (uno comparativo vs. fluconazol, 2 no-comparativos) valoraron la eficacia de la anidulafungina (100 mg) en pacientes con candidemia y otras infecciones por *Candida* en tejidos profundos. En esos tres estudios, un total de 204 pacientes recibieron anidulafungina, 119 de ellos por ≥ 14 días. En seis estudios adicionales (dos comparativos frente a caspofungina y cuatro no comparativos) se estudió a 636 pacientes incluidos 53 pacientes neutropénicos y 131 pacientes con infección del tejido profundo; la duración media del tratamiento intravenoso en pacientes neutropénicos y pacientes con infección del tejido profundo en estos estudios fue de 10,0 (rango de 1 a 42 días) y de 14,0 (rango de 1 a 42 días) días, respectivamente. Los eventos adversos fueron típicamente leves a moderados y raramente llevaron a discontinuación.

La siguiente tabla incluye los eventos adversos de toda causalidad (términos del MedDRA) de 840 sujetos que recibieron 100 mg de anidulafungina.

Se han reportado eventos adversos relacionados con la infusión de anidulafungina, incluyendo rash, urticaria, rubefacción, prurito, disnea e hipotensión (ver sección 4.4).

RAMs y frecuencias numéricas listadas en orden de frecuencia decreciente dentro de cada categoría de SOC.

Clasificación de Órganos y Sistemas	Término RAM	Frecuencia n/N (%)
Infecciones e infestaciones	Candidiasis	1.4
	Colitis por Clostridium	1.0
	Candidiasis oral	0.8
	Fungemia	0.6
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	4.5
	Trombocitemia	1.4
	Coagulopatía	0.7
Trastornos del sistema inmune	Shock anafiláctico *	Desconocida
	Reacción anafiláctica *	Desconocida
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipocalemia	11.5
	Hipercalcemia	4.3
	Hipomagnesemia	4.3
	Hiperglucemia	3.7
	Hipernatremia	2.6
	Hipercalcemia	1.0
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	3.7

	Convulsión	1.9
Trastornos oculares	Visión borrosa	0.4
	Alteración visual	0.2
	Dolor ocular	0.2
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular	4.2
	Extrasístoles ventriculares	1.0
	Arritmia sinusal	0.1
	Bloqueo de rama derecha	0.1
Trastornos vasculares	Hipertensión	6.4
	Rubor facial	0.8
	Trombosis	0.5
	Oleadas de calor	0.1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo	1.7
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	12.0
	Náusea	10.5
	Vómitos	8.8
	Estreñimiento	6.0
	Dolor abdominal superior	0.6
	Incontinencia fecal	0.4
Trastornos hepatobiliares	Colestasis	1.0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash	3.5
	Prurito	2.1
	Urticaria	0.4
	Prurito generalizado	0.2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	2.0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Dolor en el sitio de infusión	0.5
Investigaciones	Fosfatasa alcalina sanguínea aumentada	5.5
	Alanina- aminotransferasa aumentada	2.0
	Aspartato-aminotransferasa aumentada	1.9
	Creatinina sanguínea aumentada	1.9
	Urea sanguínea aumentada	1.1
	Bilirrubina sanguínea aumentada	1.0
	Prueba de función hepática anormal	1.0
	Magnesio sanguíneo disminuido	1.0
	Gamma-glutamilttransferasa aumentada	0.8
	Enzima hepática aumentada	0.8
	Potasio sanguíneo disminuido	0.6
	Recuento de plaquetas disminuido	0.6
	QT del electrocardiograma prolongado	0.5
	Amilasa sanguínea aumentada	0.4
	Transaminasas aumentadas	0.4
	Electrocardiograma anormal	0.2
Lipasa aumentada	0.2	
Recuento de plaquetas aumentado	0.2	

En la evaluación de seguridad de la población de pacientes de Fase 2/3 (N = 669), se observaron los siguientes eventos adversos: neutropenia, leucopenia, anemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, ansiedad, delirio, estado confusional, alucinación auditiva, mareo, parestesia, mielinólisis pontina central, disgeusia, Síndrome de Guillain-Barré, temblor, percepción visual profunda alterada, sordera unilateral, flebitis, tromboflebitis superficial, hipotensión, linfangitis, dispepsia, boca seca, úlcera esofágica, necrosis hepática, edema angioneurótico, hiperhidrosis, mialgia, monoartritis, insuficiencia renal, hematuria, pirexia, calambres, edema periférico, reacción en el sitio de inyección, creatina-fosfoquinasa sanguínea aumentada, lactato-dehidrogenasa aumentada, recuento de linfocitos disminuido.

