

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

**Equaltha<sup>®</sup>**  
Anidulafungina  
Solución  
**100 mg**

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Equaltha

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Anidulafungina

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

#### Solución

Cada frasco ampula con liofilizado  
contiene:

*Anidulafungina*

*100 mg*

Excipiente csp

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Anidulafungina está indicada en el tratamiento de la candidiasis invasora, incluyendo candidemia en pacientes adultos.

Tratamiento de candidiasis esofágica en pacientes adultos (Ver sección ***Farmacocinética y Farmacodinamia en humanos***)

### 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

#### Propiedades Farmacocinéticas.

Características farmacocinéticas generales.

La farmacocinética de la anidulafungina fue caracterizada en sujetos sanos, en poblaciones especiales y en pacientes. Se observó una baja variabilidad interindividual en la exposición sistémica (coeficiente de variación del 25% aproximadamente). Se alcanzó el estado estable el primer día después de la dosis de carga (el doble de la dosis de mantenimiento diaria).

#### Distribución

La farmacocinética de la anidulafungina se caracteriza por una rápida distribución de la vida media (0,5 -1 hora) y un volumen de distribución de 30-50 L que es similar al volumen total del fluido corporal. La anidulafungina está ligada ampliamente (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas.

#### Biotransformación

No se ha observado el metabolismo hepático de la anidulafungina. La anidulafungina no es un sustrato, inductor o inhibidor de las isoenzimas del citocromo P450 relevante en términos clínicos. Es poco probable que la anidulafungina tenga efectos relevantes en

términos clínicos sobre el metabolismo de los fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450.

La anidulafungina atraviesa una degradación química lenta a temperatura y pH fisiológicos, hasta un péptido de anillo abierto que carece de actividad fúngica. La vida media de degradación *in vitro* de la anidulafungina en condiciones fisiológicas es aproximadamente de 24 horas. *In vivo*, el producto de anillo abierto se convierte posteriormente en degradantes peptídicos y se elimina principalmente a través de la excreción biliar.

### **Eliminación**

La depuración de la anidulafungina es aproximadamente de 1 l/h. La anidulafungina tiene una vida media de eliminación predominante de aproximadamente 24 horas, que caracteriza la gran parte del perfil del tiempo de concentración plasmática, 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 por radiación (<sup>14</sup>C) (~88 mg) a pacientes sanos. Aproximadamente el 30% de la dosis radioactiva administrada se eliminó en las heces durante 9 días, de la cual menos del 10% era medicamento intacto.

Menos del 1% de la dosis radioactiva administrada se excretó a través de la orina. Las concentraciones de anidulafungina disminuyeron por debajo de los límites más bajos de cuantificación después de 6 días posteriores a la dosis. Las cantidades imperceptibles de la radioactividad derivada del medicamento se habían recuperado en la sangre, la orina y excrementos a las 8 semanas posteriores a la dosis.

### **Linealidad**

La anidulafungina demuestra farmacocinética lineal a lo largo de 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 a la observada en pacientes sanos en base a análisis farmacocinéticos de la población. Con un régimen de dosis diaria de 200/100 mg a una índice de infusión de 1 mg/min, la C<sub>máx</sub> en estado estacionario y la C<sub>mín</sub> de las concentraciones mínimas pudieron alcanzar aproximadamente 7 y 3 mg/L, respectivamente, con una ABC promedio en estado estacionario aproximadamente de 110 mg·h/L.

#### *Peso*

A pesar de que el peso se identificó como la fuente de variabilidad en la depuración en el análisis farmacocinético de la población, el peso tuvo una pequeña relevancia clínica en la farmacocinética de la anidulafungina.

#### *Género*

Las concentraciones plasmáticas de la anidulafungina en hombres y mujeres sanos fueron similares. En estudios de pacientes con dosis múltiples, la depuración del medicamento fue ligeramente más rápida (aproximadamente el 22%) en los hombres.

#### *Ancianos*

El análisis farmacocinético de la población demostró una mediana de depuración con una diferencia leve entre el grupo de ancianos (pacientes ≥ 65, mediana de CL = 1,07 l/h) y el grupo cuyos pacientes no son ancianos (pacientes < 65, mediana de CL = 1,22 L/h); sin embargo, el rango de depuración fue similar.

#### *Origen étnico*

La farmacocinética de la anidulafungina fue similar en caucásicos, negros, asiáticos e hispanos.

#### *Positividad al VIH*

No se requieren ajustes de dosis en base a la positividad al VIH, independientemente de la terapia retroviral concomitante.

#### *Insuficiencia hepática*

La anidulafungina no se metaboliza hepáticamente. Se examinó la farmacocinética de la anidulafungina en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh de clase A, B o C. Las concentraciones de anidulafungina no aumentaron en pacientes que padecieran cualquier grado de insuficiencia hepática. A pesar de que se observó una leve disminución de la ABC en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh C, la disminución se encontró dentro del rango de las estimaciones poblacionales identificadas en pacientes sanos.

#### *Insuficiencia renal*

La anidulafungina presenta una depuración renal insignificante (< 1%). En un estudio clínico de pacientes que padecían una insuficiencia renal leve, moderada, grave o de fase terminal (dependiente de diálisis), la farmacocinética de la anidulafungina fue similar a aquella observada en pacientes con función renal normal. La anidulafungina no puede dializarse y se puede administrar independientemente del horario de realización de la hemodiálisis.

#### *Pacientes pediátricos*

Se investigó la farmacocinética de la anidulafungina después de las dosis diarias en 24 pacientes pediátricos inmunocomprometidos (de 2 a 11 años de edad) y en adolescentes (de 12 a 17 años de edad) con neutropenia. El estado estable se alcanzó el primer día después de una dosis de carga (el doble de la dosis de mantenimiento) y la  $C_{máx}$  y la  $ABC_{ss}$  en estado estacionario aumentaron de manera proporcional a las dosis. Las exposiciones sistémicas luego de las dosis diarias de mantenimiento, 0.75 y 1.5 mg/kg/diarios en pacientes de 2 a 17 años de edad fueron comparables a aquellas observadas en adultos luego de recibir 50 y 100 mg diarios, respectivamente.

