

1. NOME DO MEDICAMENTO

ECALTA 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de anidulafungina.

A solução reconstituída contém 3,33 mg/ml de anidulafungina e a solução diluída contém 0,77 mg/ml de anidulafungina.

Excipientes com efeito conhecido: Frutose 102,5 mg por frasco para injetáveis

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Sólido branco a esbranquiçado.

A solução reconstituída tem um pH de 3,5 a 5,5.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da candidíase invasiva em doentes adultos e doentes pediátricos com idade entre 1 mês e < 18 anos (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com ECALTA deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento de infeções fúngicas invasivas.

Posologia

Devem ser obtidas amostras da cultura fúngica antes da terapêutica. A terapêutica pode ser iniciada antes dos resultados da cultura serem conhecidos e pode ser ajustada em concordância, uma vez que estes estejam disponíveis.

População adulta (posologia e duração do tratamento)

Deve ser administrada uma dose de carga única de 200 mg no Dia 1, seguida de 100 mg diários a partir daí. A duração do tratamento deve ser baseada na resposta clínica do doente.

Geralmente, a terapêutica antifúngica deve ser mantida pelo menos durante 14 dias após a última cultura positiva.

Não existem dados suficientes para sustentar a dose de 100 mg por períodos superiores a 35 dias de tratamento.

Doentes com compromisso hepático e renal

Não são necessários ajustes da dose para doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave. Não são necessários ajustes da dose para doentes com qualquer grau de compromisso renal, incluindo os que estão a fazer diálise. ECALTA pode ser administrado independentemente do tempo de hemodiálise (ver secção 5.2).

Outras populações especiais

Não são necessários ajustes da dose para doentes adultos relativamente ao sexo, peso, etnia, positividade para o VIH ou com idade avançada (ver secção 5.2).

População pediátrica (1 mês a < 18 anos) (posologia e duração do tratamento)

Deve ser administrada uma dose de carga única de 3,0 mg/kg (não exceder 200 mg) no Dia 1, seguida de uma dose de manutenção diária de 1,5 mg/kg (não exceder 100 mg), daí em diante.

A duração do tratamento deve ser baseada na resposta clínica do doente.

Em geral, a terapêutica antifúngica deve continuar durante, pelo menos, 14 dias após a última cultura positiva.

A segurança e eficácia de ECALTA não foram estabelecidas em recém-nascidos (< 1 mês de idade) (ver secção 4.4).

Modo de administração

Apenas para via intravenosa.

ECALTA deve ser reconstituído com água para injetáveis para uma concentração de 3,33 mg/ml e, subsequentemente, diluído para uma concentração de 0,77 mg/ml para a solução para perfusão final. Para um doente pediátrico, o volume da solução para perfusão necessário para administrar a dose irá variar, dependendo do peso da criança. Para instruções sobre a reconstituição do medicamento antes da administração (ver secção 6.6).

É recomendado que ECALTA seja administrado a uma taxa de perfusão que não exceda 1,1 mg/minuto (equivalente a 1,4 ml/minuto quando reconstituído e diluído de acordo com as indicações). As reações associadas à perfusão são pouco frequentes quando a taxa de perfusão da anidulafungina não excede 1,1 mg/minuto (ver secção 4.4).

ECALTA não pode ser administrado como uma injeção em bólus.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipersensibilidade a outros medicamentos da classe das equinocandinas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

ECALTA não foi estudado em doentes com endocardite, osteomielite ou meningite por *Candida*.

A eficácia de ECALTA só foi avaliada num número limitado de doentes neutropénicos (ver secção 5.1).

População pediátrica

O tratamento com ECALTA em recém-nascidos (< 1 mês de idade) não é recomendado. O tratamento de recém-nascidos implica ter em consideração abranger a candidíase disseminada, incluindo o sistema nervoso central (SNC); modelos não clínicos de infeção indicam que são necessárias doses mais elevadas de anidulafungina para se alcançar uma penetração adequada no SNC (ver secção 5.3), resultando em doses mais elevadas de polissorbató 80, um dos excipientes da formulação. Doses elevadas de polissorbató têm sido associadas a toxicidades potencialmente fatais em recém-nascidos, como notificado na literatura.

Não existem dados clínicos que sustentem a eficácia e a segurança de doses de anidulafungina superiores às recomendadas na secção 4.2.

Efeitos hepáticos

Foi observado aumento dos níveis de enzimas hepáticas em indivíduos saudáveis e doentes tratados com anidulafungina. Em alguns doentes com patologias graves subjacentes que estavam a receber concomitantemente com a anidulafungina outros fármacos, ocorreram anomalias hepáticas clinicamente significativas. Casos de disfunção hepática significativa, hepatite e de falência hepática foram pouco frequentes em ensaios clínicos. Os doentes com aumento das enzimas hepáticas durante a terapêutica com a anidulafungina devem ser monitorizados para evidência de agravamento da função hepática e avaliados para o risco/benefício de continuar a terapêutica com anidulafungina.

Reações anafiláticas

Foram notificadas reações anafiláticas, incluindo choque, com a utilização da anidulafungina. Se ocorrerem estas reações, a anidulafungina deve ser descontinuada e deve ser administrado um tratamento apropriado.