4.9 Sobredosis

Como con cualquier sobredosis, se deben usar las medidas de soporte generales que sean necesarias.

Durante los estudios clínicos, se administraron inadvertidamente 400 mg de anidulafungina como una dosis de carga única. No se reportaron eventos adversos clínicos. En un estudio de 10 sujetos saludables, se administró una dosis de carga de 260 mg seguida por 130 mg diarios, la anidulafungina fue bien tolerada sin toxicidad limitativa de la dosis; 3 de los 10 sujetos experimentaron aumentos transitorios, asintomáticos de las transaminasas ($\leq 3 \times \text{SLN}$ (sobre el límite normal)).

La anidulafungina no es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Propiedades Generales

Grupo Farmacoterapéutico: Antimicóticos para uso sistémico, otros antimicóticos
Código ATC: JO2 AX 06

Modo de Acción

La anidulafungina es una equinocandina semisintética, un lipopéptido sintetizado a partir de un producto de fermentación del *Aspergillus nidulans*.

La anidulafungina inhibe selectivamente a la 1,3- β -D glucano sintasa, un sistema enzimático que está presente en hongos, pero no en las células mamíferas. Esto resulta en la inhibición de la formación del 1,3- β -D-glucano, que es un componente esencial de la pared celular fúngica. La anidulafungina ha mostrado actividad fungicida contra las especies *Candida* y actividad contra regiones de crecimiento celular activo de las hifas de *Aspergillus fumigatus*.

Actividad in vitro

La anidulafungina es activa *in vitro* contra *Candida* spp., incluyendo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. lusitaniae* y *C. guilliermondii* y especies de *Aspergillus* incluyendo *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* y *A. terreus*. Su actividad no es afectada por resistencia a otras clases de agentes antimicóticos.

La CIMs se determinaron de acuerdo con el método estándar de referencia M27 y M38 aprobado por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (*Clinical and Laboratory Standard Institute*, CLSI) para levaduras. Aún no se ha dilucidado la relación entre la respuesta clínica y la actividad *in vitro*.

Ha habido informes de cepas aisladas de *Candida* con susceptibilidad reducida a las equinocandinas incluyendo a la anidulafungina, pero se desconoce la significancia clínica de esta observación.

Actividad in vivo

La anidulafungina administrada parenteralmente fue eficaz contra *Candida* spp. en modelos de ratones y conejos inmunocompetentes e inmunocomprometidos. El tratamiento con anidulafungina prolongó la supervivencia y disminuyó la carga en órgano de *Candida* spp.

Las infecciones experimentales incluyeron infección diseminada de *C. albicans* en conejos neutropénicos, infección esofágica/orofaríngea en ratones neutropénicos con *C. albicans* resistente al fluconazol e infección diseminada en ratón neutropénico con *C. glabrata* resistente al fluconazol.

La anidulafungina también ha demostrado actividad contra *Aspergillus fumigatus* en modelos de infección en ratones y conejos.

En combinación con otros agentes antimicóticos

Los estudios *in vitro* de anidulafungina en combinación con fluconazol, itraconazol y anfotericina B, no sugieren antagonismo de la actividad antimicótica contra las especies de *Candida*. Se desconoce la significación clínica de estos resultados. Estudios *in vitro* han evaluado la actividad de la anidulafungina en combinación con itraconazol, voriconazol and anfotericina B, contra *Aspergillus* spp. La combinación de la anidulafungina y anfotericina B mostró indiferencia por 16 de 26 aislamientos, mientras que la anidulafungina en combinación con cualquiera, itraconazol o voriconazol, mostró sinergismo contra 18 de 26 aislamientos. Se desconoce la significación clínica de estos resultados.

