



## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Ecalta<sup>®</sup> Polvo Liofilizado Para Solución Inyectable 100 mg  
(Anidulafungina)

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ecalta<sup>®</sup> Polvo Liofilizado para Solución Inyectable 100 mg

### **2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Viales conteniendo 100 mg de anidulafungina polvo liofilizado para solución inyectable (Ver sección 6.6).

La solución reconstituida contiene 3,33 mg/mL de anidulafungina y la solución diluida contiene 0,77 mg/mL de anidulafungina.

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo liofilizado para solución inyectable

### **4. PARTICULARIDADES CLINICAS**

#### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Ecalta<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas en adultos y pacientes pediátricos de un mes o mayores:

Candidemia y otras formas de infecciones invasoras por *Candida*<sup>2,3,4,5,6,70</sup> (absceso intraabdominal y peritonitis).

Ecalta<sup>®</sup> no ha sido estudiada, en suficiente número de pacientes con endocarditis, osteomielitis y meningitis causadas por *Candida* que permitan determinar la eficacia en este grupo. Se deben obtener las muestras para cultivo fúngico y otros estudios de laboratorio relevantes (incluida la histopatología) antes del tratamiento a fin de poder aislar e identificar el/los organismo(s) causante(s). Se puede iniciar el tratamiento antes de conocer los resultados de los cultivos y de otros estudios de laboratorio. Sin embargo, una vez que estos resultados estén disponibles, se debe ajustar el tratamiento antifúngico en función de estos.

#### **4.2 Posología y Método de administración**

Para pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) (ver sección 4.4).<sup>75</sup>

El tratamiento con Ecalta<sup>®</sup> debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de infecciones fúngicas invasoras.



## **Pacientes adultos**

### **Candidemia y otras infecciones invasoras por *Candida* (absceso intraabdominal y peritonitis).**

El día 1 se debe administrar una dosis de carga de 200 mg vía intravenosa, seguida por 100 mg diariamente a partir de entonces.<sup>5,12</sup> La duración del tratamiento se debe establecer con base en la respuesta clínica del paciente. En general, la terapia antimicótica debe continuarse durante al menos 14 días después del último cultivo positivo.

No existen datos suficientes que avalen el uso de la dosis de 100 mg durante más de 35 días de tratamiento.

### **Pacientes pediátricos (un mes de edad o mayores)<sup>70</sup>**

### **Candidemia y otras infecciones invasoras por *Candida* (absceso intraabdominal y peritonitis).**

La dosis recomendada es de 3,0 mg/kg de carga (no superior a 200 mg) de anidulafungina el día 1, seguida de una dosis diaria de 1,5 mg/kg (no superior a 100 mg). En general, el tratamiento antifúngico debe continuar durante al menos 14 días después del último cultivo negativo (definido como el segundo de dos cultivos negativos consecutivos, separados por al menos 24 horas después del último cultivo positivo) y la mejoría de los signos y síntomas clínicos y síntomas de candidiasis invasora incluyendo candidemia (CIC). Después de un mínimo de 10 días de tratamiento con anidulafungina por vía intravenosa, puede cambiarse a un antifúngico oral.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de anidulafungina en neonatos (menores de 1 mes) (ver sección 4.4).

## **Insuficiencia renal y hepática**

No se requieren ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa.<sup>15,16,17</sup> No se requieren ajustes de dosis para pacientes con algún grado de insuficiencia renal, incluyendo los que están en diálisis.<sup>16,18,19</sup> Anidulafungina puede administrarse independientemente del horario de la hemodiálisis (Ver sección 5.2).<sup>19,20</sup>

## **Otras poblaciones especiales**

No se requieren ajustes de dosis para pacientes adultos, basados en el género,<sup>16,21</sup> peso,<sup>14,22</sup> etnia,<sup>16,23</sup> VIH positivo<sup>10,24</sup> o estatus geriátrico.<sup>16,25</sup>

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad a otros medicamentos del grupo de las equinocandinas (ej., caspofungina).

### **4.4. Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**

#### **Reacciones anafilácticas<sup>26</sup>**



Las reacciones anafilácticas, incluida el choque, se informaron con el uso de anidulafungina. Ante la presencia de estas reacciones, deberá discontinuarse la anidulafungina y administrarse el tratamiento adecuado. (Ver Sección 4.8)

### **Reacciones relacionadas con la perfusión<sup>25</sup>**

Se han informado eventos adversos relacionados con la perfusión de anidulafungina, incluidos erupción cutánea, urticaria, enrojecimiento, prurito, disnea, broncoespasmo e hipotensión. Los eventos adversos relacionados con la perfusión son poco frecuentes cuando la velocidad de perfusión de anidulafungina no excede 1,1 mg/minuto<sup>13, 14</sup> (Ver secciones 4.2, 4.8 y 6.6).

En un estudio preclínico (en ratas) se ha observado que la administración concomitante de anestésicos exagera las reacciones adversas relacionadas con la perfusión. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho. Sin embargo, se debe tener cuidado cuando se coadministren anidulafungina y anestésicos.

### **Efectos hepáticos<sup>15, 16, 17</sup>**

Se han observado anomalías en pruebas de laboratorio de la función hepática en sujetos sanos y en pacientes tratados con anidulafungina. En algunos pacientes con condiciones médicas subyacentes severas y que recibían múltiples medicamentos en concomitancia con anidulafungina, se presentaron anomalías hepáticas de relevancia clínica. Se ha informado de casos aislados de trastornos hepáticos, hepatitis o falla hepática en pacientes; no se ha establecido relación causal con anidulafungina. Se deberá monitorizar a los pacientes que desarrollen anomalías en las pruebas de función hepática durante la terapia con anidulafungina, a fin de detectar evidencias de deterioro de la función hepática; también deberá evaluarse la relación riesgo/ beneficio de la continuidad de la terapia con anidulafungina.

### **Pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa<sup>75</sup>**

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben recibir este medicamento a menos que sea estrictamente necesario.

Se debe tomar una historia detallada con respecto a los síntomas de IHF de cada paciente antes de recibir este medicamento.

### **Población pediátrica**

No se recomienda el tratamiento con anidulafungina en neonatos (menores de 1 mes de edad). El tratamiento de los neonatos requiere la consideración de la cobertura de la candidiasis diseminada, incluido el Sistema Nervioso Central (SNC); los modelos de infecciones no clínicas indican que se necesitan dosis más altas de anidulafungina para lograr una penetración adecuada en el SNC (ver sección 5.3), lo que da lugar a dosis más altas de polisorbato 80, un excipiente de formulación. Se han asociado dosis altas de polisorbatos con toxicidades potencialmente mortales en neonatos, como se ha informado en la literatura.



#### 4.5. Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Los estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo* y los estudios clínicos han demostrado que anidulafungina no es sustrato, ni inductor ni inhibidor clínicamente relevante de las isoenzimas del citocromo P450.<sup>27</sup> Los estudios de interacción sólo se realizaron en adultos. Anidulafungina tiene una eliminación renal insignificante (< 1%). Se prevén mínimas interacciones con medicamentos concomitantes (Ver Sección 5.2).<sup>28</sup>

Los estudios *in vitro* demostraron que anidulafungina no se metaboliza por acción del citocromo P450 humano ni por hepatocitos humanos aislados; anidulafungina no inhibe de manera significativa las actividades de las isoformas CYP humanas (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A) en concentraciones clínicamente relevantes.<sup>29</sup>

No se observaron interacciones medicamentosas de relevancia con ninguno de los siguientes medicamentos, que son las de mayor posibilidad de coadministración con anidulafungina.

