



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-32640057-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2018-32640057-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER SRL solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ECALTA / ANIDULAFUNGINA, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE (polvo liofilizado estéril para perfusión intravenosa (IV)) / ANIDULAFUNGINA 100 mg / frasco ampolla; aprobada por Certificado N° 53741.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PFIZER SRL propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ECALTA / ANIDULAFUNGINA, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE (polvo liofilizado estéril para perfusión intravenosa (IV)) / ANIDULAFUNGINA 100 mg / frasco ampolla; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-103628881-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53741, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-32640057-APN-DGA#ANMAT

**ECALTA  
ANIDULAFUNGINA  
INYECTABLE  
POLVO LIOFILIZADO ESTÉRIL PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA (IV)**

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

### COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla con polvo liofilizado contiene:

Anidulafungina	100 mg
Fructosa	100 mg
Manitol	500 mg
Polisorbato 80	250 mg
Acido tartárico	11,2 mg

Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico para ajustar el pH.

### ACCION TERAPÉUTICA

Agente antimicótico de uso sistémico, código ATC: J02 AX 06.

### INDICACIONES TERAPÉUTICAS

ECALTA (anidulafungina) está indicado para el tratamiento en adultos de las infecciones fúngicas detalladas abajo. 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 éstos.

**Candidemia y otras formas de infecciones por *Candida* (absceso intraabdominal y peritonitis):** ECALTA (anidulafungina) está indicado para el tratamiento de candidemia y de las siguientes infecciones por *Candida*: absceso intra-abdominal y peritonitis (ver ESTUDIOS CLÍNICOS y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

**Candidiasis esofágica:** ECALTA (anidulafungina) está indicado para el tratamiento de la candidiasis esofágica.

**Limitaciones de uso:** No se han realizado estudios con ECALTA (anidulafungina) en el tratamiento de endocarditis, osteomielitis y meningitis causadas por *Candida* y no se han realizado estudios en cantidades suficientes de pacientes neutropénicos que permitan determinar la eficacia en este grupo.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Descripción


ECALTA (anidulafungina) es un lipopéptido semisintético sintetizado a partir de un producto de la fermentación del *Aspergillus nidulans*. La anidulafungina es una equinocandina, una clase de antifúngico que inhibe la síntesis del 1,3-β-D-glucano, un componente esencial de la pared celular de los hongos.

ECALTA (anidulafungina) es 1-[(4R,5R)-4,5-dihidroxi-N<sup>2</sup>-[[4''-(pentiloxi)[1,1':4',1''-terfenil]-4-il]carbonil]L-ornitina]equinocandina B. La anidulafungina es un polvo blanco a blancuzco prácticamente insoluble en agua y levemente soluble en etanol.

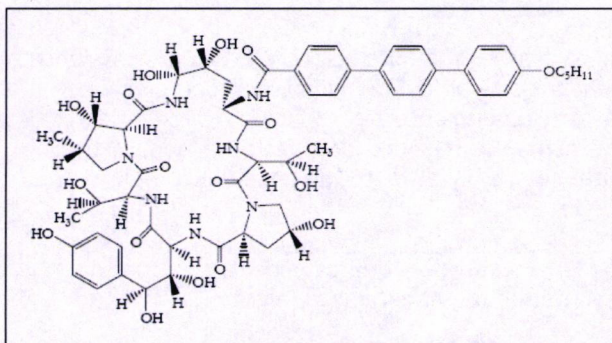
La fórmula empírica de la anidulafungina es C<sub>58</sub>H<sub>73</sub>N<sub>7</sub>O<sub>17</sub> y el peso molecular es 1140,3.