### **Propiedades Farmacodinámicas.**

#### **Propiedades generales**

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

#### *Modo de acción*

La anidulafungina es una equinocándina semisintética, un lipopéptido sintetizado de un producto de fermentación de *Aspergillus nidulans*.

La anidulafungina de manera selectiva inhibe al 1,3-β-D glucano sintasa, una enzima presente en células fúngicas pero no de mamíferos. Esto resulta en una inhibición de la formación de 1,3-β-D-glucano, un compuesto esencial de la pared celular fúngica. La anidulafungina ha demostrado actividad fungicida frente a especies de *Candida* y actividad frente a regiones de crecimiento celular activo de hifa de *Aspergillus fumigatus*.

#### *Actividad in vitro*

La anidulafungina presenta actividad *in vitro* frente a especies de *Candida*, incluyendo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. lusitaniae*, y *C. guilliermondii* y especies de *Aspergillus*, con la inclusión de *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, y *A. terreus*. Su actividad no se ve afectada por la resistencia a otras clases de agentes antifúngicos.

Los valores de Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) se determinaron de conformidad con los métodos estándar de referencia para levaduras aprobados por el Clinical and Laboratory Standard Institute (Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio; CLSI) M27 y M38. La relación entre la respuesta clínica y la actividad *in vitro* aún deben dilucidarse.

Hay reportes aislados de casos de *Candida* con susceptibilidad reducida a equinocandina, incluyendo anidulafungina, pero el significado clínico de estas observaciones se desconoce.

#### *Actividad in vivo*

La anidulafungina administrada parenteralmente resultó ser efectiva en especies de *Candida*, en modelos de ratón y conejo inmunocompetentes e inmunocomprometidos. El tratamiento con anidulafungina prolongó la supervivencia y también redujo la carga orgánica de las especies de *Candida* en los órganos.

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

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

#### *En combinación con otros agentes antimicóticos*

Los estudios *in vitro* de anidulafungina en combinación con fluconazol, itraconazol y Amfotericina B no sugieren un antagonismo de la actividad antifúngica frente a las especies de *Candida*. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Los estudios *in vitro* han evaluado la actividad de la anidulafungina en combinación con itraconazol, voriconazol y Amfotericina B frente a especies de *Aspergillus*. La combinación de anidulafungina y de Amfotericina B demostró indiferencia en 16 de 26 cepas, mientras que la anidulafungina en combinación o bien con itraconazol o con voriconazol demostró sinergia frente a 18 de 26 cepas. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados.

### **Información a partir de estudios clínicos**

#### **Candidemia y otras formas de candidiasis invasora**

La seguridad y la eficacia de la anidulafungina se evaluaron en un estudio fundamental, de fase 3, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y multinacional realizado con pacientes que padecen candidemia y/o otras formas de candidiasis invasora, relacionada con signos clínicos de infección.

Se aleatorizó a los pacientes para que reciban diariamente por vía intravenosa anidulafungina (200 mg como dosis de carga seguidos de 100 mg como dosis de mantenimiento) o fluconazol por vía intravenosa (800 mg como dosis de carga, seguidos de 400 mg como dosis de mantenimiento). Se estratificó a los pacientes según el puntaje APACHE II ( $\leq 20$  y  $>20$ ) y la presencia o ausencia de neutropenia. Se excluyó del estudio a los pacientes con endocarditis, osteomielitis o meningitis por *Candida*, o aquellos que padecían una infección a causa de *C. krusei*. El tratamiento se administró durante al menos 14 días, sin superar los 42 días. Se les permitió a los pacientes de ambos brazos del estudio cambiar a la vía oral para tomar el fluconazol después de al menos 10 días de terapia intravenosa, siempre que pudieran tolerar la medicación por vía oral, no tuvieran fiebre durante al menos 24 horas y sus cultivos de sangre más reciente tuvieran un resultado negativo en lo que respecta a especies de *Candida*.

Los pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio y cuyo cultivo fue positivo respecto de especies de *Candida* proveniente de una zona normalmente estéril antes de ingresar al estudio (población modificada con intención de tratar [MITT]) se incluyeron en el análisis principal de la respuesta general al final de la terapia intravenosa. Una respuesta general exitosa requirió una mejora clínica y una

erradicación microbiológica. Se hizo un seguimiento de los pacientes durante seis semanas después del final de la terapia.

Se aleatorizó a doscientos cincuenta y seis pacientes (entre 16 y 91 años de edad) al tratamiento y recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio. Hubo doscientos cuarenta y cinco pacientes (127 del brazo de anidulafungina, 118 de la rama de fluconazol) que cumplieron con los criterios de inclusión en la población MITT. De todos estos, 219 pacientes (116 del brazo de anidulafungina (el 91,3%), 103 del brazo del fluconazol [el 87,3%]) padecían únicamente de candidemia; el 5,5% de los pacientes del brazo de anidulafungina y el 9,3% pacientes del brazo de fluconazol tenían infecciones en otras zonas normalmente estériles; finalmente el 3,1% de los pacientes del brazo de anidulafungina y el 3,4% de los pacientes del brazo del fluconazol tenían ambas afecciones (candidemia e infecciones en zonas normalmente estériles). Las especies más frecuentes aisladas al momento inicial fueron *C. albicans* (el 63,8% del brazo de la anidulafungina, el 59,3% del brazo de fluconazol), luego *C. glabrata* (el 15,7%, el 25,4%), *C. parapsilosis* (el 10,2%, el 13,6%) y *C. tropicalis* (el 11,8%, el 9,3%). La mayoría (el 97%) de los pacientes no eran neutrópenicos (ANC > 500) y el 81% tenía puntajes APACHE II menores que o iguales a 20.