**Ciclosporina** (sustrato CYP3A4): En un estudio en 12 sujetos adultos sanos que recibieron 100 mg/día de anidulafungina tras una dosis inicial de carga de 200 mg por sí sola y en combinación con 1,25 mg/kg de ciclosporina oral dos veces al día, el pico de concentración plasmática de estado estacionario ( $C_{max}$ ) de anidulafungina no se vio alterado de forma significativa por la ciclosporina; sin embargo, el área bajo la curva (ABC) concentración-tiempo en el estado estacionario se incrementó en un 22%. Mediante un estudio *in vitro* se demostró que anidulafungina no tiene efecto sobre el metabolismo de la ciclosporina. Los eventos adversos que se observaron en este estudio fueron consistentes con los que se observaron en otros estudios en los que sólo se administró anidulafungina. No se requiere el ajuste de ninguno de los dos fármacos cuando son coadministrados.<sup>30</sup>

**Voriconazol** (inhibidor y sustrato de la CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4): En un estudio en 17 sujetos sanos que recibieron 100 mg/día de anidulafungina sola tras una dosis inicial de carga de 200 mg, 200 mg de voriconazol dos veces al día por vía oral, solo luego de una dosis de 400 mg dos veces en el primer día como dosis de carga y ambas en combinación se registró lo siguiente: la  $C_{max}$  y el ABC en estado estacionario de anidulafungina y de voriconazol no se alteraron de manera significativa con la coadministración. No se requiere el ajuste de ninguno de los dos fármacos cuando son coadministrados.<sup>31</sup>

**Tacrolimus** (sustrato de la CYP3A4): En un estudio en 35 sujetos sanos que recibieron una dosis única por vía oral de 5 mg de tacrolimus solo, 100 mg/día de anidulafungina sola tras una dosis inicial de carga de 200 mg y ambas en combinación se registró lo siguiente: la  $C_{max}$  y el ABC en estado estacionario de anidulafungina y del tacrolimus no se alteraron de manera significativa con la coadministración. No se requiere el ajuste de ninguno de los dos fármacos cuando son coadministrados.<sup>32</sup>

**Anfotericina B liposomal:** La farmacocinética de anidulafungina fue examinada en 27 pacientes (100 mg/día de anidulafungina) a quienes se les coadministró anfotericina B liposomal (dosis de hasta 5 mg/kg/día). El análisis farmacocinético de la población reveló que la farmacocinética de anidulafungina no se vio alterada de forma relevante con la coadministración de anfotericina B cuando se comparó con información de pacientes que no recibieron anfotericina B. No se requiere ajuste de dosis de anidulafungina.<sup>33</sup>



**Rifampicina** (inductor potente de CYP450): La farmacocinética de anidulafungina fue examinada en 27 pacientes (50 o 75 mg/día de anidulafungina) a quienes se les coadministró rifampicina (dosis de hasta 600 mg/día). El análisis farmacocinético de la población reveló que, cuando se comparó con la información de pacientes que no recibieron rifampicina, la farmacocinética de anidulafungina no se vio alterada de forma relevante con la coadministración de rifampicina. No se requiere ajuste de la dosis de anidulafungina.<sup>34</sup>

#### **4.6. Fertilidad, Embarazo y Lactancia**

##### Embarazo

No hay datos relativos al uso de anidulafungina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (Ver Sección 5.3).<sup>35,36,37,38</sup>

No se recomienda utilizar Ecalta<sup>®</sup> durante el embarazo, a menos que el beneficio para la madre compense el potencial riesgo para el feto.

##### Lactancia

Se desconoce si anidulafungina se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que anidulafungina se excreta en la leche.<sup>39</sup>

No se puede excluir el riesgo en lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad Para anidulafungina, no hubo efectos en la fertilidad en los estudios realizados en ratas hembra y macho.

#### **4.7. Efectos Sobre la Capacidad de Conducir y Usar Máquinas**

No se han realizado estudios con respecto a los efectos sobre la capacidad de conducir y de usar máquinas.<sup>40</sup>

#### **4.8. Reacciones Adversas<sup>26,41,68</sup>**

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

El perfil de seguridad de anidulafungina se basa en 840 pacientes con candidemia/candidiasis invasora que recibieron la dosis diaria recomendada de 100 mg en 9 estudios. Tres estudios (uno comparativo vs fluconazol, 2 no comparativos) evaluaron la eficacia de anidulafungina (100 mg) en pacientes con candidemia y otras infecciones *Candida* de tejido profundo. En estos tres estudios [base de datos de candidiasis invasora/ candidemia (ICC)], un total de 204 pacientes recibieron anidulafungina, 119 de ellos 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; las duraciones medias del tratamiento intravenoso en pacientes neutropénicos y pacientes con



infección del tejido profundo en estos estudios fueron 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 leves a moderados y en raras ocasiones derivaron en la interrupción.

La siguiente tabla incluye los eventos adversos de toda causalidad (términos MedDRA) de 840 sujetos que recibieron 100 mg de anidulafungina. Se han informado eventos adversos relacionados con la perfusión de anidulafungina, incluyendo erupción cutánea, urticaria, rubor, prurito, disnea, broncoespasmo e hipotensión (Ver Sección 4.4).

**Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) y frecuencias numéricas enumeradas en orden de frecuencia decreciente dentro de cada Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC).<sup>68, 69</sup>**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término de RAM	Frecuencia n/N (%)
Infecciones e infestaciones	Candidiasis	1,4
	Colitis por <i>Clostridium</i>	1,0
	Candidiasis oral	0,8
	Fungemia	0,6
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	4,5
	Trombocitemia	1,4
	Coagulopatía	0,7
Trastornos del sistema inmunitario	Choque anafiláctico*	Desconocida
	Reacción anafiláctica*	Desconocida
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipokalemia	11,5
	Hipercalemia	4,3
	Hipomagnesemia	4,3
	Hiperglucemia	3,7
	Hipernatremia	2,6
	Hipercalcemia	1,0
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	3,7
	Convulsiones	1,9
Trastornos oculares	Visión borrosa	0,4
	Alteración visual	0,2
	Dolor ocular	0,2
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular	4,2
	Extrasístoles ventriculares	1,0
	Arritmia sinusal	0,1
	Bloqueo de la rama derecha	0,1
Trastornos vasculares	Hipertensión	6,4
	Rubefacción	0,8
	Trombosis	0,5
	Sofocos	0,1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo	1,7
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	12,0
	Náuseas	10,5
	Vómitos	8,8
	Estreñimiento	6,0

	Dolor abdominal superior	0,6
	Incontinencia fecal	0,4
Trastornos hepatobiliares	Colestasis	1,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupciones	3,5
	Prurito	2,1
	Urticaria	0,4
	Prurito generalizado	0,2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	2,0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Dolor en el lugar de la perfusión	0,5
Pruebas complementarias	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	5,5
	Aumento de la alanina aminotransferasa	2,0
	Aumento de la aspartato aminotransferasa	1,9
	Aumento de la creatinina en sangre	1,9
	Aumento de la urea en sangre	1,1
	Aumento de la bilirrubina en sangre	1,0
	Prueba de función hepática anormal	1,0
	Disminución del magnesio en sangre	1,0
	Aumento de gammaglutamiltransferasa	0,8
	Aumento de las enzimas hepáticas	0,8
	Disminución del potasio en sangre	0,6
	Disminución del recuento de plaquetas	0,6
	Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	0,5
	Aumento de amilasa en sangre	0,4
	Aumento de transaminasas	0,4
	Electrocardiograma anormal	0,2
	Aumento de lipasa	0,2
	Aumento del recuento de plaquetas	0,2
*RAM identificada en el período poscomercialización.		