Información Proveniente de Estudios Clínicos

Candidemia y Otras Formas de Candidiasis Invasiva

La seguridad y eficacia de la anidulafungina se evaluó en un estudio fundamental de Fase 3, aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico, multinacional, de pacientes con candidemia y/u otras formas de candidiasis invasiva, asociada con signos clínicos de infección. Los pacientes se

asignaron al azar para recibir anidulafungina i.v. una vez al día (dosis de carga de 200 mg seguida por dosis de mantenimiento de 100 mg) o fluconazol i.v. (dosis de carga de 800 mg seguida por dosis de mantenimiento de 400 mg). Los pacientes se estratificaron en función del puntaje APACHE II (≤ 20 y >20) y por la presencia o ausencia de neutropenia. Se excluyeron del estudio los pacientes con endocarditis, osteomielitis o meningitis por *Candida*, o los que presentaban infección debida a *C. krusei*. El tratamiento se administró por lo menos durante 14 y por no más de 42 días. Se permitió que los pacientes en ambos brazos de tratamiento fuesen cambiados a fluconazol oral después de al menos 10 días de tratamiento intravenoso, siempre que pudiesen tolerar una medicación oral, permanecieran sin fiebre por lo menos durante 24 horas y los cultivos de sangre más recientes fuesen negativos para especies de *Candida*.

Los pacientes que recibieron por lo menos una dosis de la medicación del estudio y tenían un cultivo positivo para especies de *Candida*, tomado de un sitio normalmente estéril, antes de ingresar al estudio (población con intención-de-tratar modificada [ITTM]), fueron incluidos en el análisis primario de respuesta global al final del tratamiento i.v. Una respuesta global exitosa requería mejora clínica y erradicación microbiológica. Los pacientes fueron seguidos durante seis semanas, después de culminar el tratamiento.

Doscientos cincuenta y seis pacientes (con edades de 16 a 91 años) fueron aleatorizados a tratamiento y recibieron por lo menos una dosis de la medicación del estudio. Doscientos cuarenta y cinco pacientes (127 anidulafungina, 118 fluconazol) llenaron los criterios de inclusión en la población ITTM. De ellos, 219 pacientes (116 anidulafungina (91,3%), 103 fluconazol (87,3%)) tuvieron solamente candidemia; 5,5% de los pacientes en el brazo anidulafungina y 9,3% de los pacientes en el brazo fluconazol tuvieron infecciones en otros sitios normalmente estériles; finalmente, 3,1% de los pacientes en el brazo anidulafungina y 3,4% de los pacientes en el brazo fluconazol, tuvieron ambas (candidemia e infecciones en otros sitios normalmente estériles). Las especies más frecuentemente aisladas en la línea base de observación inicial de eventos, fueron *C. albicans* (63,8% anidulafungina, 59,3% fluconazol), seguida por *C. glabrata* (15,7%, 25,4%), *C. parapsilosis* (10,2%, 13,6%) y *C. tropicalis* (11,8%, 9,3%). La mayoría (97%) de los pacientes fueron no-neutropénicos (RAN (*Recuento Absoluto de Neutrófilos) > 500) y 81% tuvo puntajes APACHE II menores o iguales a 20.

Al final de la terapia i.v., la anidulafungina fue superior al fluconazol en el tratamiento de pacientes con candidemia y/u otras formas de candidiasis invasiva. En el brazo anidulafungina, 96 pacientes (75,6%) tuvieron éxito total *versus* 71 pacientes (60,2%) en el brazo fluconazol. La diferencia entre los grupos en la tasa de éxito global (tasa de éxito global de la anidulafungina menos la tasa de éxito global del fluconazol), fue de 15,4% (IC 95%: 3,9, 27,0).

Infecciones por Cándida en Pacientes Neutropénicos

La eficacia de anidulafungina (dosis de carga intravenosa de 200 mg seguida de dosis intravenosa diaria de 100 mg) en pacientes neutropénicos adultos (definidos como con un recuento absoluto de neutrófilos ≤ 500 células/mm³, recuento de GB ≤ 500 células/mm³ o clasificados por el investigador como neutropénicos en el período inicial) con candidiasis invasiva confirmada microbiológicamente se evaluó en un análisis de datos combinados de 5 estudios prospectivos (1