Su fórmula estructural es la siguiente:

LLD\_Arg\_USPI\_20Jul2012, 28Ago2017, 11Ene2018 & 31Oct2018\_v2

  
PETZER S.R.L.  
Verónica Patricia Simoni  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal

IF 2019-94783260-APN-DGA#ANMAT



Antes de la administración de ECALTA (anidulafungina) Inyectable, es necesario reconstituir el producto con agua para inyectable y posteriormente diluirlo en dextrosa al 5% para inyectable o cloruro de sodio al 0,9% para inyectable (solución salina normal).

NO DILUIR con otras soluciones ni perfundir el producto junto con otros medicamentos o electrolitos (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

#### Mecanismo de acción

La anidulafungina es una equinocandina semisintética con actividad antifúngica. La anidulafungina inhibe la glucano sintetasa, una enzima que se encuentra presente en las células fúngicas, pero no en las células de los mamíferos. Esto produce la inhibición de la formación de 1,3-β-D-glucano, un componente esencial de la pared celular de los hongos.

#### Resistencia

La resistencia a la equinocandina se debe a mutaciones puntuales dentro de los genes (FKS1 y FKS2) que codifican para las subunidades en el complejo de la enzima glucano sintasa. Han habido informes de aislados de *Candida* con susceptibilidad reducida a anidulafungina, lo que sugiere un potencial para el desarrollo de resistencia a los medicamentos. El significado clínico de esta observación no se entiende completamente.

#### Actividad antimicrobiana

La anidulafungina ha demostrado ser activa contra la mayoría de los siguientes microorganismos aislados tanto *in vitro* como en infecciones clínicas:

*Candida albicans*

*Candida glabrata*

*Candida Parapsilosis*

*Candida tropicalis*

Los siguientes datos *in vitro* están disponibles, pero se desconoce su importancia clínica. Al menos el 90% de los siguientes hongos exhiben una concentración inhibitoria mínima (CIM) *in vitro* menor o igual al punto de corte susceptible para la anidulafungina contra aislados de las siguientes especies de *Candida*. Sin embargo, la efectividad de anidulafungina en el tratamiento de infecciones clínicas debido a estos hongos no se ha establecido en ensayos clínicos adecuados y bien controlados:

*Candida guilliermondii*

*Candida krusei*

#### Evaluación de la susceptibilidad

Para obtener información específica sobre los criterios interpretativos de la prueba de susceptibilidad y los métodos de prueba asociados y estándares de control de calidad reconocidos por la FDA para este medicamento, consulte: <https://www.fda.gov/STIC>.

#### Propiedades farmacocinéticas

LLD\_Arg\_USPI\_20Jul2012, 28Ago2017, 11Ene2018 & 31Oct2018\_v2

PFIZER S.R.L.

Verónica Paula Simunic

IF-2019-04283260-APN-DGA#ANMAT

Apoderada Legal

Se ha caracterizado la farmacocinética de la anidulafungina tras la administración IV a voluntarios sanos, poblaciones especiales y pacientes. Las exposiciones sistémicas a la anidulafungina son proporcionales a la dosis y tienen una baja variabilidad de un intersujeto a otro (coeficiente de variación: < 25%), según se puede observar en la Tabla 1. El estado de equilibrio se alcanzó el primer día, después de la administración de una dosis de ataque (el doble de la dosis diaria de mantenimiento) y el factor de acumulación plasmática estimado en condiciones de equilibrio es aproximadamente 2.

**Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos medios (% CV) en estado de equilibrio de la anidulafungina después de la administración IV de anidulafungina una vez al día durante 10 días a adultos sanos**

Parámetro farmacocinético <sup>a</sup>	Régimen posológico IV de anidulafungina (DA/DM, mg) <sup>b</sup>		
	70/35 <sup>c,d</sup> (N = 6)	200/100 <sup>d</sup> (N = 10)	260/130 <sup>d,e</sup> (N = 10)
C <sub>máx, ss</sub> [mg/l]	3,55 (13,2)	8,6 (16,2)	10,9 (11,7)
ABC <sub>ss</sub> [mg·h/l]	42,3 (14,5)	111,8 (24,9)	168,9 (10,8)
CL (l/h)	0,84 (13,5)	0,94 (24,0)	0,78 (11,3)
t <sub>1/2</sub> [h]	43,2 (17,7)	52,0 (11,7)	50,3 (9,7)