En la evaluación de seguridad de la población de pacientes en Fase 2/3 (N = 669), cabe destacar los siguientes eventos adversos adicionales: neutropenia, leucopenia, anemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, ansiedad, delirio, estado de confusión, alucinación auditiva, mareos, parestesia, mielínolisis pontina central, disgeusia, síndrome Guillain-Barré, estremecimiento, percepción alterada de la profundidad visual, sordera unilateral, flebitis, tromboflebitis superficial, hipotensión, linfangitis, dispepsia, sequedad de boca, úlcera esofágica, necrosis hepática, edema angioneurótico, hiperhidrosis, mialgia, monoartritis, insuficiencia renal, hematuria, fiebre, escalofríos, edema periférico, reacción en el sitio de inyección, incremento de la creatinfosfoquinasa en sangre, incremento de la lactato deshidrogenasa en sangre, disminución del recuento de linfocitos.

### **Población pediátrica<sup>70,76</sup>**



La seguridad de anidulafungina se investigó en 68 sujetos pediátricos (de 1 mes a <18 años) con candidiasis invasora, incluyendo candidemia (CIC) en un estudio pediátrico prospectivo, abierto y no comparativo (ver sección 5.1). El perfil de reacciones adversas de estos 68 pacientes pediátricos fue similar al observado en adultos con CIC pero las reacciones adversas hepato biliares, en particular el aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) y el aumento del aspartato aminotransferasa (AST), aparecieron con mayor frecuencia en estos pacientes pediátricos que en los adultos. Aunque puede haber contribuido el azar o las diferencias en la gravedad subyacente de la enfermedad, no puede excluirse que las reacciones adversas hepato biliares se produzcan con más frecuencia en pacientes pediátricos que en adultos.

#### 4.9. Sobredosis<sup>42</sup>

Como ocurre con cualquier sobredosis, deberán implementarse medidas generales de soporte, según sea necesario.

Durante los ensayos clínicos se administró, de forma inadvertida, una dosis de 400 mg de anidulafungina como dosis inicial de carga. No se informaron eventos clínicos adversos<sup>4</sup>. En un estudio de 10 sujetos sanos a quienes se les administró una dosis inicial de carga de 260 mg, seguida de 130 mg diarios, se registró buena tolerancia de anidulafungina, sin toxicidad limitante de dosis; 3 de los 10 sujetos experimentaron incrementos transitorios de transaminasas de forma asintomática ( $\leq 3 \times \text{SLN}$ ).<sup>43</sup>

Durante un ensayo clínico pediátrico, un sujeto recibió dos dosis de anidulafungina que representaban el 143% de la dosis esperada. No se notificaron reacciones adversas clínicas.<sup>70</sup> Anidulafungina no es dializable<sup>16, 18, 19</sup>.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

#### Propiedades generales

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

#### Modo de acción<sup>44</sup>

Anidulafungina es una equinocandina semisintética, un lipopéptido sintetizado a partir de un producto de la fermentación de *Aspergillus nidulans*.

Anidulafungina inhibe de forma selectiva la 1,3- $\beta$ -D glucano sintasa, una enzima presente en células fúngicas, pero no en células mamíferas. Esto resulta en la inhibición de la formación de la 1,3- $\beta$ -D-glucano, un componente esencial en la formación de la pared fúngica. Anidulafungina ha demostrado actividad fungicida contra las especies *Candida* y actividad contra las regiones de crecimiento celular activo de las hifas del *Aspergillus fumigatus*.

#### Actividad in vitro<sup>45</sup>

Anidulafungina manifestó actividad in vitro contra las especies *Candida* spp. incluidas *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. lusitaniae* y



*C. guilliermondii*<sup>46</sup> y *Aspergillus*, incluidas *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* y *A. terreus*<sup>47</sup>. Su actividad no se ve afectada por la resistencia a otras clases de agentes antifúngicos<sup>48</sup>.

Las CIMs se determinaron de conformidad con los métodos de estándar de referencia M27 y M38<sup>43</sup>, aprobado por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorios (CLSI, por sus siglas en inglés). Aún resta por dilucidarse la relación entre la respuesta clínica y la actividad *in vitro*.

Existen informes aislados de *Candida* con susceptibilidad reducida a las equinocandinas, incluido anidulafungina; pero la relevancia clínica de esta observación se desconoce.

#### *Actividad in vivo*<sup>49</sup>

Anidulafungina por administración parenteral resultó efectivo contra *Candida* spp. en modelos de ratón y conejo inmunocompetentes e inmunodeprimidos. El tratamiento con anidulafungina prolongó la supervivencia y redujo la carga de *Candida* spp. sobre los órganos.

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

Anidulafungina también ha manifestado actividad contra el *Aspergillus fumigatus* en modelos de infección en ratones y conejos.

#### *En combinación con otros agentes antifúngicos*

Los estudios *in vitro* de anidulafungina en combinación con fluconazol, itraconazol y anfotericina B no sugieren antagonismo de actividad antifúngica contra las especies *Candida*. Se desconoce la significancia clínica de estos resultados<sup>50</sup>. Los estudios *in vitro* han evaluado la actividad de anidulafungina en combinación con itraconazol, voriconazol y anfotericina B contra el *Aspergillus* spp. La combinación de anidulafungina con anfotericina B demostró indiferencia por 16 de 26 aislados, mientras que anidulafungina ya sea en combinación con itraconazol o con voriconazol demostró sinergia contra 18 de 26 aislados. Se desconoce la importancia clínica de estos resultados<sup>51</sup>.

### **Información proveniente de estudios clínicos**

#### **Candidemia y otras formas de candidiasis invasora**<sup>3</sup>

La seguridad y la eficacia de anidulafungina se evaluaron en un estudio fundamental, Fase 3, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, multinacional, con pacientes que sufrían de candidemia y/u otras formas de candidiasis invasora, asociada con signos clínicos de infección. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir anidulafungina por vía intravenosa una vez al día (dosis inicial de carga seguida de dosis de mantenimiento de 100 mg) o fluconazol por vía intravenosa (800 mg de dosis inicial de carga seguida de dosis de mantenimiento de 400 mg). Los pacientes se estratificaron según el puntaje APACHE II ( $\leq 20$  y  $>20$ ) y según la presencia o ausencia de neutropenia. Se excluyó a los pacientes con endocarditis, osteomielitis o meningitis causadas por *Candida*, o a aquellos con infecciones causadas por *C. krusei*. El tratamiento se administró por un mínimo de 14 días y un máximo de 42 días. Se les permitió a los pacientes en ambas ramas del estudio que cambiaran a la administración por vía oral, tras un mínimo de 10 días de terapia por vía intravenosa, siempre que pudieran tolerar la medicación



oral, permanecieran sin fiebre por un mínimo de 24 horas y que sus cultivos de sangre más recientes hubieran resultado negativos para las especies *Candida*.