Reações relacionadas com a perfusão

Foram notificados acontecimentos adversos com a anidulafungina relacionados com a perfusão, incluindo erupção cutânea, urticária, rubor, prurido, dispneia, broncospasmo e hipotensão. Os acontecimentos adversos relacionados com a perfusão são pouco frequentes quando a taxa de perfusão da anidulafungina não excede 1,1 mg/minuto (ver secção 4.8).

Foi observada exacerbação de reações relacionadas com a perfusão por coadministração de anestésicos num estudo não-clínico (rato) (ver secção 5.3). Não se conhece a relevância clínica desta observação. Contudo, recomenda-se precaução quando se coadministra a anidulafungina com agentes anestésicos.

Conteúdo em frutose

Este medicamento não deve ser dado aos doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF), a menos que estritamente necessário.

Os bebés e crianças pequenas (com idade inferior a 2 anos), podem ainda não ter sido diagnosticados com IHF. Os medicamentos (contendo frutose) administrados por via intravenosa podem colocar a vida em risco e não devem ser administrados nesta população a menos que exista uma grande necessidade clínica e não existam alternativas disponíveis. Tem de ser recolhido um histórico detalhado relativamente aos sintomas da IHF para cada doente, antes de lhe ser administrado este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A anidulafungina não é um substrato indutor ou inibidor clinicamente relevante das isoenzimas do citocromo P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). De notar que os estudos *in vitro* não excluem por completo a possibilidade de interações *in vivo*.

Foram realizados estudos de interação medicamentosa com a anidulafungina e outros fármacos passíveis de serem coadministrados. Não é recomendado o ajuste da dose de nenhum dos fármacos quando a anidulafungina é coadministrada com a ciclosporina, voriconazol ou tacrolímus, e não é recomendado ajuste da dose de anidulafungina quando é coadministrada com anfotericina B ou rifampicina.

População pediátrica

Apenas foram realizados estudos de interação em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de anidulafungina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

ECALTA não é recomendado durante a gravidez a não ser que o benefício para a mãe claramente supere o risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se a anidulafungina é excretada no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de anidulafungina no leite.

Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com ECALTA tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício terapêutico para a mulher.

Fertilidade

Não existem efeitos na fertilidade em estudos realizados em ratos machos e fêmeas, para a anidulafungina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foram notificadas reações adversas com a anidulafungina relacionadas com a perfusão em ensaios clínicos, incluindo erupção cutânea, prurido, dispneia, broncospasmo, hipotensão (acontecimentos frequentes), rubor, rubor acompanhado por calor e urticária (acontecimentos pouco frequentes), que se encontram resumidas na Tabela 1 (ver secção 4.4).

Lista tabular das reações adversas

A tabela abaixo inclui as reações adversas por todas as causas (termos MedDRA) de 840 indivíduos que receberam 100 mg de anidulafungina, com uma frequência correspondente a muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$) e notificações espontâneas com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados existentes). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1. Tabela de Reações Adversas

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100 a < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000 a <1/100	Raras ≥ 1/10.000 a <1/1.000	Muito raras < 1/10.000	Desconhecidas
Doenças do sangue e do sistema linfático			Coagulopatia			
Doenças do sistema imunitário						Choque anafilático, reação anafilática*
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliemia	Hiperglicemia				
Doenças do sistema nervoso		Convulsão, cefaleia				
Vasculopatias		Hipotensão, hipertensão	Rubor, rubor acompanhado por calor			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Broncospasmo, Dispneia				
Doenças gastrointestinais	Diarreia, náusea	Vômito	Dor abdominal superior			
Afeções hepatobiliares		Aumento da alanina aminotransferase, aumento da fosfatase alcalina sérica, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da bilirrubina sérica, colestase	Aumento da gamaglutamiltransferase			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea, prurido	Urticária			
Doenças renais e urinárias		Aumento da creatinina sérica				

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100 a < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000 0	Muito raras < 1/10.000 0	Desconhecidas
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Dor no local da perfusão			

* Ver secção 4.4

População pediátrica

A segurança da anidulafungina foi investigada em 68 doentes pediátricos (1 mês a < 18 anos de idade) com CIC num estudo pediátrico prospetivo, sem ocultação, não comparativo (ver secção 5.1). As frequências de determinados acontecimentos adversos hepatobiliares, incluindo aumento da alanina aminotransferase (ALT) e aumento da aspartato aminotransferase (AST) ocorreram com uma frequência mais elevada (7-10%) nestes doentes pediátricos do que o que tinha sido observado em adultos (2%). Embora o acaso ou diferenças na gravidade da doença subjacente possam ter contribuído, não se pode excluir o facto de que as reações adversas hepatobiliares ocorrem mais frequentemente em doentes pediátricos comparativamente aos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Tal como em qualquer sobredosagem, devem ser utilizadas as medidas gerais de suporte necessárias. Em caso de sobredosagem, podem ocorrer as reações adversas mencionadas na secção 4.8.

Durante os ensaios clínicos administrou-se inadvertidamente uma dose única de 400 mg de anidulafungina como dose de carga. Não se notificaram reações adversas clínicas. Não se observou toxicidade limitante da dose num estudo com 10 voluntários saudáveis, a quem foi administrada uma dose de carga de 260 mg, seguida de 130 mg diárias; 3 dos 10 indivíduos relataram um aumento transitório, assintomático das transaminases ($\leq 3 \times$ o Limite Superior Normal).

Durante um ensaio clínico pediátrico, um indivíduo recebeu duas doses de anidulafungina correspondente a 143% da dose esperada. Não foram notificadas quaisquer reações adversas clínicas.