<sup>a</sup> Los parámetros se obtuvieron en estudios individuales  
<sup>b</sup> DA/DM = Dosis de ataque/dosis de mantenimiento una vez al día  
<sup>c</sup> Datos obtenidos el Día 7  
<sup>d</sup> No se han establecido la seguridad ni la eficacia de estas dosis  
<sup>e</sup> Ver SOBREDOSIFICACIÓN  
 C<sub>máx, ss</sub> = Concentración máxima en estado de equilibrio  
 ABC<sub>ss</sub> = Área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo en estado de equilibrio  
 CL = Clearance  
 t<sub>1/2</sub> = vida media de eliminación terminal

El clearance de la anidulafungina es de aproximadamente 1 l/h y la anidulafungina tiene una vida media de eliminación terminal de 40-50 horas.

### Distribución

La farmacocinética de la anidulafungina tras la administración por vía IV se caracteriza por una vida media de distribución breve (0,5 a 1 hora) y un volumen de distribución de 30-50 l, que es similar al volumen total de líquidos corporales. La anidulafungina se une ampliamente a las proteínas plasmáticas humanas (> 99%).

### Metabolismo

No se ha observado que la anidulafungina tenga un metabolismo hepático. La anidulafungina no es un sustrato, inductor o inhibidor clínicamente relevante de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP450). Es improbable que la anidulafungina tenga efectos clínicamente relevantes sobre el metabolismo de los fármacos que se metabolizan a través de las isoenzimas del CYP450.

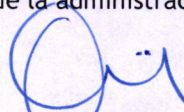
La anidulafungina sufre una lenta degradación química, a temperatura y un pH fisiológicos, en un péptido de anillo abierto que carece de actividad antifúngica. La vida media de la degradación *in vitro* de la anidulafungina en condiciones fisiológicas es de 24 horas aproximadamente. *In vivo*, el producto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

### Excreción

En un estudio clínico con una dosis única, se administró anidulafungina radiomarcada con C<sup>14</sup> a voluntarios sanos. Aproximadamente el 30% de la dosis radiactiva administrada se eliminó en las heces a lo largo de 9 días, menos del 10% de la cual fue en forma de droga intacta. Menos del 1% de la dosis radiactiva se excretó en la orina. Las concentraciones de anidulafungina estuvieron debajo del límite de cuantificación 6 días después de la administración de la dosis. Se recuperaron cantidades despreciables de radiactividad derivada del fármaco en la sangre, la orina y las heces, 8 semanas después de la administración de la dosis.

### Poblaciones especiales

LLD\_Arg\_USPI\_20Jul2012, 28Ago2017, 11Ene2018 & 31Oct2018\_v2

  
 Verónica Paula Simunic  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada Legal

IF-2019-94283260-APN-DGA#ANMAT

### *Pacientes con infecciones fúngicas*

Los análisis farmacocinéticos de la población realizados a partir de cuatro estudios clínicos que incluyen 107 pacientes de sexo masculino y 118 de sexo femenino con infecciones fúngicas demostraron que los parámetros farmacocinéticos de la anidulafungina no se ven afectados por la edad, la raza o la presencia de medicamentos concomitantes que son conocidos substratos, inhibidores o inductores metabólicos.

La farmacocinética de la anidulafungina en pacientes con infecciones fúngicas es similar a la que se observó en pacientes sanos. En la Tabla 2 se presentan los parámetros farmacocinéticos de la anidulafungina calculados utilizando una modelación farmacocinética poblacional después de la administración IV de una dosis de mantenimiento de 50 mg/día o 100 mg/día (posterior a la administración de una dosis de ataque).

**Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos medios (% CV) en estado de equilibrio de la anidulafungina después de la administración IV de anidulafungina a pacientes con infecciones fúngicas, calculados mediante el modelado farmacocinético de la población**

Parámetro farmacocinético <sup>a</sup>	Régimen posológico IV de anidulafungina (DA/DM, mg) <sup>c</sup>	
	100/50	200/100
C <sub>máx, SS</sub> [mg/l]	4,2 (22,4)	7,2 (23,3)
C <sub>mín, SS</sub> [mg/l]	1,6 (42,1)	3,3 (41,8)
ABC <sub>SS</sub> [mg·h/l]	55,2 (32,5)	110,3 (32,5)
CL[l/h]	1,0 (33,5)	
t <sub>1/2,β</sub> [h] <sup>b</sup>	26,5 (28,5)	

<sup>a</sup> Todos los parámetros se calcularon mediante el modelado de la población utilizando un modelo de dos compartimientos, con eliminación de primer orden; el AUC<sub>SS</sub>, la C<sub>máx, SS</sub> y la C<sub>mín, SS</sub> (concentración plasmática mínima en estado de equilibrio) se calcularon utilizando parámetros farmacocinéticos individuales y una tasa de perfusión de 1 mg/min para administrar dosis recomendadas de 50 y 100 mg/día.

<sup>b</sup> t<sub>1/2,β</sub> es la vida media de eliminación predominante que caracteriza a la mayor parte del perfil de concentración-tiempo.

<sup>c</sup> DA/DM = Dosis de ataque/dosis de mantenimiento una vez al día

### *Sexo*

No es necesario realizar ajustes de la dosis en función del sexo. Las concentraciones plasmáticas de anidulafungina en hombres y mujeres sanos fueron similares. En estudios realizados en pacientes a quienes se les administraron dosis múltiples, el clearance de la droga fue levemente más rápido (aproximadamente 22%) en los hombres.

### *Población geriátrica*

No es necesario realizar ajustes de la dosis para los pacientes de edad avanzada. Los análisis farmacocinéticos de la población demostraron que la mediana del clearance es levemente diferente entre el grupo de pacientes de edad avanzada (pacientes ≥ 65, mediana del CL = 1,07 l/h) y el grupo de pacientes de menor edad (pacientes < 65, mediana del CL = 1,22 l/h) y el rango de clearance fue similar.

### *Raza*

No es necesario realizar ajustes de la dosis en función de la raza. La farmacocinética de la anidulafungina fue similar entre los grupos de raza blanca, negra, asiática e hispanica.

### *Infección por VIH*

No es necesario realizar ajustes de la dosis en función de la infección por el VIH, independientemente de la terapia antirretroviral concomitante.

### *Insuficiencia hepática*

La anidulafungina no se metaboliza por vía hepática. Se examinó la farmacocinética de la anidulafungina en pacientes con insuficiencia hepática clase A, B o C de la escala de Child-Pugh. No se produjeron aumentos de las concentraciones de anidulafungina en los pacientes con algún grado de insuficiencia hepática. Aunque se observó una leve disminución del AUC en pacientes con insuficiencia hepática clase C de la LLD\_Arg\_USPI\_20Jul2012, 28Ago2017, 11Ene2018 & 31Oct2018\_v2

escala de Child-Pugh, se mantuvo dentro del rango de las estimaciones para la población de voluntarios sanos.

### Insuficiencia renal

La anidulafungina tiene un clearance renal despreciable. En un estudio clínico realizado en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada, grave o terminal (dependiente de diálisis), la farmacocinética de la anidulafungina fue similar a la que se observó en los pacientes con función renal normal. La anidulafungina no es dializable y puede ser administrada independientemente del horario de la hemodiálisis.