Los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación en estudio y que tenían un cultivo con resultado positivo para las especies *Candida* de un sitio normalmente estéril antes del ingreso al estudio (población con intención de tratamiento modificada [MITT, por sus siglas en inglés]) se incluyeron en el análisis primario de respuesta global, al final de la terapia por vía intravenosa. La respuesta global satisfactoria requería mejoría clínica y erradicación microbiológica. Se realizó un seguimiento de seis semanas a los pacientes después de la finalización de la totalidad de la terapia.

Se aleatorizó a doscientos cincuenta y seis pacientes (entre 16 y 91 años de edad) para tratamiento y recibieron un mínimo de una dosis de la medicación en estudio. Doscientos cuarenta y cinco pacientes (127 con anidulafungina, 118 con fluconazol) cumplían con los criterios de inclusión en la población MITT. De éstos, 219 pacientes (116 con anidulafungina (91,3%), 103 con fluconazol (87,3%)) sólo tenían candidemia; 5,5% de los pacientes en la rama de anidulafungina y 9,3% de los pacientes en la rama de fluconazol tenían infecciones en otros sitios normalmente estériles; por último, el 3,1% de los pacientes en la rama con anidulafungina y el 3,4% pacientes en la rama con fluconazol tenían ambas (candidemia e infecciones en otros sitios normalmente estériles). Las especies que se aislaron con más frecuencia como punto inicial de referencia fueron *C. albicans* (63,8% anidulafungina; 59,3% fluconazol), seguida de *C. glabrata* (15,7%; 25,4%), *C. parapsilosis* (10,2%; 13,6%) y *C. tropicalis* (11,8%; 9,3%). La mayoría (97%) de los pacientes eran no neutropénicos (ANC > 500) y el 81% tenían puntajes APACHE II iguales o inferiores a 20.

Al finalizar la terapia por vía intravenosa, anidulafungina fue superior a fluconazol en el tratamiento de pacientes con candidemia y/u otras formas de candidiasis invasora. En la rama de anidulafungina, 96 pacientes (75,6%) manifestaron éxito global contra 71 pacientes (60,2%) en la rama de fluconazol. La diferencia entre los grupos del índice de éxito global (índice de éxito global de anidulafungina menos índice de éxito global de fluconazol) fue de 15,4% (95% CI: (3,9; 27,0))

### **Infecciones por *Candida* en Pacientes Neutropénicos<sup>68</sup>**

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 según el investigador como neutropénicos en el período inicial) con candidiasis invasora 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 al tratamiento con un azol oral después de al menos 5 a 10 días de tratamiento con anidulafungina. En el análisis se incluyó un total de 46 pacientes. La mayoría de los pacientes presentaba candidemia solamente (84,8%; 39/46). Los patógenos más comúnmente 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 satisfactoria 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 todas las causas 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 invasora 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 al tratamiento con un azol oral después de al menos 10 días de tratamiento del estudio. En el estudio se inscribió a un total de 14 pacientes neutropénicos con candidiasis invasora confirmada microbiológicamente (población con IDTM) (11 con anidulafungina; 3 con caspofungina). La mayoría de los pacientes presentaban candidemia solamente. Los patógenos más comúnmente 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 por todas las causas 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 invasora confirmada microbiológicamente (población con IDTM) y neutropenia se identificaron en un análisis de datos combinados de 4 estudios prospectivos, abiertos, no comparativos, 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 los cuales se definen como con 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 al tratamiento con un azol oral después de al menos 5 a 10 días de tratamiento con anidulafungina. La mayoría de los pacientes presentó candidemia solamente (85,7%). Los patógenos más comúnmente 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 por el investigador en el período inicial.

### **Infecciones del Tejido Profundo<sup>68</sup>**

La eficacia de anidulafungina (dosis de carga intravenosa de 200 mg seguida de dosis intravenosa diaria de 100 mg) en pacientes adultos con candidiasis del tejido profundo confirmada microbiológicamente se evaluó en un análisis de datos combinados de 5 estudios

prospectivos (1 comparativo y 4 abiertos). Se trató a los pacientes durante al menos 14 días. En los 4 estudios abiertos, se permitió un cambio al tratamiento con un azol oral después de al menos 5 a 10 días de tratamiento con anidulafungina. En el análisis se incluyó a un total de 129 pacientes. Veintiún (16,3%) pacientes presentaban candidemia concomitante. El puntaje APACHE II medio fue de 14,9 (rango de 2 a 44). Los lugares de infección más comunes incluyeron la cavidad peritoneal (54,3%; 70 de 129), tracto hepatobiliar (7,0%; 9 de 129), cavidad pleural (5,4%; 7 de 129) y riñón (3,1%; 4 de 129). Los patógenos más comúnmente aislados de un lugar del 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 del Tejido Profundo: Análisis Combinado**

	<b>Población con IDTM n/N (%)</b>
<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>	<b>94/129 (72,9)</b>
<b>Mortalidad por Todas las Causas</b>	<b>40/129 (31,0)</b>

<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

### ***Población pediátrica***

Un estudio prospectivo, abierto, no comparativo y multinacional evaluó la seguridad y eficacia de anidulafungina en 68 pacientes pediátricos de 1 mes a <18 años de edad con candidiasis invasora incluyendo candidemia (CIC). Los pacientes fueron estratificados por edad (de 1 mes a <2 años, de 2 a <5 años y de 5 a <18 años) y recibieron anidulafungina intravenosa una vez al día (dosis de carga de 3,0 mg/kg el día 1, y dosis de mantenimiento diaria de 1,5 mg/kg posteriormente) durante un máximo de 35 días, seguido de un cambio opcional a fluconazol oral (6-12 mg/kg/día, máximo 800 mg/día). Los pacientes fueron seguidos a las 2 y 6 semanas después del EOT (final del tratamiento).

De los 68 pacientes que recibieron anidulafungina, 64 tuvieron una infección por *Candida* confirmada microbiológicamente y se evaluó su eficacia en la población por intención de tratar modificada (MITT). En total, 61 pacientes (92,2%) tuvieron *Candida* aislada sólo de la sangre. Los agentes patógenos más frecuentemente aislados fueron *Candida albicans* (25 [39,1%] pacientes), seguido por *Candida parapsilosis* (17 [26,6%] pacientes) y *Candida tropicalis* (9 [14,1%] pacientes). Se definió que una respuesta global exitosa tenía tanto una respuesta clínica del éxito (cura o mejoría) como una respuesta microbiológica del éxito (erradicación o presunta

erradicación). En la tabla 2 se presentan las tasas generales de respuesta mundial satisfactoria en la población del MITT.