comparativo frente a caspofungina y 4 abiertos no comparativos). Se trató a los pacientes durante al menos 14 días. En pacientes estables a nivel clínico, se permitió un cambio a tratamiento con un azol oral después de al menos 5 a 10 días de tratamiento con anidulafungina. Se incluyó a un total de 46 pacientes en el análisis. La mayoría de los pacientes presentaban candidemia solamente (84,8%; 39/46). Los patógenos más comunes aislados en el período inicial eran *C. tropicalis* (34,8%; 16/46), *C. krusei* (19,6%; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4%; 8/46), *C. albicans* (15,2%; 7/46) y *C. glabrata* (15,2%; 7/46). La tasa de respuesta global exitosa al Final del Tratamiento Intravenoso (criterio primario de valoración) fue de 26/46 (56,5%) y al Final de Todo el Tratamiento fue de 24/46 (52,2%). La mortalidad de toda causa hasta el final del estudio (Visita de Seguimiento de 6 Semanas) fue de 21/46 (45,7%). La eficacia de anidulafungina en pacientes neutropénicos adultos (definidos como con un recuento absoluto de neutrófilos ≤ 500 células/mm³ en el período inicial) con candidiasis invasiva se evaluó en un ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado. Los pacientes elegibles recibieron anidulafungina (dosis de carga intravenosa de 200 mg seguida de dosis intravenosa diaria de 100 mg) o caspofungina (dosis de carga intravenosa de 70 mg seguida de dosis intravenosa diaria de 50 mg) (aleatorización 2:1). Se trató a los pacientes durante al menos 14 días. En pacientes estables a nivel clínico, se permitió un cambio a tratamiento con un azol oral después de al menos 10 días de tratamiento del estudio. En el estudio se inscribió a un total de 14 pacientes neutropénicos con candidiasis invasiva confirmada microbiológicamente (población con IDTM) (11 con anidulafungina; 3 con caspofungina). La mayoría de los pacientes presentaban candidemia solamente. Los patógenos más comunes aislados en el período inicial fueron *C. tropicalis* (4 con anidulafungina, 0 con caspofungina), *C. parapsilosis* (2 con anidulafungina, 1 con caspofungina), *C. krusei* (2 con anidulafungina, 1 con caspofungina) y *C. ciferrii* (2 con anidulafungina, 0 con caspofungina). La tasa de respuesta global satisfactoria al Final del Tratamiento Intravenoso (criterio primario de valoración) fue de 8/11 (72,7%) en el caso de anidulafungina y de 3/3 (100,0%) en el caso de caspofungina (diferencia: -27,3, IC del 95%: -80,9, 40,3); la tasa de respuesta global satisfactoria al Final de Todo el Tratamiento fue de 8/11 (72,7%) en el caso de anidulafungina y de 3/3 (100,0%) en el caso de caspofungina (diferencia: -27,3, IC del 95%: -80,9, 40,3). La mortalidad de toda causa hasta la Visita de Seguimiento de 6 Semanas fue de 4/11 (36,4%) para anidulafungina (población con IDTM) y de 2/3 (66,7%) para caspofungina.

Los pacientes con candidiasis invasiva confirmada microbiológicamente (población con IDTM) y neutropenia se identificaron en un análisis de datos combinados de 4 estudios prospectivos, abiertos, no comparativos y con diseño similar. La eficacia de anidulafungina (dosis de carga intravenosa de 200 mg seguida de dosis intravenosa diaria de 100 mg) se evaluó en 35 pacientes neutropénicos adultos, lo cual se define como un recuento absoluto de neutrófilos ≤ 500 células/mm³ o un recuento de GB ≤ 500 células/mm³ en 22 pacientes o clasificados según el investigador como neutropénicos en el período inicial en 13 pacientes. Se trató a todos los pacientes durante al menos 14 días. En pacientes estables a nivel clínico, se permitió un cambio a tratamiento con un azol oral después de al menos 5 a 10 días de tratamiento con anidulafungina. La mayoría de los pacientes presentaban candidemia solamente (85,7%). Los patógenos más comunes aislados en el período inicial fueron *C. tropicalis* (12 pacientes), *C. albicans* (7 pacientes), *C. glabrata* (7 pacientes), *C. krusei* (7 pacientes) y *C. parapsilosis* (6 pacientes). La tasa de respuesta global satisfactoria al Final del Tratamiento Intravenoso (criterio primario de

valoración) fue de 18/35 (51,4%) y de 16/35 (45,7%) al Final de Todo el Tratamiento. La mortalidad de toda causa al Día 28 fue de 10/35 (28,6%). La tasa de respuesta global satisfactoria tanto al Final del Tratamiento Intravenoso como al Final de Todo el Tratamiento fue de 7/13 (53,8%) en los 13 pacientes con neutropenia evaluados según el investigador en el período inicial.

