



Documento Local de Producto¹

Titulo del Documento del producto: Anidulafungina
Fecha de CDS que reemplaza: Febrero 3, 2011
Fecha Efectiva: Enero 20, 2012
Versión CDS: 5.0

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ECALTA[®]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Viales conteniendo 100 mg de anidulafungina polvo para solución inyectable intravenosa (ver la 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

Anidulafungina polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable intravenosa
Polvo: Sólido liofilizado blanco o blancuzco.¹

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la candidemia y otras formas de infecciones severas por *Candida*, incluyendo abscesos intraabdominales y peritonitis (Ver la sección **5.1**)^{2,3,4,5,6}

4.2 Posología y método de administración

Los especímenes para cultivos fúngicos y otros estudios de laboratorio relevantes (incluyendo histopatología) deben obtenerse antes de la terapia, para aislar e identificar el/los organismo(s) causante(s). La terapia se puede instaurar antes de conocer los resultados de los cultivos y otros estudios de laboratorio. Sin embargo,

¹ LLD_Anid_Col_20Ene2014_CDS v. 5.0_Cambio 1_NSLU_21Aug2014

una vez que se conozcan dichos resultados, la terapia antimicótica debe ser ajustada de acuerdo a ellos.

Candidiasis invasiva, incluyendo candidemia, en pacientes adultos

El Día 1 se debe administrar una dosis de carga de 200 mg, seguida por 100 mg diariamente a partir de entonces^{5,9}. 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.

La anidulafungina debe reconstituirse con agua para inyección a una concentración de 3,33 mg/ml y diluida subsecuentemente a una concentración de 0,77 mg/ml antes de su uso. (Ver sección 6.5)

Se recomienda que anidulafungina se administre a una velocidad máxima de infusión que no exceda los 1,1 mg/min (Ver Secciones 4.4, 4.8 y 6.5)^{10,11}.

Insuficiencia renal y hepática

No se requieren ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa.^{12,13,14} No se requieren ajustes de dosis para pacientes con algún grado de insuficiencia renal, incluyendo los que están en diálisis.^{13,15,16} La anidulafungina puede administrarse independientemente de la duración de la hemodiálisis (ver Sección 5.2).^{16,17}

Otras poblaciones especiales

No se requieren ajustes de dosis para pacientes adultos, con base en el género^{13,18} peso,^{11,19} etnia,^{13,20} VIH positivo^{8,21} o estatus geriátrico.^{13,22}

Niños y adolescentes

La experiencia en niños es limitada (ver Sección 5.2).²² No se recomienda el uso en pacientes menores de 18 años, hasta que esté disponible más información, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la anidulafungina o a cualquiera de los componentes de Ecalta[®] u otras equinocandinas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de utilización

Advertencias

- *Reacciones anafilácticas*: se han reportado reacciones anafilácticas, incluyendo choque, con el uso de anidulafungina. De presentarse tales reacciones, el tratamiento con anidulafungina debe ser discontinuado y se deberá ofrecer el tratamiento apropiado.

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

- *Embarazo y lactancia*: los estudios en animales no demostraron toxicidad reproductiva selectiva (Ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis sobre la fertilidad). No existen datos adecuados o bien controlados respecto al uso de la anidulafungina en mujeres embarazadas. Por lo tanto, la anidulafungina debe emplearse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo para el feto. Los estudios en animales han demostrado excreción de anidulafungina en la leche materna. Se desconoce si la anidulafungina se excreta en la leche materna humana. La decisión de continuar/interrumpir el amamantamiento o de continuar/interrumpir la terapia con anidulafungina debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la leche materna para el niño y el beneficio de la anidulafungina para la madre.

Precauciones

- *Reacciones relacionadas con la infusión*: se han reportado eventos adversos relacionados con la infusión de anidulafungina, como exantema, urticaria, rubefacción, prurito, disnea, broncoespasmo e hipotensión. Los eventos adversos relacionados con la infusión son infrecuentes, cuando la velocidad de infusión de la anidulafungina no excede 1,1 mg/minuto.