**Tabla 2: Resumen de respuestas globales satisfactorias por grupo de edad, población MITT**

**Respuesta global satisfactoria, n (%)**

Tiempo	Respuesta Global	1 mes a <2 años (N=16) n (n/N, %)	2 a <5 años (N=18) n (n/N, %)	5 a <18 años (N=30) n (n/N, %)	Total (N=64) n (n/N, %)
<b>EOIVT</b>	Éxito	11 (68.8)	14 (77.8)	20 (66.7)	45 (70.3)
	IC del 95%	(41.3, 89.0)	(52.4, 93.6)	(47.2, 82.7)	(57.6, 81.1)
<b>EOT</b>	Éxito	11 (68.8)	14 (77.8)	21 (70.0)	46 (71.9)
	IC del 95%	(41.3, 89.0)	(52.4, 93.6)	(50.6, 85.3)	(59.2, 82.4)
<b>Seguimiento (UF) a las 2 semanas</b>	Éxito	11 (68.8)	13 (72.2)	22 (73.3)	46 (71.9)
	IC del 95%	(41.3, 89.0)	(46.5, 90.3)	(54.1, 87.7)	(59.2, 82.4)
<b>Seguimiento (UF) a las 6 semanas</b>	Éxito	11 (68.8)	12 (66.7)	20 (66.7)	43 (67.2)
	IC del 95%	(41.3, 89.0)	(41.0, 86.7)	(47.2, 82.7)	(54.3, 78.4)

IC del 95% = intervalo de confianza exacto del 95% para las proporciones binomiales utilizando el método Clopper-Pearson; EOIVT = Final del Tratamiento Intravenoso; EOT = Final de todo el tratamiento; UF = seguimiento; MITT = intención de tratar modificada; N = número de sujetos en la población; n = número de sujetos con respuestas

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Características farmacocinéticas generales<sup>52</sup>

La farmacocinética de anidulafungina ha sido caracterizada en sujetos sanos, poblaciones y pacientes especiales. Se observó una baja variabilidad entre sujetos en la exposición sistémica (coeficiente de variación de alrededor de 25%). Se alcanzó estado estacionario el primer día, tras una dosis inicial de carga (el doble de la dosis diaria de mantenimiento).

### Distribución<sup>22</sup>

La farmacocinética de anidulafungina se caracteriza por una vida media de distribución rápida (0,5 a 1 hora) y un volumen de distribución de 30 a 50 L que es similar al volumen total de líquidos corporales. Anidulafungina se une a las proteínas humanas de forma considerable (>99%).<sup>53</sup>

### Biotransformación<sup>29</sup>

No se ha observado metabolismo hepático de anidulafungina. Anidulafungina no es sustrato, ni inductor o inhibidor clínicamente relevante de las isoenzimas del citocromo P450. Es poco



probable que anidulafungina tenga efectos de relevancia clínica sobre el metabolismo de las drogas que se metabolizan mediante las isoenzimas del citocromo P450.

Anidulafungina sufre degradación química lenta a temperatura y pH fisiológicos y pasa a convertirse en un péptido de anillo abierto que carece de actividad antifúngica. La vida media de la degradación *in vitro* de anidulafungina bajo condiciones fisiológicas es de aproximadamente 24 horas. *In vivo*, el producto de anillo abierto es subsecuentemente convertido en degradantes peptídicos y se eliminan, principalmente, mediante excreción biliar.

### **Eliminación**<sup>54</sup>

La eliminación de anidulafungina es de alrededor 1 Litro/h. Anidulafungina tiene una vida media de eliminación predominante de aproximadamente 24 horas, que caracteriza a la mayoría del perfil plasmático concentración-tiempo y una vida media terminal de 40 a 50 horas, que caracteriza la fase de eliminación terminal del perfil.

En un estudio clínico de dosis única, se administró anidulafungina (~88 mg) radiomarcada (<sup>14</sup>C) a sujetos sanos<sup>55</sup>. Aproximadamente, el 30% de la dosis radioactiva administrada se eliminó en las heces durante un período de 9 días, de la que menos del 10% era fármaco intacto. Menos del 1% de la dosis radioactiva administrada se excretó en la orina. Las concentraciones de anidulafungina cayeron por debajo de los límites inferiores de cuantificación luego de transcurridos 6 días de la dosis. Se recuperaron cantidades insignificantes de radioactividad derivada del fármaco en sangre, orina y heces una vez transcurridas 8 semanas de la dosis.

### **Linealidad**<sup>56</sup>

Anidulafungina manifiesta farmacocinética lineal en un rango amplio de dosis diarias únicas (15-130 mg).

### **Poblaciones especiales**

#### *Pacientes con infecciones fúngicas*<sup>57</sup>

La farmacocinética de anidulafungina en pacientes con infecciones fúngicas es similar a la que se observa en los sujetos sanos, en base al análisis de farmacocinética poblacional. Con el régimen de dosis diarias de 200/100 mg, con una velocidad de perfusión de 1 mg/min, la  $C_{max}$  de estado estacionario, pasando por concentraciones  $C_{min}$ , podría alcanzar alrededor de 7 y 3 mg/L, respectivamente, con un promedio de área bajo curva (ABC) de aproximadamente 110 mg·h/L.

#### *Peso*<sup>14,22</sup>

Aunque en el análisis de farmacocinética poblacional el peso se identificó como una fuente de variabilidad en la eliminación, el peso tiene poca relevancia clínica sobre la farmacocinética de anidulafungina.

#### *Género*<sup>16,21</sup>

Las concentraciones plasmáticas de anidulafungina en hombres y mujeres sanos fueron similares. En estudios de múltiples dosis sobre pacientes, la eliminación del fármaco fue levemente más rápida (aproximadamente 22%) en hombres.



#### *Ancianos*<sup>16,25</sup>

El análisis de farmacocinética de población demostró que la media de eliminación difería levemente entre el grupo de ancianos (pacientes  $\geq 65$ , media de CL = 1,07 L/h) y el grupo de pacientes no ancianos (pacientes  $< 65$ , media de CL = 1,22 L/h); sin embargo, el rango de eliminación fue similar.

#### *Etnia*<sup>16, 23</sup>

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

#### *VIH Positivo*<sup>10,24</sup>

No se requieren ajustes en la dosificación en base a la positividad de VIH, independientemente de la terapia antirretroviral concomitante.

#### *Insuficiencia hepática*<sup>15, 16, 17</sup>

Anidulafungina no se metaboliza hepáticamente. La farmacocinética de anidulafungina se examinó en sujetos con insuficiencia hepática clase A, B o C en la escala Child Pugh. Las concentraciones de anidulafungina no manifestaron incrementos en sujetos con ningún grado de insuficiencia hepática. Si bien se observó una leve disminución en el ABC en los pacientes con insuficiencia hepática Child Pugh C, tal disminución se encontraba dentro del rango estimado para la población de sujetos sanos.

#### *Insuficiencia renal*<sup>16, 18, 19</sup>

Anidulafungina tiene una eliminación renal insignificante ( $<1\%$ ). En un estudio clínico en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada, severa o de fase terminal (dependientes de diálisis), la farmacocinética de anidulafungina fue similar a la que se observó en sujetos con función renal normal. Anidulafungina no es dializable y se puede administrar independiente al horario de hemodiálisis.

#### *Pediatría*<sup>25, 58</sup>

La farmacocinética de anidulafungina tras las dosis diarias se investigó en 24 pacientes pediátricos inmunocomprometidos (de entre 2 y 11 años de edad) adolescentes con neutropenia (12 a 17 años de edad). Se alcanzó estado de equilibrio el primer día, tras la dosis inicial de carga (el doble de la dosis de mantenimiento) y la  $C_{\max}$  de estado equilibrio y la  $ABC_{ss}$  incrementan de manera proporcional a la dosis. Las exposiciones sistémicas tras las dosis diarias de mantenimiento, 0,75 y 1,5 mg/kg/día en pacientes de entre 2 y 17 años de edad, resultaron comparables con las que se observaron en adultos tras administración de 50 y 100 mg/día, respectivamente.