Infecciones del Tejido Profundo

La eficacia de anidulafungina (dosis de carga intravenosa de 200 mg seguida de dosis intravenosa diaria de 100 mg) en pacientes adultos con candidiasis de tejido profundo confirmada microbiológicamente se evaluó en un análisis de datos combinados de 5 estudios prospectivos (1 comparativo y 4 abiertos). Se trató a los pacientes durante al menos 14 días. En los 4 estudios abiertos se permitió un cambio al tratamiento con un azol oral después de al menos 5 a 10 días de tratamiento con anidulafungina. En el análisis se incluyó a un total de 129 pacientes. Veintiún (16,3%) pacientes presentaban candidemia concomitante. El puntaje APACHE II medio fue de 14,9 (rango de 2 a 44). Los lugares de infección más comunes incluyeron la cavidad peritoneal (54,3%; 70 de 129), tracto hepatobiliar (7,0%; 9 de 129), cavidad pleural (5,4%; 7 de 129) y riñón (3,1%; 4 de 129). Los patógenos más comunes aislados del lugar de tejido profundo en el período inicial fueron *C. albicans* (64,3%; 83 de 129), *C. glabrata* (31,0%; 40 de 129), *C. tropicalis* (11,6%; 15 de 129) y *C. krusei* (5,4%; 7 de 129). La tasa de respuesta global satisfactoria al final del tratamiento intravenoso (criterio primario de valoración) y al final de todo el tratamiento y la mortalidad de toda causa hasta la visita de seguimiento de 6 semanas se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Tasa de Respuesta Global Satisfactoria^a y Mortalidad de Toda Causa en Pacientes con Candidiasis de Tejido Profundo: Análisis Combinado

	Población con IDTM n/N (%)
Respuesta Global Satisfactoria al EOIVT^b	
General	102/129 (79,1)
Cavidad peritoneal	51/70 (72,9)
Tracto hepatobiliar	7/9 (77,8)
Cavidad pleural	6/7 (85,7)
Riñón	3/4 (75,0)
Respuesta Global Satisfactoria al EOT^b	94/129 (72,9)
Mortalidad de Toda Causa	40/129 (31,0)

^a Una respuesta global satisfactoria se definió como éxito clínico y microbiológico

^b EOIVT: Final del Tratamiento Intravenoso; EOT: Final de Todo el Tratamiento

Candidiasis Esofágica

Anidulafungina se evaluó en un estudio doble ciego, de doble simulación, aleatorizado de Fase 3. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir anidulafungina, una vez al día por vía IV (100 mg dosis de carga seguido de 50 mg/día) o fluconazol oral (200 mg dosis de carga seguido de 100

mg/día). La duración del tratamiento fue de 7 días después de la resolución de los síntomas durante un mínimo de 14 días y un máximo de 21 días. De los 442 pacientes con candidiasis esofágica confirmada por cultivo, el 91% tenía *C. albicans* aislada en los valores normales. Los grupos de tratamiento fueron similares en las características demográficas y otras características basales. En este estudio, de los 280 pacientes examinados, 237 (84.6%) tuvieron resultados positivos para VIH. En ambos grupos el tiempo medio de resolución de los síntomas fue de 5 días y la duración media de tratamiento fue de 14 días.

El objetivo primario fue el resultado endoscópico al finalizar la terapia (EOT, por sus siglas en inglés). Los pacientes fueron considerados clínicamente evaluables si recibían al menos 10 días de tratamiento, si tuvieron una evaluación EOT con resultado clínico que no sea “indeterminado”, si tuvieron una endoscopia al EOT, y si no se encontró ninguna violación al protocolo antes de la visita EOT que pudiera afectar la evaluación de la eficacia. Una endoscopia exitosa, se define como una cura (grado endoscópico de 0 en una escala de severidad de 4 puntos) o mejoría (disminución de uno o más grados con respecto al valor basal), se han visto 225/231 (97.4%) de pacientes tratados con anidulafungina y 233/236 (98.7%) de pacientes tratados con fluconazol. La mayoría de estos pacientes tuvieron una cura en la endoscopia (grado = 0). La diferencia entre los grupos en la tasa de éxito global (anidulafungina menos fluconazol) fue de -1.3% (95% CI: -3.8, 1.2).