- *Efectos sobre la capacidad para manejar y usar maquinarias*: no se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de manejar o usar máquinas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la anidulafungina no es un sustrato, inductor o inhibidor clínicamente relevante de las isoenzimas del citocromo P450.²⁴ Los estudios de interacción solo han sido realizados en adultos. La anidulafungina tiene una depuración renal insignificante (< 1%). Se esperan interacciones mínimas con las medicaciones concomitantes (ver Sección 5.2).²⁵

Los estudios *in vitro* demostraron que la anidulafungina no es metabolizada por el citocromo P450 humano, ni por los hepatocitos humanos aislamientos y que la anidulafungina no inhibe significativamente las actividades de las isoformas del CYP humano (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A), en concentraciones clínicamente relevantes.²⁶

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

Ciclosporina (sustrato de la CYP3A4): En un estudio de 12 sujetos adultos saludables, quienes recibieron 100 mg/día de anidulafungina después de una dosis única de carga de 200 mg, y en combinación con 1,25 mg/kg de ciclosporina oral dos veces al día, no se vio significativamente alterada la concentración plasmática pico en el estado estacionario (C_{max}) de anidulafungina por la ciclosporina; sin embargo, el área bajo la curva concentración-tiempo (ABC) en el estado estacionario, aumentó en un 22%. Un estudio *in vitro* demostró que la anidulafungina no tiene ningún efecto sobre el metabolismo de la ciclosporina. Los eventos adversos observados en este estudio, fueron compatibles con los observados en otros estudios donde solamente se administró anidulafungina. No se requieren ajustes de las dosis de ninguna de estas drogas, cuando son coadministradas.²⁷

Voriconazol (inhibidor y sustrato de la CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4): En un estudio de 17 sujetos saludables, quienes recibieron 100 mg/día de anidulafungina sola después de una dosis de carga de 200 mg, 200 mg dos veces al día de voriconazol oral solo después de una dosis de 400 mg dos veces al día el primer día como dosis de carga, y ambas drogas en combinación, la C_{max} y el ABC en estado estacionario de la anidulafungina y el voriconazol no se vieron alterados significativamente por la coadministración. No se requieren ajustes de las dosis de ninguna de estas drogas, cuando son coadministradas.²⁸

Tacrolimus (sustrato de la CYP3A4): En un estudio de 35 sujetos saludables, quienes recibieron una sola dosis oral de 5 mg de tacrolimus solo, 100 mg/día de anidulafungina sola después de una dosis de carga de 200 mg y ambas drogas en combinación, la C_{max} y el ABC en estado estacionario de la anidulafungina y el tacrolimus no se vieron alterados significativamente por la coadministración. No se requieren ajustes de las dosis de ninguna de estas drogas, cuando son coadministradas.²⁹

Anfotericina B liposomal: La farmacocinética de la anidulafungina fue evaluada en 27 pacientes (100 mg/día de anidulafungina), a quienes se les coadministró anfotericina B liposomal (dosis de hasta 5 mg/kg/día). El análisis farmacocinético poblacional, mostró que la farmacocinética de la anidulafungina no fue alterada significativamente por la coadministración con anfotericina B, cuando se hizo la comparación con los datos de los pacientes que no recibieron anfotericina B. No se requiere ajustar la dosis de anidulafungina.³⁰

Rifampicina (inductor potente del CYP450): La farmacocinética de la anidulafungina fue evaluada en 27 pacientes (50 o 75 mg/día de anidulafungina), a quienes se les coadministró rifampicina (dosis de hasta 600 mg/día). El análisis farmacocinético poblacional, mostró que la farmacocinética de la anidulafungina no fue alterada significativamente por la coadministración con rifampicina, cuando se hizo la comparación con los datos de los pacientes que no recibieron rifampicina. No se requiere ajustar la dosis de anidulafungina.³¹

4.6 Embarazo y lactancia

4.8 Efectos indeseables^{7,23,38}

Novecientos veintinueve (929) pacientes han recibido anidulafungina intravenosa en estudios clínicos (672 en estudios de Fase 2/3 y 257 en estudios de Fase I). De los 669 pacientes de Fase 2/3 con datos de seguridad disponibles, quinientos cinco (505) recibieron anidulafungina durante ≥ 14 días.