### Pacientes pediátricos

Se investigó la farmacocinética de la anidulafungina después de la administración de dosis diarias a pacientes pediátricos (2 a 11 años) y adolescentes (12 a 17 años) inmunocomprometidos con neutropenia. El estado de equilibrio se alcanzó el primer día, después de la administración de una dosis de ataque (el doble de la dosis de mantenimiento), y la  $C_{máx}$  y el  $ABC_{ss}$  aumentaron de manera proporcional a la dosis. Las concentraciones y las exposiciones después de la administración de la dosis de mantenimiento de 0,75 y 1,5 mg/kg/día en esta población fueron similares a las que se observaron en adultos después de la administración de dosis de mantenimiento de 50 y 100 mg/día, respectivamente (según se muestra en la Tabla 3) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Uso en pacientes pediátricos).

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos medios (% CV) en estado de equilibrio de la anidulafungina después de la administración IV de anidulafungina una vez al día a pacientes pediátricos				
Parámetro farmacocinético <sup>a</sup>	Régimen posológico IV de anidulafungina (DA/DM, mg/kg) <sup>b</sup>			
	1,5/0,75		3,0/1,5	
Grupo de edad	2-11 años (N=6)	12-17 años (N=6)	2-11 años (N=6)	12-17 años (N=6)
$C_{máx, ss}$ [mg/l]	3,32 (50,0)	4,35 (22,5)	7,57 (34,2)	6,88 (24,3)
$ABC_{ss}$ [mg·h/l]	41,1 (38,4)	56,2 (27,8)	96,1 (39,5)	102,9 (28,2)

<sup>a</sup> Datos obtenidos el Día 5  
<sup>b</sup> DA/DM = Dosis de ataque/dosis de mantenimiento una vez al día

### Estudios sobre interacciones medicamentosas

Estudios *in vitro* demostraron que la anidulafungina no se metaboliza a través del citocromo P450 humano ni de los hepatocitos humanos aislados; tampoco inhibe significativamente la actividad de las isoformas CYP humanas clínicamente importantes (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A). No se observaron interacciones medicamentosas clínicamente relevantes con los fármacos que probablemente se administren junto con la anidulafungina.

**Ciclosporina** (sustrato del CYP3A4): En un estudio en el que 12 pacientes adultos sanos recibieron una dosis de mantenimiento de 100 mg/día de anidulafungina después de la administración de una dosis de ataque de 200 mg (Días 1 a 8) y en combinación con 1,25 mg/kg de ciclosporina administrada por vía oral dos veces al día (Días 5 a 8), la  $C_{máx}$  en estado de equilibrio de anidulafungina no fue afectada significativamente por la ciclosporina; el ABC en estado de equilibrio de la anidulafungina aumentó un 22%. Un estudio *in vitro* separado demostró que la anidulafungina no influyó sobre el metabolismo de la ciclosporina.

**Voriconazol** (inhibidor y sustrato del CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4): En un estudio en el que 17 pacientes sanos recibieron una dosis de mantenimiento de 100 mg/día de anidulafungina después de la administración de una dosis de ataque de 200 mg, 200 mg de voriconazol por vía oral dos veces al día (después de la administración de dos dosis de ataque de 400 mg) y ambas en combinación, la administración concomitante no alteró significativamente la  $C_{máx}$  ni el ABC en estado de equilibrio de anidulafungina y voriconazol.

**Tacrolimus** (sustrato del CYP3A4): En un estudio en el que 35 pacientes sanos recibieron una dosis única de 5 mg de tacrolimus administrada por vía oral (el Día 1), una dosis de mantenimiento de 100 mg/día de anidulafungina después de la administración de una dosis de ataque de 200 mg (Días 4 a 12) y ambas en combinación (Día 13), la administración concomitante no alteró significativamente la  $C_{máx}$  ni el ABC en estado de equilibrio de anidulafungina y tacrolimus.