ECALTA não é dialisável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antimicóticos para uso sistêmico, outros antimicóticos para uso sistêmico.
Código ATC: JO2AX06

Mecanismo de ação

A anidulafungina é uma equinocandina semissintética, um lipopéptido sintetizado a partir de um produto de fermentação do *Aspergillus nidulans*.

A anidulafungina inibe seletivamente a 1,3-β-D glucano sintase, uma enzima presente nas células fúngicas, mas não nas dos mamíferos. Inibe-se assim a formação do 1,3-β-D-glucano, um componente essencial da parede celular fúngica. A anidulafungina demonstrou atividade fungicida relativamente à espécie *Candida* e atividade em algumas zonas de crescimento celular ativo das hifas de *Aspergillus fumigatus*.

Atividade in vitro

A anidulafungina apresenta atividade *in vitro* para *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* e *C. tropicalis*. Ver “Eficácia e segurança clínicas” para verificar a relevância clínica destes resultados.

Os isolados com mutações nas regiões *hot-spot* do gene-alvo foram associados a fracasso clínico ou ao aparecimento de infeções. A maioria dos casos clínicos envolve o tratamento com caspofungina. No entanto, em experiências com animais estas mutações conferem resistência cruzada às três equinocandinas, pelo que esse tipo de isolados é classificado como resistente às equinocandinas até que seja adquirida mais experiência clínica relativa à anidulafungina.

A atividade *in vitro* da anidulafungina para espécies de *Candida* não é uniforme. Especificamente, para *C. parapsilosis*, as CIM da anidulafungina são superiores às CIM para as restantes espécies de *Candida*. Uma técnica padrão para testar a suscetibilidade das espécies de *Candida* à anidulafungina, bem como os respetivos *breakpoints* de interpretação, foram estabelecidos pelo Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST).

Tabela 2. Breakpoints do EUCAST

<u>Espécies de <i>Candida</i></u>	<u>Breakpoint da CIM (mg/l)</u>	
	<u>≤S (Suscetível)</u>	<u>>R (Resistente)</u>
<i>Candida albicans</i>	0,03	0,03
<i>Candida glabrata</i>	0,06	0,06
<i>Candida tropicalis</i>	0,06	0,06
<i>Candida krusei</i>	0,06	0,06
<i>Candida parapsilosis</i>	4	4
<i>Outras espécies de Candida.</i> ¹	Evidência insuficiente	

¹ Têm sido determinados *breakpoints* não relacionados com espécies, principalmente com base nos dados de farmacocinética-farmacodinâmica e são independentes da distribuição das CIM de espécies específicas de *Candida*. São para utilização apenas no caso dos organismos que não possuem *breakpoints* específicos.

Atividade in vivo

A administração parentérica de anidulafungina foi eficaz contra espécies de *Candida* em modelos de ratinho e coelho imunocompetentes e imunocomprometidos. O tratamento com anidulafungina

prolongou a sobrevivência e também reduziu a carga de espécies de *Candida* nos órgãos, quando determinada em intervalos de 24 a 96 horas após o último tratamento.

Infeções experimentais incluíram infecção disseminada por *C. albicans* em coelhos neutropênicos, infecção esofágica/orofaríngea por *C. albicans* resistente ao fluconazol em coelhos neutropênicos e infecções disseminadas por *C. glabrata* resistente ao fluconazol em ratinhos neutropênicos.

Eficácia e segurança clínicas

Candidemia e outras formas de Candidíase Invasiva

A segurança e eficácia da anidulafungina foram avaliadas num estudo principal de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico, multinacional, com maioria de doentes não neutropênicos com candidemia e um número limitado de doentes com infecções profundas dos tecidos por *Candida* ou doença formadora de abscessos. Os doentes com endocardite, osteomielite ou meningite por *Candida* ou com infecções atribuídas a *C. krusei*, foram especificamente excluídos do estudo. Os doentes foram aleatorizados para receber anidulafungina (dose de carga de 200 mg intravenosos seguidos por 100 mg intravenosos diários) ou fluconazol (dose de carga de 800 mg intravenosos seguidos por 400 mg intravenosos diários), e foram estratificados pela pontuação APACHE II (≤ 20 e > 20), e pela presença ou ausência de neutropenia. O tratamento foi administrado durante pelo menos 14 dias e por um máximo de 42 dias. Era permitido que os doentes de ambos os braços do estudo pudessem mudar para fluconazol por via oral após pelo menos 10 dias de tratamento intravenoso, desde que conseguissem tolerar o medicamento oral e estivessem apiréticos durante pelo menos 24 horas, e que as culturas sanguíneas mais recentes fossem negativas para as espécies de *Candida*.

Foram incluídos na população com intenção de tratar modificada (MITT) os doentes que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo e que apresentaram uma cultura positiva para a espécie *Candida* de um local normalmente estéril, antes de entrar no estudo. Na análise de eficácia primária a resposta global das populações MITT no final do tratamento intravenoso, a anidulafungina foi comparada com o fluconazol através de uma comparação estatística pré-especificada bi-etápica (não inferioridade seguida por superioridade). Uma resposta global de sucesso requeria melhoria clínica e erradicação microbiológica. Os doentes foram monitorizados durante seis semanas para além do final de todo o tratamento.