Al final de la terapia intravenosa, la anidulafungina fue superior que el fluconazol en el tratamiento de pacientes con candidemia y/u otras formas de candidiasis invasora. En el brazo de la anidulafungina, 96 pacientes (el 75,6%) manifestaron un éxito general frente a 71 pacientes (el 60,2%) en el brazo de fluconazol. La diferencia entre los grupos en el índice de éxito general (el índice general de éxito de la anidulafungina menos el índice general de éxito del fluconazol) fue del 15,4% (95% CI: 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  $\leq 500$  células/mm<sup>3</sup>, recuento de GB  $\leq 500$  células/mm<sup>3</sup> 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 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 presentaron solamente candidemia (84,8%; 39/46). Los patógenos más comunes aislados en el período inicial fueron *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 por cualquier 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  $\leq 500$  células/mm<sup>3</sup> 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 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 presentaron 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  $\leq 500$  células/mm<sup>3</sup> o un recuento de GB  $\leq 500$  células/mm<sup>3</sup> 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 azol oral después de al menos 5 a 10 días de tratamiento con anidulafungina. La mayoría de los pacientes presentaron 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 a tratamiento con 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 pacientes (16,3%) presentaron 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<sup>a</sup> y Mortalidad de Toda Causa en Pacientes con Candidiasis de Tejido Profundo: Análisis Agrupado**

	Población con IDTM n/N (%)
<b>Respuesta Global Satisfactoria al EOIVT<sup>b</sup></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)
<b>Respuesta Global Satisfactoria al EOT<sup>b</sup></b>	94/129 (72,9)
<b>Mortalidad de Toda Causa</b>	40/129 (31,0)

<sup>a</sup> Una respuesta global satisfactoria se definió como éxito clínico y microbiológico

<sup>b</sup> EOIVT: Final del Tratamiento Intravenoso; EOT: Final de Todo el Tratamiento

---

### **Candidiasis Esofágica**

Se evaluó la anidulafungina en un estudio de Fase 3, aleatorizado, doble ciego con doble simulación. Los pacientes fueron aleatorizados para que recibieran anidulafungina una vez al día I.V. (100 mg de dosis de carga seguidos de 50 mg por día) o fluconazol oral (200 mg de dosis de carga seguidos de 100 mg/día). La duración del tratamiento fue de 7 días luego de la resolución de los síntomas durante un mínimo de 14 y un máximo de 21 días. De los 442 pacientes con candidiasis esofágica confirmada por cultivo, el 91% tuvo *C. albicans* aislada en el periodo basal. Los grupos de tratamiento fueron similares con respecto a los datos demográficos y otras características basales. En este estudio, de los 280 pacientes analizados, 237 (84,6%) dieron positivo en la prueba de VIH. En ambos grupos, la mediana de tiempo hasta la resolución de los síntomas fue de 5 días y la duración mediana del tratamiento fue de 14 días.

El criterio de valoración primario fue el resultado endoscópico al final del tratamiento (EOT). Se consideró que los pacientes eran clínicamente evaluables si recibían por lo menos 10 días de tratamiento, una evaluación de EOT con un resultado clínico distinto de “indeterminado”, una endoscopia en el EOT y no realizaban ninguna violación al protocolo antes de la visita EOT que pudiera afectar la evaluación de la eficacia. Se observó éxito endoscópico, definido como cura (grado endoscópico de 0 en una escala de severidad de 4 puntos) o mejora (descenso de uno o más grados con respecto al periodo basal) en 225/231 (97,4%) pacientes tratados con anidulafungina y en 233/236 (98,7%) pacientes tratados con fluconazol. La mayoría de estos pacientes tuvo una cura endoscópica (grado=0). La diferencia entre los grupos en cuanto a la proporción de éxito total (anidulafungina menos fluconazol) fue de -1,3% (IC del 95%: -3,8; 1,2).

Dos semanas después de completar el tratamiento, el grupo de anidulafungina tuvo una cantidad significativamente mayor de recaídas documentadas endoscópicamente que el grupo de fluconazol, 120/225 (53,3%) frente a 45/233 (19,3%), respectivamente. La diferencia entre los grupos de tratamiento (anidulafungina menos fluconazol) fue del 34% (IC del 95%: 25,8; 42,3).

El éxito clínico (cura o mejora de los síntomas clínicos, entre ellos, odinofagia/disfagia y dolor retroesternal) ocurrió 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. En los pacientes con *C. albicans*, el éxito microbiológico ocurrió en 142/162 (87,7%) en el grupo tratado con anidulafungina y en 157/166 (94,6%) en el grupo tratado con fluconazol al final del tratamiento. En los pacientes con especies de *Candida* distintas de *C. albicans*, el éxito ocurrió en 10/12 (83,3%) en el grupo tratado con anidulafungina y en 14/16 (87,5%) en el grupo tratado con fluconazol.

## **6. CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Hipersensibilidad a otros medicamentos de la clase equinocándinas (p. ej. la caspofungina).

## **7. PRECAUCIONES GENERALES**

### **Reacciones anafilácticas**

Se reportaron reacciones anafilácticas, incluyendo choque, con el uso de anidulafungina. De presentarse tales reacciones, el tratamiento con anidulafungina deberá ser discontinuado y se deberá ofrecer el tratamiento apropiado.

### **Reacciones relacionadas a la infusión**

Los eventos adversos con anidulafungina relacionados con infusión incluyen exantema, urticaria, rubor, prurito, disnea, broncoespasmo e hipotensión. Los eventos adversos relacionados con la infusión son poco frecuentes cuando el índice de infusión de la anidulafungina no supera los 1.1 mg/minuto. (Ver sección Dosis y vía de administración y sección Reacciones secundarias y adversas)

### **Efectos hepáticos**

Se ha observado elevación de enzimas hepáticas en sujetos sanos y pacientes tratados con anidulafungina. En algunos pacientes en condiciones médicas subyacentes graves que estuvieron recibiendo concomitantemente múltiples medicamentos, han ocurrido anomalías hepáticas clínicamente significantes. Casos aislados de disfunción hepática significativa, hepatitis, o insuficiencia hepática han sido reportadas; la relación causal con anidulafungina no ha sido establecida. Los pacientes con incremento de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con anidulafungina debieran ser monitorizados para evidenciar deterioro de la función hepática y evaluar el riesgo/beneficio de continuar el tratamiento con anidulafungina.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria**

No hay estudios en los efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

## **8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

Los estudios en animales no demostraron toxicidad reproductiva selectiva (Ver sección ***Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis sobre la fertilidad***). No existen datos adecuados o bien controlados respecto al uso de la anidulafungina en mujeres embarazadas. Por lo tanto, la anidulafungina debe emplearse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo para el feto. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Los estudios en animales han demostrado la excreción de la anidulafungina en la leche materna. Se desconoce si la anidulafungina se excreta en la leche materna humana. La decisión de continuar/interrumpir el amamantamiento o de continuar/interrumpir la terapia con anidulafungina debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la leche materna para el niño y el beneficio de la anidulafungina para la madre.