Tres estudios (uno comparativo vs. fluconazol, 2 no-comparativos) valoraron la eficacia de la anidulafungina (100 mg) en pacientes con candidemia y otras infecciones por *Candida* en tejidos profundos. En esos tres estudios (base de datos de candidiasis invasiva/candidemia (ICC)), un total de 204 pacientes recibieron anidulafungina, 119 de ellos por ≥ 14 días. Los eventos adversos fueron típicamente leves a moderados y raramente llevaron a discontinuación. La siguiente tabla incluye los eventos adversos relacionados con la droga (MedDRA términos) para esta base de datos de ICC (N=204), con las frecuencias correspondientes a Común ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$); o Infrecuente ($\geq 1/1000$, $<1/100$), y de reportes postcomercialización con una frecuencia desconocida (No puede ser estimada con los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencia, los efectos indeseables están presentados en orden decreciente de seriedad.

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

Infecciones e Infestaciones

Infrecuente Fungemia, Candidiasis, Colitis por Clostridium, Candidiasis oral
:

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Común: Trombocitopenia, Coagulopatía

Infrecuente Trombocitemia
:

Trastornos del Sistema Inmunitario

Desconocida: Choque Anafiláctico, Reacción Anafiláctica

Trastornos del Metabolismo y nutrición

Común: Hiperpotasemia, Hipopotasemia, Hipomagnesemia

Infrecuente Hiperglucemia, Hipercalcemia, Hipernatremia
:

Trastornos del Sistema Nervioso

Común Convulsión, Cefalea

:

Trastornos oculares

Infrecuente Dolor ocular, Trastorno visual, Visión borrosa

:

Trastornos cardíacos

Infrecuente Fibrilación atrial, Arritmia sinusal, Extrasístoles ventriculares,
Bloqueo de rama derecha

:

Trastornos Vasculares

Común: Rubefacción

Infrecuente Trombosis, Hipertensión, oleadas de calor

:

Trastornos Gastrointestinales

Común: Diarrea

Infrecuente Dolor abdominal superior, Vómito, Incontinencia fecal, Nausea,
Estreñimiento

:

Trastornos Hepatobiliares

Común: Gamma-glutamilttransferasa aumentada, Fosfatasa alcalina
sanguínea aumentada, Aspartato-aminotransferasa aumentada,
Alanina-aminotransferasa aumentada

Infrecuente Prueba de función hepática anormal, Colestasis, Enzimas
hepáticas aumentadas, Transaminasas aumentadas

:

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Común: Exantema, Prurito

Infrecuente Urticaria, Prurito generalizado

:

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Infrecuente Dolor de espalda

:

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Infrecuente Dolor en el sitio de infusión

:

Investigaciones

Común:	Bilirrubina sanguínea aumentada, Recuento de plaquetas disminuido, Creatinina sanguínea aumentada, QT del electrocardiograma prolongado
Infrecuente :	Amilasa sanguínea aumentada, Magnesio sanguíneo disminuido, Potasio sanguíneo disminuido, Electrocardiograma anormal, Lipasa aumentada, Recuento de plaquetas aumentado, Urea sanguínea aumentada

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

No conocidos: Broncoespasmo

En la evaluación de seguridad de la población de pacientes de Fase 2/3 (N = 669), se observaron los siguientes eventos adversos, todos Infrecuentes ($\geq 1/1000$, $<1/100$): neutropenia, leucopenia, anemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, ansiedad, delirio, estado confusional, alucinación auditiva, mareo, parestesia, mielinólisis pontina central, disgeusia, Síndrome de Guillain-Barré, temblor, percepción visual profunda alterada, sordera unilateral, flebitis, tromboflebitis superficial, hipotensión, linfangitis, dispepsia, boca seca, úlcera esofágica, necrosis hepática, edema angioneurótico, hiperhidrosis, mialgia, monoartritis, insuficiencia renal, hematuria, pirexia, calambres, edema periférico, reacción en el sitio de inyección, creatina-fosfoquinasa sanguínea aumentada, lactato-dehidrogenasa aumentada, recuento de linfocitos disminuido.