Dos semanas después de completar la terapia, el grupo de anidulafungina tuvieron significativamente más recaídas endoscópicamente documentadas que el grupo de fluconazol, 120/225 (53.3%) vs. 45/233 (19.3%), respectivamente. La diferencia entre el grupo de tratamiento (anidulafungina menos fluconazol) fue de 34% (95% CI: 25.8, 42.3).

El éxito clínico (cura o mejoría de los síntomas clínicos que incluye odinofagia/disfagia y dolor retroesternal) se produjo en 229/231 (99.1%) de los pacientes tratados con anidulafungina y en 235/236 (99.6%) de los pacientes tratados con fluconazol al final del tratamiento. Para los pacientes con *C. albicans*, el éxito microbiológico se produjo en 142/162 (87.8%) del grupo tratado con anidulafungina y 157/166 (94.6%) del grupo tratado con fluconazol al final del tratamiento. Para pacientes con especies de *Candida* diferentes a *C. albicans*, el éxito se produjo en 10/12 (83.3%) del grupo tratado con anidulafungina y en 14/16 (87.5%) del grupo tratado con fluconazol.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Características Farmacocinéticas Generales

La farmacocinética de la anidulafungina ha sido caracterizada en sujetos saludables, poblaciones especiales y pacientes. Se observó una variabilidad intersujeto baja en la exposición sistémica (coeficiente de variación de aproximadamente 25%). El estado estacionario se alcanzó el primer día, después de una dosis de carga (el doble de la dosis de mantenimiento).

Distribución

La farmacocinética de la anidulafungina se caracteriza por una vida media de distribución rápida

(0,5-1 hora) y un volumen de distribución de 30-50 L, que es similar al volumen de líquido corporal total. La anidulafungina se une extensamente (>99%) a las proteínas del plasma humano.

Biotransformación

No se ha observado metabolismo hepático de la anidulafungina. La anidulafungina no es un sustrato, inductor o inhibidor clínicamente significativo relevante de las isoenzimas del citocromo P450. Es improbable que la anidulafungina tenga efectos clínicamente relevantes sobre el metabolismo de drogas metabolizadas por las isoenzimas del citocromo P450.

La anidulafungina sufre degradación química lenta a temperatura y pH fisiológico, para formar un péptido de anillo abierto que carece de actividad antimicótica. La vida media de degradación *in vitro* de la anidulafungina, bajo condiciones fisiológicas, es aproximadamente de 24 horas. *In vivo*, el producto de anillo abierto es convertido subsiguientemente a productos de degradación peptídicos, que se eliminan preferencialmente a través de excreción biliar.

Eliminación

La depuración de la anidulafungina es de alrededor de 1 L/h. La anidulafungina tiene una vida media de eliminación predominante de aproximadamente 24 horas, que caracteriza la mayor parte del perfil concentración plasmática-tiempo y una vida media terminal de 40-50 horas, que caracteriza la fase de eliminación terminal del perfil.

En un estudio clínico de dosis única, se administró anidulafungina marcada radiactivamente (¹⁴C) (~88 mg) a sujetos saludables. Aproximadamente un 30% de la dosis radioactiva administrada se eliminó en las heces durante 9 días, del cual menos del 10% era droga intacta. Menos del 1% de la dosis radioactiva administrada fue excretada en la orina. Las concentraciones de anidulafungina cayeron por debajo del límite de cuantificación a los 6 días post-dosificación. En la sangre, orina y heces, se recuperaron cantidades insignificantes de radioactividad derivada de la droga, a las 8 semanas post-dosificación.

Linealidad

La anidulafungina muestra una farmacocinética lineal en un amplio rango de dosis diarias únicas (15-130 mg).

Poblaciones Especiales

Pacientes con infecciones fúngicas

La farmacocinética de la anidulafungina en pacientes con infecciones fúngicas es similar, de acuerdo con los análisis farmacocinéticos poblacionales, a la observada en sujetos saludables. Con el régimen de dosis diaria 200/100 mg, a una velocidad de infusión de 1 mg/min, la $C_{máx}$ en el estado estacionario y las concentraciones valles C_{min} en estado estacionario pueden alcanzar aproximadamente 7 y 3 mg/L, respectivamente, con un ABC promedio de aproximadamente 110 mg·h/L.

Peso

Aunque el peso se identificó como una fuente de variabilidad en la depuración, en el análisis farmacocinético poblacional, el peso es de poca relevancia en la farmacocinética de la anidulafungina.