## **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

Mil quinientos sesenta y cinco (1565) pacientes en ensayos clínicos recibieron anidulafungina endovenosa (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 frente al fluconazol, 2 no comparativos) evaluaron la eficacia de la anidulafungina (100 mg) en pacientes con candidemia y otras infecciones de *Candida* en tejidos profundos. En estos tres estudios [Base de datos Candidiasis invasora/candidemia (ICC)], un total de 204 pacientes recibieron anidulafungina, 119 durante  $\geq 14$  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 su discontinuación.

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

Se han reportado eventos adversos relacionados con la infusión de anidulafungina, los cuales incluyen erupción, urticaria, enrojecimiento, prurito, disnea, broncoespasmo e hipotensión. (Ver Sección Precauciones generales)

**Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento**

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas al Medicamento</b>
Infecciones e infestaciones	Colitis por Clostridium Fungemia Candidiasis Candidiasis oral
Trastornos del sistema linfático y la sangre	Trombocitopenia Trombocitemia Coagulopatía
Trastornos del sistema inmunitario	Choque anafiláctico* <sup>#</sup> Reacción anafiláctica* <sup>#</sup>
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipocalcemia Hipercalcemia Hiperglucemia Hipomagnesemia Hipercalcemia Hipernatremia
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones Dolor de cabeza
Trastornos oculares	Visión borrosa Alteraciones visuales Dolor ocular
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular Extrasístoles ventriculares Arritmia sinusal Bloqueo de rama derecha
Trastornos vasculares	Trombosis Hipertensión Rubefacción Bochornos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Incontinencia fecal Diarrea Náuseas Vómitos Estreñimiento Dolor abdominal superior
Trastornos hepatobiliares	Colestasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria Prurito generalizado Erupciones Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Dolor en el lugar de la infusión
Pruebas complementarias	Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma Electrocardiograma anormal Disminución de potasio en sangre

**Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
	Disminución del recuento de plaquetas Aumento de creatinina en sangre Aumento de urea en sangre Aumento de amilasa en sangre Aumento de lipasa Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de fosfatasa alcalina en sangre Aumento de aspartato aminotransferasa Aumento de bilirrubina en sangre Prueba de función hepática anormal Disminución de magnesio en sangre Aumento de gamma glutamiltransferasa Aumento de enzima hepática Aumento de transaminasas Aumento del recuento de plaquetas

RAM identificada en el período post comercialización.

# Consulte la sección 7.

En la evaluación de la seguridad en la población de pacientes en fase 2/3 (N = 669), se notaron los siguientes eventos adversos adicionales, neutropenia, leucopenia, anemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, ansiedad, delirios, estado de confusión, alucinaciones auditivas, mareos, parestesia, mielínolisis central pontina, disgeusia, síndrome de Guillain-Barré, temblores, percepción alterada de la profundidad visual, sordera unilateral, flebitis, tromboflebitis superficial, hipotensión, linfangitis, dispepsia, sequedad en la boca, úlcera esofágica, necrosis hepática, edema angioneurótico, hiperhidrosis, mialgia, monoartritis, insuficiencia renal, hematuria, pirexia, escalofríos, edema periférico, reacción en la zona de la inyección, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, aumento de lactato deshidrogenasa en sangre, disminución del recuento de linfocitos.

**10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**

Los estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo* y los estudios clínicos han demostrado que la anidulafungina no es un sustrato, ni un inductor o un inhibidor de las isoenzimas del citocromo P450 relevante en términos clínicos. Únicamente se han realizado estudios de interacción en adultos. La anidulafungina presenta una depuración renal insignificante (<1%). Se esperan interacciones mínimas con la medicación concomitante (Ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Los estudios *in vitro* demostraron que la anidulafungina no se metaboliza mediante el citocromo humano P450 o mediante hepatocitos humanos aislados, y la anidulafungina no inhibe de manera significativa las actividades de las isoformas humanas CYP (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A) en concentraciones relevantes en términos clínicos.

No se observaron interacciones medicamentosas relevantes en términos clínicos con los siguientes fármacos que probablemente se administren concomitantemente con anidulafungina.

**Ciclosporina** (sustrato de CYP3A4): En un estudio realizado con 12 pacientes sanos a los que se les administró 100 mg/diarios de anidulafungina sola, luego de una dosis de carga de 200 mg y en combinación con 1,25 mg/kg de ciclosporina por vía oral dos veces al día, la concentración máxima plasmática en estado estacionario (C<sub>máx</sub>) de la anidulafungina no se vio alterada significativamente por la ciclosporina; sin embargo, el

área debajo de la curva de concentración-tiempo (ABC) en estado estacionario aumentó en un 22%. Un estudio *in vitro* ha demostrado que la anidulafungina no tuvo efecto alguno sobre el metabolismo de la ciclosporina. Los eventos adversos observados en este estudio coincidieron con aquellos observados en otros estudios en los que únicamente se administró anidulafungina. No se requiere la realización de un ajuste de las dosis de ninguno de los medicamentos cuando se los administra en forma conjunta.

**Voriconazol** (inhibidor y sustrato de CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4): En un estudio realizado en 17 pacientes sanos a los que se les administró 100 mg diarios de anidulafungina luego de una dosis de carga de 200 mg o 200 mg de voriconazol dos veces al día por vía oral, luego de 400 mg dos veces el primer día como dosis de carga, y ambos en combinación, la  $C_{m\acute{a}x}$  y la ABC en estado estacionario de la anidulafungina y el voriconazol no se vieron afectados significativamente por la administración concomitante. No se requiere el ajuste de las dosis de ninguno de los medicamentos cuando se los administra en forma conjunta.