4.9 Sobredosis³⁹

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

Durante los estudios clínicos, se administraron inadvertidamente 400 mg de anidulafungina como una dosis de carga única. No se reportaron eventos adversos clínicos.⁴ En un estudio de 10 sujetos saludables, se administró una dosis de carga de 260 mg seguida por 130 mg diarios, la anidulafungina fue bien tolerada sin toxicidad limitativa de la dosis; 3 de los 10 sujetos experimentaron aumentos transitorios, asintomáticos de las transaminasas ($\leq 3 \times \text{SLN}$ (sobre el límite normal)).⁴⁰

La anidulafungina no es dializable.^{13,15,16}

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Propiedades Generales

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

Modo de Acción⁴¹

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

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

Actividad in vitro^{42,7}

La anidulafungina es activa *in vitro* contra *Candida* spp., incluyendo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. lusitaniae* y *C. guilliermondii*⁴³ y especies de *Aspergillus* incluyendo *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* y *A. terreus*.⁴⁴ Su actividad no es afectada por resistencia a otras clases de agentes antimicóticos.⁴⁵

La CIMs se determinaron de acuerdo con los métodos estándar de referencia M27 y M38⁴⁰ aprobados por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (*Clinical and Laboratory Standard Institute*, CLSI). Aún no se ha dilucidado la relación entre la respuesta clínica y la actividad *in vitro*.

Ha habido reportes aislados de *Candida* con susceptibilidad reducida a las equinocandinas incluyendo anidulafungina, pero la importancia clínica de esta observación es desconocida.

*Actividad in vivo*⁴⁶

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

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

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

En combinación con otros agentes antimicóticos

Los estudios *in vitro* de anidulafungina en combinación con fluconazol, itraconazol y anfotericina B, no sugieren antagonismo de la actividad antimicótica contra las especies de *Candida*. Se desconoce la significación clínica de estos resultados.⁴⁷ Estudios *in vitro* han evaluado la actividad de la anidulafungina en combinación con itraconazol, voriconazol and anfotericina B, contra *Aspergillus* spp. La combinación de la anidulafungina y anfotericina B mostró indiferencia por 16 de 26 aislamientos, mientras que la anidulafungina en combinación con cualquiera, itraconazol o voriconazol, mostró sinergismo contra 18 de 26 aislamientos. Se desconoce la significación clínica de estos resultados.⁴⁸

Información Proveniente de Estudios Clínicos

Candidemia y Otras Formas de Candidiasis Invasiva³

La seguridad y eficacia de la anidulafungina se evaluó en un estudio fundamental de Fase 3, aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico, multinacional, de pacientes con candidemia y/u otras formas de candidiasis invasiva, asociada con signos clínicos de infección. Los pacientes se asignaron al azar para recibir anidulafungina i.v. una vez al día (dosis de carga de 200 mg seguida por dosis de mantenimiento de 100 mg) o fluconazol i.v. (dosis de carga de 800 mg seguida por dosis de mantenimiento de 400 mg). Los pacientes se estratificaron en función del puntaje APACHE II (≤ 20 y >20) y por la presencia o ausencia de neutropenia. Se excluyeron del estudio los pacientes con endocarditis, osteomielitis o meningitis por *Candida*, o los que presentaban infección debida a *C. krusei*. El tratamiento se administró por lo menos durante 14 y por no más de 42 días. Se permitió que los pacientes en ambos brazos de tratamiento fuesen cambiados a fluconazol oral después de al menos 10 días de tratamiento intravenoso, siempre que pudiesen tolerar una medicación oral, permanecieran sin fiebre por lo menos durante 24 horas y los cultivos de sangre más recientes fuesen negativos para especies de *Candida*.