Género

Las concentraciones plasmáticas de anidulafungina en hombres y mujeres saludables, fueron similares. En estudios de dosis múltiples en pacientes, la depuración de la droga fue un poco más rápida (aproximadamente 22%) en los hombres.

Edad Avanzada

Los análisis farmacocinéticos poblacionales, mostraron que la mediana de la depuración (CL) es ligeramente diferente entre el grupo de edad avanzada (pacientes ≥ 65 , mediana del CL = 1,07 L/h) y el grupo de edad no-avanzada (pacientes < 65 , mediana del CL = 1,22 L/h); sin embargo, el rango de la depuración fue similar.

Etnia

La farmacocinética de la anidulafungina fue similar entre Caucásicos, Negros, Asiáticos e Hispanos.

Positividad de VIH

No se requieren ajustes de dosis debidos a positividad del VIH, independientemente de la terapia antirretroviral concomitante.

Insuficiencia Hepática

La anidulafungina no es metabolizada en el hígado. La farmacocinética de la anidulafungina fue estudiada en sujetos con insuficiencia hepática de clase A, B o C Child-Pugh. Las concentraciones de anidulafungina no se vieron aumentadas en sujetos con algún grado de insuficiencia hepática. Aunque se observó una ligera disminución en el ABC en los pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh C, la disminución cayó dentro del rango de los estimados poblacionales determinados para los sujetos saludables.

Insuficiencia Renal

La anidulafungina tiene una depuración renal insignificante ($<1\%$). En un estudio clínico de sujetos con insuficiencia renal leve, moderada, severa o en estadio terminal (dependiente de diálisis), la farmacocinética de la anidulafungina fue similar a la observada en sujetos con función renal normal. La anidulafungina no es dializable y se puede administrar independientemente del horario de la hemodiálisis.

Pediatría

La farmacocinética de la anidulafungina después de dosis diarias, fue investigada en 24 pacientes inmunocomprometidos pediátricos (2 a 11 de edad) y adolescentes (12 a 17 de edad) con neutropenia. El estado estacionario se alcanzó el primer día después de una dosis de carga (el doble de la dosis de mantenimiento) y la $C_{\text{máx}}$ y el ABC aumentaron en forma proporcional con la dosis. Las exposiciones sistémicas después de dosis de mantenimiento diarias de 0,75 y 1,5

mg/kg/día, en pacientes con edades de 2 a 17 años fueron comparables a los observados en adultos después de 50 y 100 mg/día, respectivamente.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Los datos no-clínicos no revelaron riesgos especiales para los humanos, de acuerdo con estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad aguda, toxicidad de dosis repetidas y toxicidad de reproducción. En estudios de 3 meses, se observó evidencia de toxicidad hepática, incluyendo enzimas elevadas y alteraciones morfológicas, tanto en ratas como en monos, en dosis 4 a 6 veces más altas que la exposición terapéutica clínica prevista. Los estudios *in vitro* e *in vivo* de genotoxicidad con anidulafungina, no dieron evidencia de potencial genotóxico. No se han realizado estudios de larga duración en animales, para evaluar el potencial carcinogénico de la anidulafungina.

La administración de la anidulafungina a ratas, no indicó ningún efecto sobre la reproducción, incluyendo fertilidad masculina y femenina.

La anidulafungina atravesó la barrera placentaria en ratas y fue detectada en el plasma fetal. Se desconoce el riesgo potencial para el feto humano.

La anidulafungina fue encontrada en la leche de ratas amamantando. No se sabe si la anidulafungina se excreta en la leche humana.

La anidulafungina no produjo ninguna toxicidad relacionada con el desarrollo en ratas, en la dosis más alta de 20 mg/kg/día, una dosis que es equivalente a 2 veces la dosis terapéutica de mantenimiento de 100 mg, con base en el área relativa de la superficie corporal. Los efectos sobre el desarrollo observados en conejos, (pesos fetales ligeramente disminuidos) ocurrieron en el grupo de la dosis más alta, dosis esta que también produjo toxicidad materna.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de Excipientes

Fructosa

Manitol

Polisorbato 80

Ácido Tartárico

Hidróxido de sodio (para ajustar pH)

Ácido clorhídrico (para ajustar pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no puede ser mezclado o administrado conjuntamente con otros medicamentos o electrolitos, excepto los que se mencionan en la sección **6.6**.