**Tacrolimus** (sustrato del CYP3A4): En un estudio realizado con 35 pacientes sanos a los que se les administró únicamente una dosis por vía oral de 5 mg de tacrolimus, 100 mg diarios de anidulafungina luego de una dosis de carga de 200 mg y ambos en combinación, la  $C_{m\acute{a}x}$  y la ABC en estado estacionario de la anidulafungina y del tacrolimus no se vieron alteradas significativamente por la administración conjunta. No se requiere la realización de un ajuste de las dosis de ninguno de los medicamentos cuando se los administra en forma conjunta.

**Amfotericina B liposómica:** La farmacocinética de la anidulafungina se evaluó en 27 pacientes (100 mg diarios de anidulafungina) a quienes se les administró la anidulafungina junto con Amfotericina B liposómica (dosis de hasta 5 mg/kg/día). El análisis farmacocinético sobre la población demostró que la farmacocinética de la anidulafungina no se vio alterada significativamente con la administración concomitante con anfotericina B en comparación con los datos provenientes de pacientes que no recibieron anfotericina B. No se requiere la realización de un ajuste de la dosis de la anidulafungina.

**Rifampicina** (potente inductor de CYP450): La farmacocinética de la anidulafungina se evaluó en 27 pacientes (50 ó 75 mg diarios de anidulafungina) a los que se les administró anidulafungina junto con rifampicina (dosis de hasta 600 mg diarios). El análisis farmacocinético de la población demostró que cuando se compara con los datos obtenidos de pacientes a quienes no se les administró la rifampicina, la farmacocinética de la anidulafungina no se vio alterada significativamente por la administración concomitante con rifampicina. No se requiere el ajuste de la dosificación de la anidulafungina.

No se ha evaluado la posibilidad de interacciones debidas a su fuerte unión a proteínas plasmáticas.

## 11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Alteraciones en pruebas sanguíneas, anormalidades en pruebas de función hepática y renal.

## 12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Los datos no clínicos no revelaron peligros especiales para los seres humanos en base a los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad aguda, toxicidad de dosis repetida y toxicidad para la reproducción. En estudios de 3 meses de duración, se observaron pruebas de toxicidad hepática, inclusive enzimas elevadas y alteraciones morfológicas, tanto en ratas como monos en dosis de 4 a 6 veces más altas que la exposición terapéutica clínica anticipada. Los estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*

con la anidulafungina no brindaron pruebas sobre el potencial genotóxico. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la anidulafungina.

La administración de anidulafungina a ratas no mostro ningún efecto sobre la reproducción, incluso sobre la fertilidad de machos y hembras.

La anidulafungina atravesó la barrera placentaria en ratas y se detectó en el plasma fetal. Se desconoce el riesgo potencial para los fetos humanos.

Se encontró anidulafungina en la leche de ratas lactantes. No se sabe si la anidulafungina se excreta en la leche materna.

La anidulafungina no produjo ningún tipo de toxicidad del desarrollo relacionada con el medicamento en ratas en la dosis más alta de 20 mg/kg diarios, una dosis equivalente a 2 veces la dosis terapéutica de mantenimiento propuesta de 100 mg en base al área relativa de superficie corporal. Los efectos del desarrollo observados en conejos (pesos fetales levemente menores) ocurrieron en el grupo de la dosis alta, una dosis que también produjo toxicidad maternal.

### 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Las muestras para cultivos fúngicos y otros estudios de laboratorio relevantes (incluyendo histopatología,) deben ser obtenidas antes del tratamiento, a fin de aislar e identificar los microorganismos causales. La terapia puede establecerse antes de que se conozcan los resultados de los cultivos y de los demás estudios de laboratorio. Sin embargo, una vez que se conocen estos resultados, se debería adaptar la terapia antifúngica correspondiente.

#### **Candidemia en pacientes adultos**

Debería administrarse una única dosis de carga de 200 mg el Día 1, seguida de 100 mg diariamente posterior a la dosis inicial. La duración del tratamiento debería basarse en la respuesta clínica del paciente. En general, la terapia antimicótica debería continuar durante al menos 14 días, después de realizado el último cultivo con un resultado positivo.

#### **Candidiasis esofágica**

La dosis recomendada es una dosis de carga única de 100 mg de anidulafungina el Día 1, seguidos de 50 mg diarios en adelante. Los pacientes deben realizar el tratamiento durante un mínimo de 14 días y durante por lo menos 7 días luego de la resolución de los síntomas. La duración del tratamiento se debe basar en la respuesta clínica del paciente. Debido al riesgo de recaída de la candidiasis esofágica en pacientes con infecciones de VIH, puede considerarse la posibilidad de realizar un tratamiento antifúngico después de un periodo de tratamiento.

Anidulafungina debe ser reconstituido con 30 ml de agua inyectable, la concentración final es de 3,33 mg/ml; y para administración en infusión IV, subsecuentemente debe ser diluido en solución de dextrosa al 5% o solución fisiológica de cloruro de sodio al 0.9% para alcanzar una concentración de 0,77 mg/mL.

Se recomienda que anidulafungina sea administrada a una velocidad de infusión que no exceda 1,1 mg/minuto.

#### **Insuficiencia renal y hepática**

No se requiere la realización de ajustes de las dosis en pacientes con deficiencias hepáticas leves, moderadas o graves. No se requiere la realización de ajustes de las dosis en pacientes que padezcan cualquier grado de insuficiencia renal, inclusive aquellos sometidos a diálisis. La anidulafungina puede administrarse independientemente del tiempo en el que se haya realizado la hemodiálisis. (Ver sección **Propiedades Farmacocinéticas**)

#### **Otras poblaciones especiales**

No se requiere la realización de ajustes de las dosis en pacientes adultos según su género, peso, etnia, positividad al VIH o su condición de pacientes geriátricos.

#### **Niños y adolescentes**

La experiencia en niños es limitada (Ver sección **Propiedades Farmacocinéticas**). No se recomienda el uso en pacientes menores a los 18 años de edad hasta que se cuente con una mayor cantidad de datos, a menos que el beneficio potencial justifique asumir el riesgo.

### **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

Tal como ocurre con cualquier otra sobredosis, se deberían utilizar medidas generales de apoyo, según sea necesario.