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

Doscientos cincuenta y seis pacientes (con edades de 16 a 91 años) fueron aleatorizados a tratamiento y recibieron por lo menos una dosis de la medicación del estudio. Doscientos cuarenta y cinco pacientes (127 anidulafungina, 118 fluconazol) llenaron los criterios de inclusión en la población ITTM. De ellos, 219 pacientes (116 anidulafungina (91,3%), 103 fluconazol (87,3%)) tuvieron solamente candidemia; 5,5% de los pacientes en el brazo anidulafungina y 9,3% de los pacientes en el brazo fluconazol tuvieron infecciones en otros sitios normalmente estériles; finalmente, 3,1%

de los pacientes en el brazo anidulafungina y 3,4% de los pacientes en el brazo fluconazol, tuvieron ambas (candidemia e infecciones en otros sitios normalmente estériles). Las especies más frecuentemente aisladas en la línea base de observación inicial de eventos, fueron *C. albicans* (63,8% anidulafungina, 59,3% fluconazol), seguida por *C. glabrata* (15,7%, 25,4%), *C. parapsilosis* (10,2%, 13,6%) y *C. tropicalis* (11,8%, 9,3%). La mayoría (97%) de los pacientes fueron no-neutropénicos (RAN (*Recuento Absoluto de Neutrófilos) > 500) y 81% tuvo puntajes APACHE II menores o iguales a 20.

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

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Características Farmacocinéticas Generales⁴⁹

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

Distribución¹⁹

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

Biotransformación²⁶

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

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

Eliminación⁵¹

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

En un estudio clínico de dosis única, se administró anidulafungina marcada radioactivamente (¹⁴C) (~88 mg) a sujetos saludables⁵². Aproximadamente un 30% de la dosis radioactiva administrada se eliminó en las heces durante 9 días, del cual menos del 10% era droga intacta. Menos del 1% de la dosis radioactiva administrada fue excretada en la orina. Las concentraciones de anidulafungina cayeron por debajo del límite de cuantificación a los 6 días post-dosificación. En la sangre, orina y heces, se recuperaron cantidades insignificantes de radioactividad derivada de la droga, a las 8 semanas post-dosificación.

Linealidad⁵³

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

Poblaciones Especiales

Pacientes con infecciones fúngicas⁵⁴

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

Peso^{11,19}

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

Género^{13,18}

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

Edad Avanzada^{13,22}

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

Etnia^{13,20}

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

Positividad de VIH⁸²¹

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

Insuficiencia Hepática^{12,13,14}

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

Insuficiencia Renal^{13,15,16}

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

Pediatría^{22,55}

La farmacocinética de la anidulafungina después de dosis diarias, fue investigada en 24 pacientes inmunocomprometidos pediátricos (2 a 11 de edad) y adolescentes (12 a 17 de edad) con neutropenia. El estado estacionario se alcanzó el primer día después de una dosis de carga (el doble de la dosis de mantenimiento) y la C_{max} y el ABC_{ss} aumentaron en forma proporcional con la dosis. Las exposiciones sistémicas después de dosis de mantenimiento diarias de 0,75 y 1,5 mg/kg/día, en pacientes con edades de 2 a 17 años fueron comparables a los observados en adultos después de 50 y 100 mg/día, respectivamente.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Los datos no-clínicos no revelaron riesgos especiales para los humanos, de acuerdo con estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad aguda, toxicidad de dosis repetidas y toxicidad de reproducción. En estudios de 3 meses, se observó evidencia de toxicidad hepática, incluyendo enzimas elevadas y alteraciones morfológicas, tanto en ratas⁵⁶ como en monos,⁵⁷ en dosis 4 a 6 veces más altas que la exposición terapéutica clínica prevista. Los estudios *in vitro* e *in vivo* de genotoxicidad con anidulafungina, no dieron evidencia de potencial genotóxico.⁵⁸ No se han realizado estudios de larga duración en animales, para evaluar el potencial carcinogénico de la anidulafungina.⁵⁹

La administración de la anidulafungina a ratas, no indicó ningún efecto sobre la reproducción, incluyendo fertilidad masculina y femenina.^{32,34}

La anidulafungina atravesó la barrera placentaria en ratas y fue detectada en el plasma fetal.³⁶ Se desconoce el riesgo potencial para el feto humano.

La anidulafungina fue encontrada en la leche de ratas amamantando.³⁶ No se sabe si la anidulafungina se excreta en la leche humana.