Foram aleatorizados duzentos e cinquenta e seis doentes, com idades compreendidas entre os 16 e 91 anos, e receberam pelo menos uma dose da medicação em estudo. A espécie mais frequentemente isolada no início do tratamento foi a *C. albicans* (63,8% anidulafungina, 59,3% fluconazol), seguida pela *C. glabrata* (15,7%, 25,4%), *C. parapsilosis* (10,2%, 13,6%) e *C. tropicalis* (11,8%, 9,3%) – com 20, 13 e 15 isolados das 3 últimas espécies, respetivamente, no grupo da anidulafungina. A maioria dos doentes apresentou Pontuação Apache II ≤ 20 e muito poucos estavam neutropênicos.

Na Tabela 3 abaixo são apresentados dados de eficácia global e por diversos subgrupos.

Tabela 3. Sucesso global na população MITT: parâmetros de avaliação primários e secundários			
	Anidulafungina	Fluconazol	Diferença entre os grupos ^a (95% IC)
Final da terapêutica IV (1º parâmetro de avaliação)	96/127 (75,6%)	71/118 (60,2%)	15,42 (3,9, 27,0)
Apenas Candidemia	88/116 (75,9%)	63/103 (61,2%)	14,7 (2,5, 26,9)
Outros locais estéreis ^b	8/11 (72,7%)	8/15 (53,3%)	-
Fluído Peritoneal/Abcesso IA ^c	6/8	5/8	
Outro	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1%)	38/61 (62,3%)	-
Espécies não- <i>albicans</i> ^d	32/45 (71,1%)	27/45 (60,0%)	-
Pontuação Apache II ≤ 20	82/101 (81,2%)	60/98 (61,2%)	-
Pontuação Apache II > 20	14/26 (53,8%)	11/20 (55,0%)	-
Não-neutropénico (ANC, células/mm ³ > 500)	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
Neutropénico (ANC, células/mm ³ ≤ 500)	2/3	2/4	-
Todos os outros parâmetros de avaliação			
Final de todos os tratamentos	94/127 (74,0%)	67/118 (56,8%)	17,24 (2,9, 31,6) ^e
2 semanas de seguimento	82/127 (64,6%)	58/118 (49,2%)	15,41 (0,4, 30,4) ^e
6 semanas de seguimento	71/127 (55,9%)	52/118 (44,1%)	11,84 (-3,4, 27,0) ^e

^a Calculado como anidulafungina menos fluconazol

^b Com ou sem candidemia concomitante

^c Intra-abdominal

^d Dados apresentados para doentes com um único agente patogénico na base de referência.

^e Intervalos de confiança 98,3%, ajustados posteriormente para vários parâmetros de avaliação secundários.

Apresentam-se na Tabela 4 abaixo as taxas de mortalidade nos braços de anidulafungina e fluconazol:

Tabela 4. Mortalidade		
	Anidulafungina	Fluconazol
Mortalidade global no estudo	29/127 (22,8%)	37/118 (31,4%)
Mortalidade durante a terapêutica do estudo	10/127 (7,9%)	17/118 (14,4%)
Mortalidade atribuída a infeção por <i>Candida</i>	2/127 (1,6%)	5/118 (4,2%)

Dados adicionais em doentes neutropénicos

A eficácia da anidulafungina (dose de carga de 200 mg intravenosos seguidos por 100 mg intravenosos diários) em doentes adultos neutropénicos (definidos como contagem absoluta de neutrófilos ≤ 500 células/mm³, leucócitos ≤ 500 células/mm³ ou classificados pelo investigador como neutropénicos no estado inicial) com candidíase invasiva confirmada microbiologicamente foi avaliada numa análise de dados agrupados de 5 estudos prospetivos (1 comparativo *versus* caspofungina e 4 sem ocultação, não comparativos). Os doentes foram tratados durante, pelo menos,

14 dias. Em doentes clinicamente estáveis, foi permitida a passagem para terapêutica com azóis por via oral após pelo menos 5 a 10 dias de tratamento com anidulafungina. Foram incluídos 46 doentes na análise. A maioria dos doentes tinha apenas candidemia (84,8%; 39/46). Os agentes patogénicos mais comuns isolados no estado inicial foram *C. tropicalis* (34,8%; 16/46), *C. krusei* (19,6%; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4%; 8/46), *C. albicans* (15,2%; 7/46) e *C. glabrata* (15,2%; 7/46). A taxa de sucesso global no final do tratamento intravenoso (parâmetro de avaliação primário) foi de 26/46 (56,5%) e no final do tratamento completo foi de 24/46 (52,2%). A mortalidade por todas as causas até ao final do estudo (Consulta de Seguimento às 6 Semanas) foi de 21/46 (45,7%).