Durante los ensayos clínicos, se administró de manera inadvertida 400 mg de anidulafungina como dosis de carga única. No se informaron eventos adversos clínicos. En un estudio de 10 pacientes sanos a los que se les administró una dosis de carga de 260 mg seguidos de 130 mg diarios, la anidulafungina fue bien tolerada sin una toxicidad limitante de la dosis; 3 de 10 pacientes presentaron aumentos de la transaminasa asintomática transitorios ( $\leq 3 \times$  ULN).

No se puede dializar la anidulafungina.

### **15. PRESENTACIONES**

Caja con 1 frasco ampula con 100 mg.

### **16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO**

Consérvese en refrigeración de 2° a 8° C. No se congele.

La solución reconstituida con agua inyectable se conserva a 25°C ó en refrigeración (2° a 8°C) hasta por una hora. No se congele, si no se administra durante este periodo, deséchese el sobrante.

La solución para infusión debe ser administrada a temperatura ambiente durante 1 a 3 horas, en caso de no ser administrada inmediatamente deber ser almacenada de 2°C a 8°C durante las 24 horas siguientes, si no se administra durante este periodo, deséchese el sobrante. No se congele.

### **17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

Su venta requiere receta médica.

No se use en el embarazo y la lactancia.

No se deje al alcance de los niños.

Literatura exclusiva para médicos.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos, o si el cierre ha sido violado.

### **18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

**PFIZER, S.A. DE C.V.**

Km. 63 Carretera México Toluca

Zona Industrial, C.P. 50140

Toluca, México, México

**19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO**

**Registro Numero SSA:** 022M2009 SSA IV  
® Marca Registrada

**Clave de IPP:** 173300415J0220  
**Fecha de aprobación:** 10.Abr.18

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Janahara Howard
<b>Fecha de elaboración:</b>	23/Nov/2017
<b>Médico que revisó y aprobó:</b>	Dr. Rafael Ricardo Valdez Vázquez
<b>Fecha de Aprobación:</b>	21/Nov/2017
<b>Referencia:</b>	CDSv6.0 31/Oct/2017
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Actualización de CDS en los rubros: 5. Farmacocinética y farmacodinamia, 8. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, 9. Reacciones secundarias y adversas, 10. Interacciones medicamentosas y de otro género, 14. Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental Y 18. Nombre y domicilio del laboratorio.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

**Equaltha<sup>®</sup>**  
Anidulafungina  
Solución  
**100 mg**

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Equaltha

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Anidulafungina

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

#### Solución

Cada frasco ampula con liofilizado  
contiene:

*Anidulafungina*

*100 mg*

Excipiente csp

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Anidulafungina está indicada en el tratamiento de la candidiasis invasora, incluyendo candidemia en pacientes adultos.

Tratamiento de candidiasis esofágica en pacientes adultos (Ver sección ***Farmacocinética y Farmacodinamia en humanos***)

### 5. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Hipersensibilidad a otros medicamentos de la clase equinocándinas (p. ej. la caspofungina).

### 6. PRECAUCIONES GENERALES

#### **Reacciones anafilácticas**

Se reportaron reacciones anafilácticas, incluyendo choque, con el uso de anidulafungina. De presentarse tales reacciones, el tratamiento con anidulafungina deberá ser discontinuado y se deberá ofrecer el tratamiento apropiado.

#### **Reacciones relacionadas a la infusión**

Los eventos adversos con anidulafungina relacionados con infusión incluyen exantema, urticaria, rubor, prurito, disnea, broncoespasmo e hipotensión. Los eventos adversos relacionados con la infusión son poco frecuentes cuando el índice de infusión de la anidulafungina no supera los 1.1 mg/minuto. (Ver sección Dosis y vía de administración y sección Reacciones secundarias y adversas)

#### **Efectos hepáticos**

Se ha observado elevación de enzimas hepáticas en sujetos sanos y pacientes tratados con anidulafungina. En algunos pacientes en condiciones médicas subyacentes graves que estuvieron recibiendo concomitantemente múltiples medicamentos, han ocurrido anomalías hepáticas clínicamente significantes. Casos aislados de disfunción hepática significativa, hepatitis, o insuficiencia hepática han sido reportadas; la relación causal con anidulafungina no ha sido establecida. Los pacientes con incremento de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con anidulafungina debieran ser monitorizados para evidenciar deterioro de la función hepática y evaluar el riesgo/beneficio de continuar el tratamiento con anidulafungina.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria**

No hay estudios en los efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

### **7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

Los estudios en animales no demostraron toxicidad reproductiva selectiva (Ver sección **Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis sobre la fertilidad**). No existen datos adecuados o bien controlados respecto al uso de la anidulafungina en mujeres embarazadas. Por lo tanto, la anidulafungina debe emplearse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo para el feto. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Los estudios en animales han demostrado la excreción de la anidulafungina en la leche materna. Se desconoce si la anidulafungina se excreta en la leche materna humana. La decisión de continuar/interrumpir el amamantamiento o de continuar/interrumpir la terapia con anidulafungina debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la leche materna para el niño y el beneficio de la anidulafungina para la madre.

### **8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

Mil quinientos sesenta y cinco (1565) pacientes en ensayos clínicos recibieron anidulafungina endovenosa (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 frente al fluconazol, 2 no comparativos) evaluaron la eficacia de la anidulafungina (100 mg) en pacientes con candidemia y otras infecciones de *Candida* en tejidos profundos. En estos tres estudios [Base de datos Candidiasis invasora/candidemia (ICC)], un total de 204 pacientes recibieron anidulafungina, 119 durante  $\geq 14$  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 su discontinuación.