La farmacocinética de anidulafungina se investigó en 66 pacientes pediátricos (1 mes a  $<18$  años) con candidiasis invasora incluyendo candidemia (CIC) en un estudio pediátrico prospectivo, abierto y no comparativo después de la administración de una dosis de carga de 3,0 mg/kg y dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg/día (ver sección 5.1). Según el análisis farmacocinético poblacional de datos combinados de pacientes adultos y pediátricos con CIC, los parámetros de exposición media ( $AUC_{0-24, ss}$  y  $C_{\min, ss}$ ) en el estado estacionario en el total de pacientes pediátricos en todos los grupos de edad (1 mes a  $<2$  años, 2 a  $<5$  años y 5 a  $<18$  años) fueron comparables a los de adultos que recibieron una dosis de carga de 200 mg y una dosis de mantenimiento de 100 mg/día. El CL ajustado al peso corporal (L/h/kg) y el volumen de distribución en estado estable (L/kg) fueron similares en todos los grupos de edad.<sup>70</sup>



### 5.3. Datos de Seguridad Preclínica

Los datos no clínicos no revelan ningún riesgo especial para los humanos de acuerdo con estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad aguda, toxicidad de dosis repetida y toxicidad reproductiva. En estudios de 3 meses, se observó evidencia de toxicidad hepática, incluidas enzimas elevadas y alteraciones morfológicas, tanto en ratas<sup>59</sup> como en monos<sup>60</sup> a dosis de 4 a 6 veces más elevadas que la exposición clínica terapéutica anticipada. Los estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* con anidulafungina no proporcionaron evidencia de potencial genotóxico<sup>61</sup>. No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el riesgo carcinogénico de anidulafungina<sup>62</sup>.

La administración de anidulafungina a ratas no indicó ningún efecto sobre la reproducción, incluyendo fertilidad masculina y femenina<sup>35,37</sup>.

Anidulafungina traspasó la barrera placentaria en ratas y se detectó en el plasma del feto.<sup>39</sup> Se desconoce el riesgo potencial para el feto humano.

Anidulafungina se encontró en la leche de ratas en período de lactancia<sup>39</sup>. Se desconoce si anidulafungina se excreta en la leche humana.

Anidulafungina no produjo ningún tipo de toxicidad del desarrollo relacionada con el fármaco en ratas, en la dosis más elevada de 20 mg/kg/día; tal dosis equivale al doble de la dosis terapéutica de mantenimiento propuesta de 100 mg en base a la superficie corporal relativa<sup>37</sup>. Los efectos sobre el desarrollo observados en conejos (leve reducción del peso fetal) ocurrieron en el grupo de dosis alta; esta dosis también produjo toxicidad materna<sup>38</sup>.

Los resultados de los estudios farmacocinéticos-farmacodinámicos en modelos de conejo con candidiasis diseminada y meningoencefalitis hematógena por *Candida* indicaron que se necesitaban dosis más altas de anidulafungina para tratar de manera óptima las infecciones de los tejidos del Sistema Nervioso Central (SNC) en relación con los tejidos que no son del SNC.<sup>71</sup>

Los estudios realizados en ratas jóvenes no indicaron una mayor susceptibilidad a la hepatotoxicidad por anidulafungina en comparación con animales adultos.<sup>71</sup>

## 6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

### 6.1. Lista de excipientes<sup>1</sup>

Fructosa, Manitol, Polisorbato 80, Ácido tartárico, Hidróxido de sodio(para ajustar pH), Ácido clorhídrico (para ajustar pH), c.s.

### 6.2. Incompatibilidades<sup>1</sup>

Este medicamento no debe mezclarse ni coadministrarse con otros medicamentos ni electrolitos, salvo los que se indican en la Sección 6.6.

### 6.3. Período de Eficacia



#### Polvo liofilizado

36 meses almacenado entre 2-8 °C.

No Congelar.

#### Solución reconstituida con agua para inyectables

24 horas almacenada entre 2-8 °C.

#### Solución para perfusión diluida en cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5%.

24 horas almacenado entre 2-8 °C.

No congelar.<sup>73,74</sup>

### **6.4. Condiciones de Almacenamiento**

Para conocer las condiciones de almacenamiento del medicamento reconstituido, consulte la Sección 6.3.

Almacenar el medicamento en un refrigerador (2 °C – 8 °C). No congelar.

### **6.5. Naturaleza y Contenido del Envase<sup>67</sup>**

100 mg de liofilizado en un vial de vidrio Tipo 1 de 30 mL con tapón elastomérico y sello de aluminio.

### **6.6. Instrucciones Para su Uso/Manejo**

Anidulafungina deberá reconstituirse con agua para inyectables estéril y, posteriormente, diluirse SOLAMENTE con solución de cloruro de sodio para perfusión con 9 mg/mL (al 0,9%) o con solución de glucosa para perfusión con 50 mg/mL (al 5%). No se ha establecido la compatibilidad de anidulafungina reconstituida con sustancias intravenosas, aditivos o medicamentos que no sean de solución de cloruro de sodio para perfusión con 9 mg/mL (al 0,9%) o con solución de glucosa para perfusión con 50 mg/mL (al 5%). La solución para perfusión no debe congelarse.<sup>73,74</sup>

#### *Reconstitución*

Reconstituir de forma aséptica cada vial con 30 mL de agua para inyectables estéril para lograr una concentración de 3,33 mg/mL. El tiempo de reconstitución puede llegar hasta 5 minutos.

La solución reconstituida debe almacenarse a 2-8°C por hasta 24 horas.<sup>6</sup>

#### *Dilución y perfusión*

**Los medicamentos de administración parenteral deben ser inspeccionados visualmente antes de la administración, para detectar material particulado y cambio de color, siempre**



que la solución y el envase lo permitan. Si se identifica material particulado o cambio de color, descartar la solución.

#### Pacientes Adultos<sup>77</sup>

Transfiera asépticamente el contenido del(los) vial(es) reconstituido(s) a una bolsa IV (o frasco) de solución de cloruro de sodio para perfusión con 9 mg/mL (al 0,9%) o con solución de glucosa para perfusión con 50 mg/mL (al 5%) para obtener la concentración adecuada de anidulafungina. La tabla a continuación ofrece la dilución a una concentración de 0,77 mg/mL para la solución final para perfusión e instrucciones para la perfusión para cada dosis.

#### Requisitos de dilución para administración de Anidulafungina

Dosis	Número de viales requeridos	Total de volumen reconstituido requerido	Volumen de perfusión <sup>A</sup>	Volumen total de perfusión <sup>B</sup>	Velocidad de perfusión	Duración mínima de perfusión
50 mg	1-50 mg	15 mL	50 mL	65 mL	1,4 mL/min u 84 mL/hora	45 min
100 mg	2-50 mg ó 1-100 mg	30 mL	100 mL	130 mL	1,4 mL/min u 84 mL/hora	90 min
200 mg	4-50 mg ó 2-100 mg	60 mL	200 mL	260 mL	1,4 mL/min u 84 mL/hora	180 min

<sup>A</sup> Ya sea de solución de cloruro de sodio para perfusión con 9 mg/mL (al 0,9%) o con solución de glucosa para perfusión con 50 mg/mL (al 5%).