A eficácia da anidulafungina em doentes adultos neutropénicos (definidos como contagem absoluta de neutrófilos ≤ 500 células/mm³ no estado inicial) com candidíase invasiva foi avaliada num ensaio prospetivo, em dupla ocultação, aleatorizado e controlado. Os doentes elegíveis receberam anidulafungina (dose de carga de 200 mg intravenosos seguidos por 100 mg intravenosos diários) ou caspofungina (dose de carga de 70 mg intravenosos seguidos por 50 mg intravenosos diários) (aleatorização 2:1). Os doentes foram tratados durante, pelo menos, 14 dias. Em doentes clinicamente estáveis, foi permitida a passagem para terapêutica com azóis por via oral após pelo menos 10 dias de tratamento com a substância em estudo. No total, participaram no estudo 14 doentes neutropénicos com candidíase invasiva confirmada microbiologicamente (população MITT) (11 para anidulafungina; 3 para caspofungina). A maioria dos doentes tinha apenas candidemia. Os agentes patogénicos mais comuns isolados no estado inicial foram *C. tropicalis* (4 anidulafungina, 0 caspofungina), *C. parapsilosis* (2 anidulafungina, 1 caspofungina), *C. krusei* (2 anidulafungina, 1 caspofungina) e *C. ciferrii* (2 anidulafungina, 0 caspofungina). A taxa de sucesso global no final do tratamento intravenoso (parâmetro de avaliação primário) foi de 8/11 (72,7%) para a anidulafungina e 3/3 (100,0%) para a caspofungina (diferença -27,3, IC 95% -80,9; 40,3). A mortalidade por todas as causas até à consulta de seguimento às 6 semanas para a anidulafungina (população MITT) foi de 4/11 (36,4%) e para a caspofungina foi de 2/3 (66,7%).

Doentes com candidíase invasiva confirmada microbiologicamente (população MITT) e neutropenia foram identificados numa análise de dados agrupados de 4 ensaios prospetivos, sem ocultação, não comparativos de desenho semelhante. A eficácia da anidulafungina (dose de carga de 200 mg intravenosos seguidos de 100 mg intravenosos diários) foi avaliada em 35 doentes neutropénicos adultos definidos como contagem absoluta de neutrófilos ≤ 500 células/mm³ ou leucócitos ≤ 500 células/mm³ em 22 doentes ou classificados pelo investigador como neutropénicos no estado inicial em 13 doentes. Todos os doentes foram tratados durante, pelo menos, 14 dias. Em doentes clinicamente estáveis, foi permitida a passagem para terapêutica com azóis por via oral após pelo menos 5 a 10 dias de tratamento com anidulafungina. A maioria dos doentes tinha apenas candidemia (85,7%). Os agentes patogénicos mais comuns isolados no estado inicial foram *C. tropicalis* (12 doentes), *C. albicans* (7 doentes), *C. glabrata* (7 doentes), *C. krusei* (7 doentes) e *C. parapsilosis* (6 doentes). A taxa de sucesso global no final do tratamento intravenoso (parâmetro de avaliação primário) foi de 18/35 (51,4%) e no final do tratamento completo foi de 16/35 (45,7%). A mortalidade por todas as causas ao dia 28 foi de 10/35 (28,6%). A taxa de sucesso global no final do tratamento intravenoso e no final do tratamento completo foram ambas de 7/13 (53,8%) nos 13 doentes com neutropenia avaliados pelos investigadores no estado inicial.

Dados adicionais em doentes com infeções profundas dos tecidos

A eficácia da anidulafungina (dose de carga de 200 mg intravenosos seguidos por 100 mg intravenosos diários) em doentes adultos com candidíase nos tecidos profundos confirmada microbiologicamente foi avaliada numa análise de dados agrupados de 5 ensaios prospetivos (1 comparativo e 4 sem ocultação). Os doentes foram tratados durante, pelo menos, 14 dias. Nos 4 ensaios sem ocultação, foi permitida a passagem para terapêutica com azóis por via oral após pelo menos 5 a 10 dias de tratamento com anidulafungina. Foram incluídos 129 doentes na análise. Vinte e um (16,3%) tinham candidemia concomitante. A pontuação APACHE II média foi de 14,9 (intervalo 2-44). Os locais de infeção mais comuns incluíram a cavidade peritoneal (54,3%; 70 de 129), o trato hepatobiliar (7,0%; 9 de 129), a cavidade pleural (5,4%; 7 de 129) e o rim (3,1%; 4 de 129). Os agentes patogénicos mais comuns isolados de um local de tecido profundo no estado inicial foram *C. albicans* (64,3%; 83 de 129), *C. glabrata* (31,0%; 40 de 129), *C. tropicalis* (11,6%; 15 de 129) e *C. krusei* (5,4%; 7 de 129). A

taxa de sucesso global no final do tratamento intravenoso (parâmetro de avaliação primário) e no final do tratamento completo e a mortalidade por todas as causas até à consulta de seguimento às 6 semanas são apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5. Taxa de sucesso global^a e mortalidade por todas as causas em doentes com candidíase nos tecidos profundos – Análise agrupada

	População MITT n/N (%)
Resposta de sucesso global no FTIV^b	
Geral	102/129 (79,1)
Cavidade peritoneal	51/70 (72,9)
Trato hepatobiliar	7/9 (77,8)
Cavidade pleural	6/7 (85,7)
Rim	3/4 (75,0)
Resposta de sucesso global no FTC^b	94/129 (72,9)
Mortalidade por todas as causas	40/129 (31,0)

^a A resposta de sucesso global foi definida como sucesso clínico e microbiológico
^b FTIV, Final do tratamento intravenoso; FTC, Final do tratamento completo

População pediátrica

Um estudo multinacional, prospetivo, sem ocultação, não comparativo avaliou a segurança e a eficácia da anidulafungina em 68 doentes pediátricos com idade entre 1 mês e < 18 anos com candidíase invasiva incluindo candidemia (CIC). Os doentes foram estratificados pela idade (1 mês a < 2 anos, 2 a < 5 anos e 5 a < 18 anos) e receberam anidulafungina intravenosa uma vez por dia (dose de carga de 3,0 mg/kg no Dia 1 e dose diária de manutenção de 1,5 mg/kg por dia, daí em diante) até 35 dias, seguido de uma troca opcional para fluconazol oral (6-12 mg/kg/dia, máximo de 800 mg/dia). Os doentes foram seguidos às 2 e 6 semanas após o fim do tratamento.