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

Se han reportado eventos adversos relacionados con la infusión de anidulafungina, los cuales incluyen erupción, urticaria, enrojecimiento, prurito, disnea, broncoespasmo e hipotensión. (Ver Sección Precauciones generales)

**Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento**

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas al Medicamento</b>
Infecciones e infestaciones	Colitis por Clostridium Fungemia Candidiasis Candidiasis oral
Trastornos del sistema linfático y la sangre	Trombocitopenia Trombocitemia Coagulopatía
Trastornos del sistema inmunitario	Choque anafiláctico <sup>*,#</sup> Reacción anafiláctica <sup>*,#</sup>
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipocalcemia Hipercalcemia Hiperglucemia Hipomagnesemia Hipercalcemia Hipernatremia
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones Dolor de cabeza
Trastornos oculares	Visión borrosa Alteraciones visuales Dolor ocular
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular Extrasístoles ventriculares Arritmia sinusal Bloqueo de rama derecha
Trastornos vasculares	Trombosis Hipertensión Rubefacción Bochornos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Incontinencia fecal Diarrea Náuseas Vómitos Estreñimiento Dolor abdominal superior
Trastornos hepatobiliares	Colestasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria Prurito generalizado Erupciones Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Dolor en el lugar de la infusión
Pruebas complementarias	Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma Electrocardiograma anormal Disminución de potasio en sangre Disminución del recuento de plaquetas Aumento de creatinina en sangre Aumento de urea en sangre Aumento de amilasa en sangre Aumento de lipasa Aumento de alanina aminotransferasa Aumento de fosfatasa alcalina en sangre

### Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
	Aumento de aspartato aminotransferasa Aumento de bilirrubina en sangre Prueba de función hepática anormal Disminución de magnesio en sangre Aumento de gamma glutamiltransferasa Aumento de enzima hepática Aumento de transaminasas Aumento del recuento de plaquetas

RAM identificada en el período post comercialización.

# Consulte la sección 7.

En la evaluación de la seguridad en la población de pacientes en fase 2/3 (N = 669), se notaron los siguientes eventos adversos adicionales, neutropenia, leucopenia, anemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, ansiedad, delirios, estado de confusión, alucinaciones auditivas, mareos, parestesia, mielinolisis central pontina, disgeusia, síndrome de Guillain-Barré, temblores, percepción alterada de la profundidad visual, sordera unilateral, flebitis, tromboflebitis superficial, hipotensión, linfangitis, dispepsia, sequedad en la boca, úlcera esofágica, necrosis hepática, edema angioneurótico, hiperhidrosis, mialgia, monoartritis, insuficiencia renal, hematuria, pirexia, escalofríos, edema periférico, reacción en la zona de la inyección, aumento de la creatina fosfocinasa en sangre, aumento de lactato deshidrogenasa en sangre, disminución del recuento de linfocitos.

## 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Los estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo* y los estudios clínicos han demostrado que la anidulafungina no es un sustrato, ni un inductor o un inhibidor de las isoenzimas del citocromo P450 relevante en términos clínicos. Únicamente se han realizado estudios de interacción en adultos. La anidulafungina presenta una depuración renal insignificante (<1%). Se esperan interacciones mínimas con la medicación concomitante (Ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Los estudios *in vitro* demostraron que la anidulafungina no se metaboliza mediante el citocromo humano P450 o mediante hepatocitos humanos aislados, y la anidulafungina no inhibe de manera significativa las actividades de las isoformas humanas CYP (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A) en concentraciones relevantes en términos clínicos.

No se observaron interacciones medicamentosas relevantes en términos clínicos con los siguientes fármacos que probablemente se administren concomitantemente con anidulafungina.

**Ciclosporina** (sustrato de CYP3A4): En un estudio realizado con 12 pacientes sanos a los que se les administró 100 mg/diarios de anidulafungina sola, luego de una dosis de carga de 200 mg y en combinación con 1,25 mg/kg de ciclosporina por vía oral dos veces al día, la concentración máxima plasmática en estado estacionario ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de la anidulafungina no se vio alterada significativamente por la ciclosporina; sin embargo, el área debajo de la curva de concentración-tiempo (ABC) en estado estacionario aumentó en un 22%. Un estudio *in vitro* ha demostrado que la anidulafungina no tuvo efecto alguno sobre el metabolismo de la ciclosporina. Los eventos adversos observados en este estudio coincidieron con aquellos observados en otros estudios en los que únicamente se administró anidulafungina. No se requiere la realización de un ajuste de las dosis de ninguno de los medicamentos cuando se los administra en forma conjunta.

**Voriconazol** (inhibidor y sustrato de CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4): En un estudio realizado en 17 pacientes sanos a los que se les administró 100 mg diarios de anidulafungina luego de una dosis de carga de 200 mg o 200 mg de voriconazol dos veces al día por vía oral, luego de 400 mg dos veces el primer día como dosis de carga, y ambos en combinación, la  $C_{m\acute{a}x}$  y la ABC en estado estacionario de la anidulafungina y el voriconazol no se vieron afectados significativamente por la administración concomitante. No se requiere el ajuste de las dosis de ninguno de los medicamentos cuando se los administra en forma conjunta.

**Tacrolimus** (sustrato del CYP3A4): En un estudio realizado con 35 pacientes sanos a los que se les administró únicamente una dosis por vía oral de 5 mg de tacrolimus, 100 mg diarios de anidulafungina luego de una dosis de carga de 200 mg y ambos en combinación, la  $C_{m\acute{a}x}$  y la ABC en estado estacionario de la anidulafungina y del tacrolimus no se vieron alteradas significativamente por la administración conjunta. No se requiere la realización de un ajuste de las dosis de ninguno de los medicamentos cuando se los administra en forma conjunta.

**Amfotericina B liposómica:** La farmacocinética de la anidulafungina se evaluó en 27 pacientes (100 mg diarios de anidulafungina) a quienes se les administró la anidulafungina junto con Amfotericina B liposómica (dosis de hasta 5 mg/kg/día). El análisis farmacocinético sobre la población demostró que la farmacocinética de la anidulafungina no se vio alterada significativamente con la administración concomitante con anfotericina B en comparación con los datos provenientes de pacientes que no recibieron anfotericina B. No se requiere la realización de un ajuste de la dosis de la anidulafungina.

**Rifampicina** (potente inductor de CYP450): La farmacocinética de la anidulafungina se evaluó en 27 pacientes (50 ó 75 mg diarios de anidulafungina) a los que se les administró anidulafungina junto con rifampicina (dosis de hasta 600 mg diarios). El análisis farmacocinético de la población demostró que cuando se compara con los datos obtenidos de pacientes a quienes no se les administró la rifampicina, la farmacocinética de la anidulafungina no se vio alterada significativamente por la administración concomitante con rifampicina. No se requiere el ajuste de la dosificación de la anidulafungina.