<sup>B</sup> La concentración de la solución para perfusión es de 0,77 mg/mL

**La velocidad de perfusión no debe exceder 1,1 mg/minuto<sup>13, 14</sup>** (Ver Secciones 4.4 y 4.8). La velocidad de perfusión es equivalente a 1,4 mL/min u 84 mL/hora para las dosis de 50 mg, 100 mg y 200 mg.

#### Pacientes pediátricos<sup>77</sup>

En pacientes pediátricos de 1 mes a < 18 años, el volumen de solución para perfusión requerido para administrar la dosis variará dependiendo del peso del paciente. La solución reconstituida debe diluirse posteriormente a una concentración de 0,77 mg/mL para la solución para perfusión final. Se recomienda una jeringa programable o una bomba de perfusión. **La velocidad de perfusión no debe superar 1,1 mg/minuto (equivalente a 1,4 mL/minuto u 84 mL/hora cuando se reconstituye y diluye según las instrucciones)** (ver secciones 4.2 y 4.4).



1. Calcular la dosis del paciente y reconstituir los viales necesarios según las instrucciones de reconstitución para obtener una concentración de 3,33 mg/mL (ver secciones 2 y 4.2)

2. Calcular el volumen (mL) de anidulafungina reconstituida necesario:

-  $\text{Volumen de anidulafungina (mL)} = \text{Dosis de anidulafungina (mg)} \div 3,33 \text{ mg/mL}$

3. Calcular el volumen total de solución dosificadora (mL) necesaria para obtener una concentración final de 0,77 mg/mL:

-  $\text{Volumen total de solución dosificadora (mL)} = \text{Dosis de anidulafungina (mg)} \div 0,77 \text{ mg/mL}$

4. Calcular el volumen de diluyente [Inyección de dextrosa al 5%, USP o inyección de cloruro de sodio al 0,9%, USP (solución salina normal)] necesario para preparar la solución dosificadora:

•  $\text{Volumen de diluyente (mL)} = \text{Volumen total de solución dosificadora (mL)} - \text{Volumen de anidulafungina (mL)}$

5. Transferir asépticamente los volúmenes requeridos (mL) de anidulafungina e inyección de Dextrosa al 5%, USP o solución inyectable de cloruro sódico al 0,9%, USP (solución salina normal) a una jeringa para perfusión o bolsa para perfusión IV necesaria para su administración.

**Para un solo uso. El material de desecho se debe eliminar en conformidad con los requisitos locales.**

**Pfizer Chile S.A.**

**Departamento Médico**

**Teléfono: 2-22412035**

**Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS Versión 11.0**



## 7. REFERENCIAS

1. Module 3 – Section 3.2.P.2, Pharmaceutical Development
2. Module 2 – Section 2.7.3.2.1, Summary of Clinical Efficacy
3. Module 5 – Section 5.3.5.1: A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Multi-Center, Study of the Safety and Efficacy of Anidulafungin vs. Fluconazole in the Treatment of Patients with Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis and Prevention of Complications. Clinical Study Report: VER002-9. Vicuron Pharmaceuticals Inc. 05 April 2005
4. Module 5 – Section 5.3.5.2: A Phase 3, Open Label, Non-Comparative, Multi-Center, Study of the Safety and Efficacy of Andulafungin in the Treatment of Patients with Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis and Prevention of Complications. Clinical Study Report: VER002-9, Amended Part B. Vicuron Pharmaceuticals Inc. 24 May 2005
5. Module 5 – Section 5.3.5.2: A Phase 2, Open-Label, Randomized, Dose-Ranging Study of the Safety and Efficacy of Intravenous Anidulafungin (VER002) in the Treatment of Patients with Invasive Candidiasis. Final Clinical Study Report. Study VER002-6. Versicor, Inc. 27 March 2003
6. Module 5 – Section 5.3.5.1: Dere, W.H., Turik, M.A. Clinical Study Abbreviated Report: A Comparative Study of Intravenous LY303366 and Fluconazole for the Treatment of Candidemia and Systemic Candidiasis in Non-Neutropenic Patients. Protocol H4A-MC-XBAG. Eli Lilly and Company. 08 November 1999
7. Esta referencia ya no aplica y se eliminó en la CDS versión 6.0
8. Module 2 – Section 2.7.3.2.2, Summary of Clinical Efficacy
9. Module 5 – Section 5.3.5.1: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Double dummy Non-Inferiority Study of the Safety and Efficacy of Intravenous Anidulafungin (VER002) vs. Oral Fluconazole in the Treatment of Patients with Esophageal Candidiasis. Clinical Study Report. Protocol No. VER002-4. Versicor, Inc. 18 March 2003
10. Module 5 – Section 5.3.5.2: Thye, D. Addendum to Final Clinical Study Report. Randomized, open-label, non-comparator, multicenter evaluation of safety and efficacy of 2 intravenously administered 14- to 21- day dosage regimens of LY303366 in the treatment of patients with esophageal candidiasis co-infected with HIV. Protocol No. H4A-MC-XBAF. Eli Lilly and Company. 24 October 2000
11. Module 5 – Section 5.3.5.2: A Phase 2 Open Label Study of the Safety and Efficacy of Intravenous Anidulafungin as a Treatment for Azole-Refractory Mucosal Candidiasis. Clinical Study Report. VER002-11. Vicuron Pharmaceuticals, Inc. 10 March 2005
12. Module 2 – Section 2.7.2.3.4.1 Summary of Clinical Pharmacology Studies



13. Module 2 – Section 2.7.2.4.1, Summary of Clinical Pharmacology Studies
14. Module 5 – Section 5.3.3.1 : LY303366: Intravenous Dose Escalation, Safety and Pharmacokinetics Study in Healthy Volunteers. Clinical Study Report. Study HA-EW-XBAE. Eli Lilly and Company. September 1997)
15. Module 2 – Section 2.7.2.3.2.5, Summary of Clinical Pharmacology Studies
16. Module 2 – Section 2.7.4.5.1, Summary of Clinical Safety
17. Module 5 – Section 5.3.3.3: A Phase 2, Open Label Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intravenous VER002 Administered to Patients With Impaired Hepatic Function. Final Clinical Study Report. Study VER002-2. Versicor Inc. 04 February 2003.
18. Module 2 – Section 2.7.2.3.2.6, Summary of Clinical Pharmacology Studies
19. Module 5 – Section 5.3.3.3: A Phase 2, Open-Label, Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Intravenous VER002 Administered to Patients With Renal Impairment. Final Clinical Study Report. Study VER002-3. Versicor, Inc. 20 January 2003
20. Module 2 – Section 2.7.2.2.3, Summary of Clinical Pharmacology Studies
21. Module 2- Section 2.7.2.3.2.1, Summary of Clinical Pharmacology Studies
22. Module 2 – Section 2.7.2.3.1.2, Summary of Clinical Pharmacology Studies
23. Module 2 – Section 2.7.2.3.2.3, Summary of Clinical Pharmacology Studies
24. Module 2 – Section 2.7.2.3.2.4, Summary of Clinical Pharmacology Studies
25. Module 2 – Section 2.7.2.3.2.2, Summary of Clinical Pharmacology Studies
26. Module 2 – 2.5 Clinical Overview : Anaphylactic reactions
27. Module 2 – Section 2.4.3.4, Nonclinical Overview
28. Module 2 – Section 2.7.4.5.3, Summary of Clinical Safety
29. Module 2 – Section 2.7.2.3.1.3, Summary of Clinical Pharmacology Studies
30. Module 5 – Section 5.3.3.4: A Phase 1, Open-Label Drug Interaction Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Intravenous Anidulafungin when Administered Concomitantly with Cyclosporin A. Final Clinical Study Report. Study VER002-8. Versicor Inc. 20 December 2002.
31. Module 5 – Section 5.3.3.4: Phase 1, Double-Blind, Multiple Dose, Randomised, Crossover, Pharmacokinetic Interaction Study Between VFEND<sup>®</sup> (Voriconazole) and