Entre os 68 doentes que receberam anidulafungina, 64 tinham infeção por *Candida* microbiologicamente confirmada e foram avaliados quanto à eficácia na população em intenção de tratar modificada (ITTM). No global, 61 doentes (92,2%) tinham *Candida* isolada apenas no sangue. Os agentes patogénicos isolados com maior frequência foram *Candida albicans* (25 [39,1%] doentes), seguido de *Candida parapsilosis* (17 [26,6%] doentes) e *Candida tropicalis* (9 [14,1%] doentes). Uma resposta global bem-sucedida foi definida como a presença simultânea de uma resposta clínica de sucesso (cura ou melhoria) e uma resposta microbiológica de sucesso (erradicação ou presumível erradicação). As taxas globais de resposta global bem-sucedida na população ITTM estão apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6. Resumo da resposta global bem-sucedida por grupo etário, população ITTM					
		Resposta global bem-sucedida, n (%)			
Ponto temporal	Resposta global	1 mês a < 2 anos (N=16) n (n/N, %)	2 a < 5 anos (N=18) n (n/N, %)	5 a < 18 anos (N=30) n (n/N, %)	Global (N=64) n (n/N, %)
FTIV	Sucesso	11 (68,8)	14 (77,8)	20 (66,7)	45 (70,3)
	IC 95%	(41,3; 89,0)	(52,4; 93,6)	(47,2; 82,7)	(57,6; 81,1)
FTC	Sucesso	11 (68,8)	14 (77,8)	21 (70,0)	46 (71,9)
	IC 95%	(41,3; 89,0)	(52,4; 93,6)	(50,6; 85,3)	(59,2; 82,4)
2 semanas de SEG	Sucesso	11 (68,8)	13 (72,2)	22 (73,3)	46 (71,9)
	IC 95%	(41,3; 89,0)	(46,5; 90,3)	(54,1; 87,7)	(59,2; 82,4)
6 semanas de SEG	Sucesso	11 (68,8)	12 (66,7)	20 (66,7)	43 (67,2)
	IC 95%	(41,3; 89,0)	(41,0; 86,7)	(47,2; 82,7)	(54,3; 78,4)

IC 95% = Intervalo de confiança exato de 95% para proporções binomiais utilizando o método de Clopper-Pearson; FTIV = Final do tratamento intravenoso; FTC = Final do tratamento completo; SEG = seguimento; ITTM = intenção de tratar modificada; N = número de indivíduos na população; n = número de indivíduos com respostas

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas gerais

A farmacocinética da anidulafungina foi caracterizada em indivíduos saudáveis, populações especiais e doentes. Observou-se uma variabilidade interindividual baixa na exposição sistémica (coeficiente de variação ~25%). O estado estacionário foi atingido no primeiro dia, após administração da dose de carga (duas vezes a dose de manutenção diária).

Distribuição

A farmacocinética da anidulafungina é caracterizada por uma semivida de distribuição rápida (0,5-1 hora) e um volume de distribuição, 30-50 l, que é semelhante ao volume total de fluido corporal. A anidulafungina liga-se extensamente às proteínas plasmáticas humanas (>99%). Não se realizaram estudos de distribuição de tecidos específicos no ser humano. Desta forma, não está disponível informação acerca da penetração da anidulafungina no líquido cefalorraquidiano e/ou através da barreira hematoencefálica.

Biotransformação

Não se observou metabolismo hepático da anidulafungina. A anidulafungina não é um substrato, indutor ou inibidor clinicamente relevante das isoenzimas do citocromo P450. É pouco provável que a anidulafungina apresente efeitos clinicamente relevantes no metabolismo dos fármacos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450.

A anidulafungina sofre uma lenta degradação química à temperatura e pH fisiológicos, para um péptido de anel aberto sem atividade antifúngica. A semivida de degradação *in vitro* da anidulafungina em condições fisiológicas é de aproximadamente 24 horas. *In vivo*, o produto de anel aberto é convertido subsequentemente em produtos de degradação peptídicos, eliminados principalmente através de excreção biliar.

Eliminação

A depuração da anidulafungina é cerca de 1 l/h. A anidulafungina tem uma semivida de eliminação predominante de aproximadamente 24 horas, que caracteriza a maioria do perfil de concentração temporal sérico, e uma semivida terminal de 40-50 horas, que caracteriza a fase de eliminação terminal do perfil.

Administrou-se anidulafungina (~88 mg) rádio-marcada (¹⁴C) a indivíduos saudáveis, num estudo clínico de dose única. Cerca de 30% da dose radioativa administrada foi eliminada nas fezes ao longo de 9 dias, com menos de 10% sob a forma de fármaco inalterado. Menos de 1% da dose radioativa administrada foi eliminada na urina, indicando uma depuração renal negligenciável. As concentrações de anidulafungina desceram abaixo do limite inferior de quantificação 6 dias após a administração. Foram recuperadas quantidades negligenciáveis de radioatividade de derivados do fármaco no sangue, urina e fezes 8 semanas após a administração.

Linearidade

A anidulafungina apresenta uma farmacocinética linear ao longo de um intervalo alargado de doses diárias (15-130 mg).