No se ha evaluado la posibilidad de interacciones debidas a su fuerte unión a proteínas plasmáticas.

## **10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD**

Los datos no clínicos no revelaron peligros especiales para los seres humanos en base a los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad aguda, toxicidad de dosis repetida y toxicidad para la reproducción. En estudios de 3 meses de duración, se observaron pruebas de toxicidad hepática, inclusive enzimas elevadas y alteraciones morfológicas, tanto en ratas como monos en dosis de 4 a 6 veces más altas que la exposición terapéutica clínica anticipada. Los estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* con la anidulafungina no brindaron pruebas sobre el potencial genotóxico. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la anidulafungina.

La administración de anidulafungina a ratas no mostro ningún efecto sobre la reproducción, incluso sobre la fertilidad de machos y hembras.

La anidulafungina atravesó la barrera placentaria en ratas y se detectó en el plasma fetal. Se desconoce el riesgo potencial para los fetos humanos.

Se encontró anidulafungina en la leche de ratas lactantes. No se sabe si la anidulafungina se excreta en la leche materna.

La anidulafungina no produjo ningún tipo de toxicidad del desarrollo relacionada con el medicamento en ratas en la dosis más alta de 20 mg/kg diarios, una dosis equivalente a 2 veces la dosis terapéutica de mantenimiento propuesta de 100 mg en base al área relativa de superficie corporal. Los efectos del desarrollo observados en conejos (pesos fetales levemente menores) ocurrieron en el grupo de la dosis alta, una dosis que también produjo toxicidad maternal.

## 11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Las muestras para cultivos fúngicos y otros estudios de laboratorio relevantes (incluyendo histopatología,) deben ser obtenidas antes del tratamiento, a fin de aislar e identificar los microorganismos causales. La terapia puede establecerse antes de que se conozcan los resultados de los cultivos y de los demás estudios de laboratorio. Sin embargo, una vez que se conocen estos resultados, se debería adaptar la terapia antifúngica correspondiente.

### **Candidemia en pacientes adultos**

Debería administrarse una única dosis de carga de 200 mg el Día 1, seguida de 100 mg diariamente posterior a la dosis inicial. La duración del tratamiento debería basarse en la respuesta clínica del paciente. En general, la terapia antimicótica debería continuar durante al menos 14 días, después de realizado el último cultivo con un resultado positivo.

### **Candidiasis esofágica**

La dosis recomendada es una dosis de carga única de 100 mg de anidulafungina el Día 1, seguidos de 50 mg diarios en adelante. Los pacientes deben realizar el tratamiento durante un mínimo de 14 días y durante por lo menos 7 días luego de la resolución de los síntomas. La duración del tratamiento se debe basar en la respuesta clínica del paciente. Debido al riesgo de recaída de la candidiasis esofágica en pacientes con infecciones de VIH, puede considerarse la posibilidad de realizar un tratamiento antifúngico después de un periodo de tratamiento.

Anidulafungina debe ser reconstituido con 30 ml de agua inyectable, la concentración final es de 3,33 mg/ml; y para administración en infusión IV, subsecuentemente debe ser diluido en solución de dextrosa al 5% o solución fisiológica de cloruro de sodio al 0.9% para alcanzar una concentración de 0,77 mg/mL.

Se recomienda que anidulafungina sea administrada a una velocidad de infusión que no exceda 1,1 mg/minuto.

### **Insuficiencia renal y hepática**

No se requiere la realización de ajustes de las dosis en pacientes con deficiencias hepáticas leves, moderadas o graves. No se requiere la realización de ajustes de las dosis en pacientes que padezcan cualquier grado de insuficiencia renal, inclusive aquellos sometidos a diálisis. La anidulafungina puede administrarse independientemente del tiempo en el que se haya realizado la hemodiálisis. (Ver sección **Propiedades Farmacocinéticas**)

### **Otras poblaciones especiales**

No se requiere la realización de ajustes de las dosis en pacientes adultos según su género, peso, etnia, positividad al VIH o su condición de pacientes geriátricos.

### **Niños y adolescentes**

La experiencia en niños es limitada (Ver sección **Propiedades Farmacocinéticas**). No se recomienda el uso en pacientes menores a los 18 años de edad hasta que se cuente con una mayor cantidad de datos, a menos que el beneficio potencial justifique asumir el riesgo.

## 12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Tal como ocurre con cualquier otra sobredosis, se deberían utilizar medidas generales de apoyo, según sea necesario.

Durante los ensayos clínicos, se administró de manera inadvertida 400 mg de anidulafungina como dosis de carga única. No se informaron eventos adversos clínicos. En un estudio de 10 pacientes sanos a los que se les administró una dosis de carga de 260 mg seguidos de 130 mg diarios, la anidulafungina fue bien tolerada sin una toxicidad limitante de la dosis; 3 de 10 pacientes presentaron aumentos de la transaminasa asintomática transitorios ( $\leq 3 \times \text{ULN}$ ).

No se puede dializar la anidulafungina.

## 13. PRESENTACIONES

Caja con 1 frasco ampula con 100 mg.

## 14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se use en el embarazo y la lactancia.

No se deje al alcance de los niños.

Literatura exclusiva para médicos.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos, o si el cierre ha sido violado.

## 15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

**PFIZER, S.A. DE C.V.**

Km. 63 Carretera México Toluca

Zona Industrial, C.P. 50140

Toluca, México, México

## 16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

**Registro Numero SSA:** 022M2009 SSA IV

® Marca Registrada

**Clave de IPP:** 173300415J0220

**Fecha de aprobación:** 10.Abr.18

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Janahara Howard
<b>Fecha de elaboración:</b>	23/Nov/2017
<b>Médico que revisó y aprobó:</b>	Dr. Rafael Ricardo Valdez Vázquez
<b>Fecha de Aprobación:</b>	21/Nov/2017
<b>Referencia:</b>	CDSv6.0 31/Oct/2017
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Actualización de CDS en los rubros: 5. Farmacocinética y farmacodinamia, 8. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, 9. Reacciones secundarias y adversas, 10. Interacciones medicamentosas y de otro género, 14. Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental Y 18. Nombre y domicilio del laboratorio.