- Anidulafungin. Phase 1 Clinical Study Report. Protocol No. VER002-13. Vicuron Pharmaceuticals, Inc. September 2004.
32. Module 5 – Section 5.3.3.4: Phase 1, Open-Label, Single Sequence, Pharmacokinetic Interaction Study Between Oral Tacrolimus (Prograf<sup>®</sup>, Fujisawa Healthcare Inc.) and Intravenous Anidulafungin in Healthy Male Subjects. Clinical Study Report. VER002-15. Vicuron Pharmaceuticals, Inc. 01 April 2005
  33. Module 5 – Section 5.3.5.2: An Open Label Non-Comparative Study of the Safety and Efficacy of Intravenous Anidulafungin Plus AmBisome<sup>®</sup> [(Amphotericin B) Liposome for Injection] as a Treatment for Invasive Aspergillosis (Interim Safety Report). Final Interim Safety Report. Protocol: VER002-7. Versicor, Inc. 14 March 2003
  34. Module 5 – Section 5.3.3.5.1: Knebel, W., Ludden, T., Pentikis, H. Population Modeling of Intravenous Anidulafungin. Report # RAVES00100. Versicor, Inc. 18 March 2003
  35. Module 2 – Section 2.7.4.5.4, Summary of Clinical Safety
  36. Module 2 – Section 2.4.4.5, Nonclinical Overview
  37. Module 4 – Section 4.2.3.5.1: A Combined Segment I and Segment II Study of Intravenously Administered LY303366 on CD Rats. Study R12896 and R12996 – Toxicology Report 18. Versicor, Inc. 15 July 1999
  38. Module 4 – Section 4.2.3.5.2: A Segment II Developmental Toxicity Study of LY303366 Administered Intravenously to Pregnant New Zealand White Rabbits. Study B02396 – Toxicology Report 19, Versicor, Inc. Feb 1997
  39. Module 4 – Section 4.2.3.5.3 : Intravenous Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of Anidulafungin in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation. Study 622-001. Versicor, Inc. 31 October 2002
  40. Module 2 – Section 2.7.4.5.8, Summary of Clinical Safety
  41. Module 2 – Section 2.7.4.2, Summary of Clinical Safety
  42. Module 2 – Section 2.7.4.5.5, Summary of Clinical Safety
  43. Module 5 – Section 5.3.3.1: A Phase 1 Open-Label Study to Determine the Safety, Maximum Tolerated Dose and Pharmacokinetics of Intravenous VER002-5 in Healthy Subjects. Final Clinical Study Report. Versicor, Inc. 30 October 2002
  44. Module 5- Section 5.3.5.3.1.3.2, Summary of Microbiology
  45. Module 5 – Section 5.3.5.3.1, Summary of Microbiology
  46. Section 5.3.5.3.1.5.2, Summary of Microbiology
  47. Module 5 – Section 5.3.5.3.1.5.5, Summary of Microbiology



48. Module 5 – Section 5.3.5.3.1.3, Summary of Microbiology
49. Module 5 – Section 5.3.5.3.1.10, Summary of Microbiology
50. Module 5 – Section 5.3.5.3.1.8.1, Summary of Microbiology
51. Module 5 – Section 5.3.5.3.1.8.2, Summary of Microbiology
52. Module 2 – Section 2.7.2.1.2, Summary of Clinical Pharmacology Studies
53. Module 4 – Section 4.2.2.3 (Plasma Protein Binding of PF-03910960 in Human, Monkey, Rat and Dog Plasma. Study DM2006-03910960-003. Pfizer Inc. 21 Jul 2006)
54. Module 2 – Section 2.7.2.3.1.4, Summary of Clinical Pharmacology Studies
55. Module 5 – Section 5.3.3.1 (A Mass Balance Study of <sup>14</sup>C-Labeled Anidulafungin in Healthy Human Subjects After a Single Dose. Phase 1 Clinical Study Report. Study VER002-10. Versicor, Inc. February 2003)
56. Module 2 – Section 2.7.2, Summary of Clinical Pharmacology Studies
57. Module 2 – Section 2.7.2.2.5, Summary of Clinical Pharmacology Studies
58. Module 5 – Section 5.3.3.3: A Phase 1 / 2 Study of the Safety, Tolerance and Pharmacokinetics of Anidulafungin in Immunocompromised Children with Neutropenia. Clinical Study Report. VER002-12-US. Vicuron Pharmaceuticals Inc. 24 February 2005
59. Module 4 – Section 4.2.3.2 (13-Week Intravenous Infusion Toxicity Study with LY303366 in Rats with a 4-Week Recovery. Study CHW 6180-131-Toxicology Report 24. Versicor Inc. 1 July 1997
60. Module 4 – Section 4.2.3.2 (13-Week Intravenous Infusion Toxicity Study with LY303366 in Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Recovery. Study CHW 6180-130-Toxicology Report 23. Versicor Inc. 23 June 1997
61. Module 2 – Section 2.4.4.3, Nonclinical Overview
62. Module 4 – Section 4.2.3.4.1
63. Module 3 – Section 3.2.P.2.6 Compatibility
64. ~~Module 3 – Section 3.2.P.2.6.1, Pharmaceutical Development~~ La referencia ya no es aplicable y se eliminó en CDS versión 7.0
65. ~~Module 3 – Section 3.2.P.2.6.2, Pharmaceutical Development~~ La referencia ya no es aplicable y se eliminó en CDS versión 7.0
66. ~~Module 3 – Section 3.2.P.2.2, Pharmaceutical Development~~ La referencia ya no es aplicable y se eliminó en CDS versión 7.0



67. Module 3 – Section 3.2.P.7, Container Closure System
68. Clinical Overview – Extension to Invasive Candidiasis/Candidasis Indication – October 2017
69. Adverse Drug Reaction Frequency Justification Document - October 2017
70. Clinical Overview – To Support the Paediatric Updates to the Core Data Sheet - November 2019
71. 2.4 Nonclinical Overview for Paediatrics Anidulafungin - January 2019
73. Final Investigation Summary Ecalta/Eraxis Infusion Study Failure 20 Dec 2019
74. Health Hazard Assessment for Eraxis (Anidulafungin) 20 Dec 2019
75. Clinical Overview - To Support Labelling Updates To Add Wording On Hereditary Fructose Intolerance – February 2020
76. Clinical Overview - To Support Hepatobiliary Updates To Prescribing Information – April 2020
77. Investigational Product Manual – To support Updates in Section 6.3, 6.4 and 6.6.