Populações especiais

Doentes com infeções fúngicas

A farmacocinética da anidulafungina em doentes com infeções fúngicas é semelhante à observada em indivíduos saudáveis, tendo como base a análise farmacocinética da população. Com o regime da dose

diária de 200/100 mg administrados com uma taxa de perfusão de 1,1 mg/min, a C_{max} no estado estacionário e as concentrações mínimas (C_{min}) podem atingir aproximadamente 7 e 3 mg/l, respetivamente, com uma AUC média no estado estacionário de aproximadamente 110 mg·h/l.

Peso

Apesar de se ter identificado o peso como um fator de variação na depuração, na análise da farmacocinética da população, o peso tem pouca relevância clínica na farmacocinética da anidulafungina.

Sexo

As concentrações plasmáticas da anidulafungina foram semelhantes em homens e mulheres saudáveis. Em estudos com doses múltiplas em doentes, a depuração do fármaco foi mais rápida (aproximadamente 22%) nos homens.

Idosos

A análise farmacocinética da população demonstrou que a depuração mediana diferia ligeiramente entre o grupo de idosos (doentes ≥ 65 , depuração mediana = 1,07 l/h) e o grupo de não idosos (doentes < 65 , CL mediana = 1,22 l/h); no entanto, o intervalo de depuração foi semelhante.

Etnia

A farmacocinética da anidulafungina foi semelhante nos Caucasianos, Negros, Asiáticos e Hispânicos.

Positividade para o VIH

Não são necessários ajustes da dose com base na positividade para o VIH, independentemente do tratamento concomitante antirretroviral.

Insuficiência hepática

A anidulafungina não sofre metabolização hepática. A farmacocinética da anidulafungina foi analisada em indivíduos com insuficiência hepática de Child-Pugh classe A, B ou C. As concentrações de anidulafungina não aumentaram em indivíduos com qualquer grau de insuficiência hepática. Apesar de ter sido observada uma diminuição ligeira da AUC em doentes com insuficiência Child-Pugh classe C, essa diminuição estava no intervalo estimado para a população de indivíduos saudáveis.

Insuficiência renal

A anidulafungina apresenta uma depuração renal insignificante ($<1\%$). Num estudo clínico em indivíduos com insuficiência renal ligeira, moderada, grave ou terminal (dependente de diálise), a farmacocinética da anidulafungina foi semelhante à observada em indivíduos com função renal normal. A anidulafungina não é dialisável e pode ser administrada independentemente da hemodiálise.

População pediátrica

Investigou-se a farmacocinética da anidulafungina após pelo menos 5 doses diárias em 24 doentes pediátricos imunocomprometidos (2 a 11 anos) e adolescentes com neutropenia (12 a 17 anos). Atingiu-se o estado estacionário no primeiro dia após a dose de carga (duas vezes a dose de manutenção), e a C_{max} e AUC_{ss} no estado estacionário aumentaram proporcionalmente à dose administrada. A exposição sistémica após a dose diária de manutenção de 0,75 e 1,5 mg/kg/dia nesta população foi comparável à observada em adultos após 50 e 100 mg/dia, respetivamente. Ambos os regimes foram bem tolerados nestes doentes.

A farmacocinética da anidulafungina foi investigada em 66 doentes pediátricos (1 mês a < 18 anos de idade) com CIC num estudo pediátrico prospetivo, sem ocultação, não comparativo após a administração de uma dose de carga de 3,0 mg/kg e uma dose de manutenção de 1,5 mg/kg/dia (ver secção 5.1). Com base na análise de farmacocinética populacional dos dados combinados de doentes adultos e pediátricos com CIC, os parâmetros de exposição médios ($AUC_{0-24,ss}$ e $C_{min,ss}$) no estado estacionário, de todos os doentes pediátricos nos grupos etários (1 mês a < 2 anos, 2 a < 5 anos e 5 a < 18 anos) foram comparáveis aos dos adultos a receber uma dose de carga de 200 mg e uma dose de manutenção de 100 mg/dia. A CL (l/h/kg) ajustada para o peso corporal e o volume de distribuição no estado estacionário (l/kg) foram semelhantes entre os grupos etários.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram observados dados de toxicidade hepática em estudos de 3 meses, incluindo enzimas elevadas e alterações morfológicas, tanto em ratos como em macacos com doses 4 a 6 vezes superiores à exposição terapêutica clínica esperada. Os estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* com a anidulafungina não demonstraram evidências de potencial genotóxico. Não foram realizados estudos de longa duração em animais para avaliar o potencial carcinogénico da anidulafungina.

A administração de anidulafungina a ratos não indicou qualquer efeito sobre a reprodução, incluindo fertilidade masculina e feminina.

A anidulafungina atravessa a barreira placentária em ratos e foi detetada no plasma fetal.

Foram realizados estudos de desenvolvimento embriofetal com doses entre 0,2 e 2 vezes (ratos) e entre 1 e 4 vezes (coelhos) a dose de manutenção terapêutica proposta de 100 mg/dia.

A anidulafungina não produziu qualquer toxicidade no desenvolvimento relacionada com o fármaco, em ratos e para a dose mais elevada testada. Observaram-se efeitos no desenvolvimento de coelhos (pesos fetais ligeiramente reduzidos) apenas com a dose mais elevada testada, uma dose que provocou igualmente toxicidade materna.