La anidulafungina no produjo ninguna toxicidad relacionada con el desarrollo en ratas, en la dosis más alta de 20 mg/kg/día, una dosis que es equivalente a 2 veces la dosis terapéutica de mantenimiento de 100 mg, con base en el área relativa de la superficie corporal.³⁴ Los efectos sobre el desarrollo observados en conejos, (pesos fetales ligeramente disminuidos) ocurrieron en el grupo de la dosis más alta, dosis esta que también produjo toxicidad materna.³⁵

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Incompatibilidades¹

Este medicamento no puede ser mezclado o administrado conjuntamente con otros medicamentos o electrolitos, excepto los que se mencionan en la Sección 6.5.

6.2 Período de Validez

Polvo liofilizado: 3 años¹

Producto Reconstituido:

Si no es usada inmediatamente, Ecalta inyectable reconstituido debe conservarse entre 2°C -8°C hasta por una (1) hora. No congelar. La estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida, ha sido demostrada por 1 hora a 5°C.

Solución de Infusión:^{60,62}

La solución para infusión deberá ser almacenada a una temperatura entre 2°C- a 8°C y deberá ser administrada dentro de las 24 horas siguientes. No congelar. La estabilidad química y física de la solución de infusión, fue demostrada para 24 horas a 5°C

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente.⁶³

6.3 Precauciones especiales de almacenaje

Producto sin reconstituir: Almacenar entre temperaturas de 2°C -8°C. No congelar

Para las condiciones de almacenaje de medicamento reconstituido y diluido, ver la sección 6.2.

6.4 Naturaleza y contenidos de los envases/empaques

100 mg de liofilizado en un vial de vidrio Tipo 1 de 30 mL, con tapón elastomérico fluorotec y flip off de aluminio/ polipropileno con tapa flip-off, en caja.⁶⁴

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

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

Reconstitución

Reconstituya asépticamente cada vial en 30 mL de agua estéril para inyección, para obtener una concentración de 3,33 mg/mL. El tiempo de reconstitución puede ser hasta 5 minutos.

La solución reconstituida debe estar transparente y libre de partículas visibles. La solución reconstituida debe ser diluida dentro de una hora.⁶¹

Dilución e Infusión

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

Requerimientos de Dilución para la Administración de la Anidulafungina

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

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

^B Concentración de la solución para infusión es 0,77 mg/mL.

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

Si la solución para infusión no es usada inmediatamente debe ser almacenada a una temperatura entre 2°C a 8°C. No congele. La solución para infusión deberá ser administrada dentro de las siguientes 24 horas.

La velocidad de infusión no debe sobrepasar 1,1 mg/minuto.^{10,11} (ver Secciones 4.4 y 4.8) La velocidad de infusión es equivalente a 1,4 mL/min para la dosis de 50 mg, 100 mg y 200 mg.

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

REFERENCIAS *(Las referencias son para propósitos de documentación y NO es necesario incluirlas en los insertos locales)*

- 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 Clinical Overview – Study population, Microbiology, Infusion associated reactions, Ethanol presentation revisions. Pfizer. 01 February 2011.
- ⁸ 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
- ⁹ Module 2 – Section 2.7.2.3.4.1 Summary of Clinical Pharmacology Studies
- ¹⁰ Module 2 – Section 2.7.2.4.1, Summary of Clinical Pharmacology Studies
- ¹¹ 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)
- ¹² Module 2 – Section 2.7.2.3.2.5, Summary of Clinical Pharmacology Studies
- ¹³ Module 2 – Section 2.7.4.5.1, Summary of Clinical Safety
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ Module 2 – Section 2.7.2.3.2.6, Summary of Clinical Pharmacology Studies
- ¹⁶ 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
- ¹⁷ Module 2 – Section 2.7.2.2.3, Summary of Clinical Pharmacology Studies
- ¹⁸ Module 2- Section 2.7.2.3.2.1, Summary of Clinical Pharmacology Studies
- ¹⁹ Module 2 – Section 2.7.2.3.1.2, Summary of Clinical Pharmacology Studies
- ²⁰ Module 2 – Section 2.7.2.3.2.3, Summary of Clinical Pharmacology Studies
- ²¹ Module 2 – Section 2.7.2.3.2.4, Summary of Clinical Pharmacology Studies