6.3 Período de Validez

Polvo: 36 meses

Solución Reconstituida:

Almacenar a temperaturas de hasta 25°C por 24 horas.

Solución de Infusión:

La solución para infusión puede ser almacenada hasta 25°C por hasta 48 horas y se puede almacenar congelada (por debajo de 0°C) por al menos 72 horas.

6.3.1 Precauciones especiales de almacenaje

Para las condiciones de almacenaje de medicamento reconstituido y diluido, ver la sección 6.3.

Almacénese refrigerado (2°C - 8°C). El polvo puede retornar al almacenamiento en refrigeración después de excursiones de almacenamiento de hasta 96 horas a temperaturas de hasta 25°C.

“Todo Medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños”

6.4 Naturaleza y contenidos de los envases/empaques

Polvo:

100 mg de liofilizado en un vial de vidrio Tipo 1 de 30 mL, con un tapón elastomérico (caucho butílico con un recubrimiento de polímero inerte en la superficie de contacto con el producto y el lubricante en la parte superior para facilitar la mecanización) y sello de aluminio/ polipropileno con tapa flip-off.

Presentación Comercial: Caja x 1 vial con 100 mg de polvo liofilizado para reconstituir solución inyectable.

6.5 Precauciones especiales para la disposición de un medicamento usado o de materiales de desecho derivados de tal medicamento y otras manipulaciones del producto

La anidulafungina puede ser reconstituida en agua para inyección y diluida subsiguientemente SOLAMENTE con cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) para infusión o glucosa 50 mg/mL (5%) para infusión. La compatibilidad de la anidulafungina reconstituida con sustancias intravenosas, aditivos o medicamentos diferentes al cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) para infusión o glucosa 50 mg/mL (5%) para infusión, no ha sido establecida.

Reconstitución

Reconstituya asépticamente cada vial en 30 mL de agua para inyección, para obtener una concentración de 3,33 mg/mL. La solución reconstituida debe estar transparente y libre de partículas visibles. La solución reconstituida debe ser diluida dentro de una hora.

Dilución e Infusión

Transfiera asepticamente el contenido del/los vial(es) reconstituido(s) a una bolsa IV (o frasco) conteniendo o cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) para infusión o glucosa 50 mg/mL (5%) para infusión, suficiente para obtener la concentración apropiada de anidulafungina. La tabla que sigue proporciona los volúmenes necesarios para obtener cada dosis.

Requerimientos de Dilución para la Administración de la Anidulafungina

Dosis	Número de Empaque Unitarios Necesarios (viales)	Volumen Reconstituido Total Requerido	Volumen de Infusión ^A	Volumen de Infusión Total	Velocidad de Infusión	Tiempo mínimo de duración de la infusión
50 mg	1-50 mg	15 mL	50 mL	65 mL	1,4mL/min	45 min
100 mg	2-50 mg Ó 1-100 mg	30 mL	100 mL	130 mL	1,4mL/min	90 min
200 mg	4-50 mg Ó 2-100 mg	60 mL	200 mL	260 mL	1,4mL/min	180 min

^A Cualquiera de los dos siguientes, cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) para infusión o glucosa 50 mg/mL (5%) para infusión.

^B Concentración de la solución para infusión es 0.77 mg/mL.

Los medicamentos de administración parenteral, deben ser inspeccionados visualmente antes de la administración, para detectar materia particulada y cambio de color, siempre que la solución y el envase lo permitan. Si se identifica materia particulada o cambio de color, descartar la solución.

La velocidad de infusión no debe sobrepasar 1.1 mg/minuto (ver sección 4.4 y 4.8). La velocidad de infusión es equivalente a 1.4,mL/min para la dosis de 50 mg ,100 mg y 200 mg.

Solo para usarlo una vez. Los materiales de desecho se deben disponer de acuerdo con los requisitos locales.

Fabricado por: Pharmacia & Upjohn Company, Kalamazoo, USA

Importado y Distribuido por: Pfizer Cía Ltda., Quito - Ecuador

Basado en CDS V6.0 del 31 de Octubre de 2017

Título del Documento del Producto: Anidulafungina

Fecha Efectiva:
Versión:
Reemplaza a:

31 de Octubre de 2017
6.0
20 de Enero de 2012