A concentração de anidulafungina no cérebro em adultos não infetados e ratos recém-nascidos, após uma dose única, foi baixa (razão cérebro/plasma de aproximadamente 0,2). No entanto, as concentrações cerebrais aumentaram nos ratos recém-nascidos não infetados após doses diárias durante cinco dias (razão cérebro/plasma de aproximadamente 0,7). Em estudos de dose múltipla em coelhos com candidíase disseminada e em ratinhos com infeção por *Candida* no sistema nervoso central (SNC), a anidulafungina tem demonstrado reduzir a carga fúngica no cérebro. Os resultados de estudos de farmacocinética-farmacodinâmica em modelos de candidíase disseminada e meningoencefalite hematogénica por *Candida*, em coelhos, indicaram que eram necessárias doses mais elevadas de anidulafungina para tratar de forma otimizada infeções de tecidos do SNC comparativamente a tecidos não-SNC (ver secção 4.4).

Administrou-se anidulafungina em três doses diferentes a ratos, que foram anestesiados ao fim de uma hora utilizando uma associação de cetamina e xilazina. Os ratos no grupo de dose mais elevada apresentaram reações relacionadas com a perfusão, que foram exacerbadas pela anestesia. Alguns dos ratos do grupo intermédio apresentaram reações semelhantes, mas apenas após a administração da anestesia. Não se observaram reações adversas nos animais que receberam a dose mais baixa, na presença ou ausência de anestesia, nem reações relacionadas com a perfusão nos ratos do grupo da dose intermédia, na ausência de anestesia.

Estudos realizados em ratos jovens não indicaram uma maior suscetibilidade a hepatotoxicidade causada pela anidulafungina comparativamente a animais adultos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Frutose
Manitol
Polissorbato 80
Ácido tartárico
Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)
Ácido clorídrico (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos ou eletrólitos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos

São permitidas alterações de temperatura até 25°C, durante 96 horas e o pó pode voltar a ser conservado no frigorífico.

Solução reconstituída

A solução reconstituída pode ser conservada até 25°C durante 24 horas.

Demonstrou-se a estabilidade química e física da solução reconstituída durante 24 horas a 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, e se forem cumpridas as boas práticas de assepsia, a solução reconstituída pode ser utilizada até 24 horas quando conservada a 25°C.

Solução para perfusão

A solução para perfusão pode ser conservada a 25°C durante 48 horas.

Não congelar.

Demonstrou-se a estabilidade química e física da solução para perfusão durante 48 horas a 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, e se forem cumpridas as boas práticas de assepsia, a solução para perfusão pode ser utilizada até 48 horas após a preparação quando conservada a 25°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Para condições de conservação após reconstituição e diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro tipo I, de 30 ml, com rolha de elastómero (borracha butílica com um polímero inerte de revestimento na superfície de contacto do produto e lubrificante na superfície superior para facilitar o fabrico ou alternativamente borracha bromobutílica com lubrificante) e cápsula de alumínio tipo *flip-off*.

Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

ECALTA deve ser reconstituído com água para preparações injetáveis e de seguida diluído APENAS com solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou glucose para perfusão a 50 mg/ml (5%). Não foi estabelecida a compatibilidade de ECALTA reconstituído com substâncias intravenosas, aditivos ou medicamentos, para além de cloreto de sódio para perfusão a 9 mg/ml (0,9%) ou glucose para perfusão a 50 mg/ml (5%). A solução para perfusão não pode ser congelada.

Reconstituição

Reconstituir em ambiente assético cada frasco para injetáveis com 30 ml de água para preparações injetáveis, de modo a obter uma concentração de 3,33 mg/ml. O tempo de reconstituição poderá ser de até 5 minutos. Após diluição subsequente, deve-se rejeitar a solução caso sejam identificadas partículas ou descoloração.

Diluição e perfusão

Transferir em ambiente assético o conteúdo do(s) frasco(s) reconstituído(s) para um saco (ou frasco) intravenoso contendo cloreto de sódio para perfusão a 9 mg/ml (0,9%) ou glucose para perfusão a 50 mg/ml (5%), de forma a obter uma concentração de anidulafungina a 0,77 mg/ml. A tabela seguinte apresenta os volumes necessários para cada dose.

Requisitos de diluição para a administração de ECALTA

Dose	Número de frascos para injetáveis de pó	Volume total reconstituído	Volume de perfusão ^A	Volume total de perfusão ^B	Taxa de perfusão	Duração mínima da perfusão
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min	180 min

^A Cloreto de sódio para perfusão 9 mg/ml (0,9%) ou glucose para perfusão 50 mg/ml (5%).

^B A concentração da solução de perfusão é de 0,77 mg/ml

O conteúdo de um frasco para injetáveis reconstituído deve ser diluído de acordo com a tabela acima para se obter uma solução para perfusão final com uma concentração de 0,77 mg/ml. Para os doentes pediátricos com 1 mês a < 18 anos de idade, o volume de solução para perfusão necessário para administrar a dose irá variar, dependendo do peso do doente (ver secção 4.2).

A taxa de perfusão não deve exceder 1,1 mg/min (equivalente a 1,4 ml/min quando reconstituído e diluído de acordo com as indicações) (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

A solução deve ser inspecionada visualmente para a deteção de partículas ou alteração da cor antes da administração. A solução deve ser rejeitada caso se detetem partículas ou alteração da cor.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/416/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de setembro de 2007

Data da última renovação: 28 de agosto de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

3 de junho de 2020

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.