- ²² Module 2 – Section 2.7.2.3.2.2, Summary of Clinical Pharmacology Studies
- ²³ Module 2 – 2.5 Clinical Overview : Anaphylactic reactions
- ²⁴ Module 2 – Section 2.4.3.4, Nonclinical Overview
- ²⁵ Module 2 – Section 2.7.4.5.3, Summary of Clinical Safety
- ²⁶ Module 2 – Section 2.7.2.3.1.3, Summary of Clinical Pharmacology Studies
- ²⁷ 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.
- ²⁸ Module 5 – Section 5.3.3.4: Phase 1, Double-Blind, Multiple Dose, Randomised, Crossover, Pharmacokinetic Interaction Study Between VFEND[®] (Voriconazole) and Anidulafungin. Phase 1 Clinical Study Report. Protocol No. VER002-13. Vicuron Pharmaceuticals, Inc. September 2004.
- ²⁹ Module 5 – Section 5.3.3.4: Phase 1, Open-Label, Single Sequence, Pharmacokinetic Interaction Study Between Oral Tacrolimus (Prograf[®], Fujisawa Healthcare Inc.) and Intravenous Anidulafungin in Healthy Male Subjects. Clinical Study Report. VER002-15. Vicuron Pharmaceuticals, Inc. 01 April 2005
- ³⁰ Module 5 – Section 5.3.5.2: An Open Label Non-Comparative Study of the Safety and Efficacy of Intravenous Anidulafungin Plus AmBisome[®] [(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
- ³¹ 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
- ³² Module 2 – Section 2.7.4.5.4, Summary of Clinical Safety
- ³³ Module 2 – Section 2.4.4.5, Nonclinical Overview
- ³⁴ 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
- ³⁵ 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

- ³⁶ 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
- ³⁷ Module 2 – Section 2.7.4.5.8, Summary of Clinical Safety
- ³⁸ Module 2 – Section 2.7.4.2, Summary of Clinical Safety
- ³⁹ Module 2 – Section 2.7.4.5.5, Summary of Clinical Safety
- ⁴⁰ 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
- ⁴¹ Module 5- Section 5.3.5.3.1.3.2, Summary of Microbiology
- ⁴² Module 5 – Section 5.3.5.3.1, Summary of Microbiology
- ⁴³ Module 5 – Section 5.3.5.3.1.5.2, Summary of Microbiology
- ⁴⁴ Module 5 – Section 5.3.5.3.1.5.5, Summary of Microbiology
- ⁴⁵ Module 5 – Section 5.3.5.3.1.3, Summary of Microbiology
- ⁴⁶ Module 5 – Section 5.3.5.3.1.10, Summary of Microbiology
- ⁴⁷ Module 5 – Section 5.3.5.3.1.8.1, Summary of Microbiology
- ⁴⁸ Module 5 – Section 5.3.5.3.1.8.2, Summary of Microbiology
- ⁴⁹ Module 2 – Section 2.7.2.1.2, Summary of Clinical Pharmacology Studies
- ⁵⁰ 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)
- ⁵¹ Module 2 – Section 2.7.2.3.1.4, Summary of Clinical Pharmacology Studies
- ⁵² Module 5 – Section 5.3.3.1 (A Mass Balance Study of ¹⁴C-Labeled Anidulafungin in Healthy Human Subjects After a Single Dose. Phase 1 Clinical Study Report. Study VER002-10. Versicor, Inc. February 2003)
- ⁵³ Module 2 – Section 2.7.2, Summary of Clinical Pharmacology Studies
- ⁵⁴ Module 2 – Section 2.7.2.2.5, Summary of Clinical Pharmacology Studies

- ⁵⁵ 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
- ⁵⁶ 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
- ⁵⁷ 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
- ⁵⁸ Module 2 – Section 2.4.4.3, Nonclinical Overview
- ⁵⁹ Module 4 – Section 4.2.3.4.1
- ⁶⁰ Module 3 – Section 3.2.P.2.6 Compatibility
- ⁶¹ Module 3 – Section 3.2.P.2.6.1, Pharmaceutical Development
- ⁶² Module 3 – Section 3.2.P.2.6.2, Pharmaceutical Development
- ⁶³ Module 3 – Section 3.2.P.2.2, Pharmaceutical Development
- ⁶⁴ Module 3 – Section 3.2.P.7, Container Closure System