**Ambisome® (anfotericina B liposomal)**: Se examinó la farmacocinética de la anidulafungina en 27 pacientes que recibieron anfotericina B liposómica de manera concomitante. Los análisis farmacocinéticos de la población demostraron que, al realizar una comparación con los datos obtenidos de los pacientes que no recibieron anfotericina B, la administración concomitante con anfotericina B no alteró significativamente la farmacocinética de la anidulafungina.

**Rifampicina** (potente inductor de CYP450): Se examinó la farmacocinética de la anidulafungina en 27 pacientes que recibieron anidulafungina y rifampicina de manera concomitante. Los análisis farmacocinéticos de la población demostraron que, al realizar una comparación con los datos obtenidos de los pacientes que no recibieron rifampicina, la administración concomitante con rifampicina no alteró significativamente la farmacocinética de la anidulafungina.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

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

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de ECALTA (anidulafungina) en un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego realizado en pacientes con candidemia y/u otras formas de candidiasis invasiva. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ECALTA (anidulafungina) por vía IV una vez al día (dosis de ataque de 200 mg seguida por una dosis de mantenimiento de 100 mg) o fluconazol por vía IV (dosis de ataque de 800 mg seguida por una dosis de mantenimiento de 400 mg). Los pacientes fueron estratificados en función del puntaje APACHE II ( $\leq 20$  y  $> 20$ ) y de la presencia o la ausencia de neutropenia. Se excluyeron del estudio a los pacientes con endocarditis, osteomielitis o meningitis por *Candida*, o a aquellos con una infección causada por *C. krusei*. El tratamiento se administró durante un mínimo de 14 días y un máximo de 42 días. Se permitió que los pacientes de ambos grupos de estudio pasaran al tratamiento con fluconazol por vía oral después de un mínimo de 10 días de tratamiento intravenoso, siempre que pudieran tolerar el medicamento oral, no presentaran fiebre durante un mínimo de 24 horas y que los resultados de los últimos cultivos sanguíneos fueran negativos para las especies de *Candida*.

Los pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento de estudio y que presentaron un resultado positivo para las especies de *Candida* en el cultivo obtenido de una zona normalmente estéril antes del ingreso al estudio (población según intención de tratar modificada [MITT]) fueron incluidos en el análisis primario de la respuesta global al final del tratamiento intravenoso. Una respuesta global exitosa requirió cura o mejoría clínica (resolución significativa, aunque incompleta, de los signos y síntomas de la infección por *Candida*, sin tratamiento antifúngico adicional), y erradicación microbiológica documentada o supuesta. En esta población, los pacientes que obtuvieron un resultado indeterminado se analizaron como fracasos.

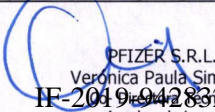
Se aleatorizaron doscientos cincuenta y seis pacientes, a quienes se les administró al menos una dosis del medicamento de estudio. En los pacientes tratados con ECALTA (anidulafungina), el rango de edad fue entre 16 y 89 años, la distribución de acuerdo al sexo fue 50% hombres y 50% mujeres, y la distribución racial fue 71% caucásico, 20% afroamericanos, 7% latinos y 2% de otras razas. La mediana de la duración del tratamiento IV fue de 14 y 11 días en los grupos que recibieron ECALTA (anidulafungina) y el fluconazol, respectivamente. En el caso de los pacientes que recibieron fluconazol por vía oral, la mediana de la duración del tratamiento oral fue de 7 días para el grupo que recibió ECALTA (anidulafungina) y de 5 días para el grupo que recibió el fluconazol.

En la Tabla 4 se presenta la distribución de los pacientes.

**Tabla 4. Distribución de los pacientes y razones de discontinuación en el estudio de Candidemia y otras infecciones por *Candida***

	ECALTA (anidulafungina)	Fluconazol

LLD\_Arg\_USPI\_20Jul2012, 28Ago2017, 11Ene2018 & 31Oct2018\_v2


 PFIZER S.R.L.  
 Verónica Paula Simunic  
 IF-2019-04283260-APN-DGA#ANMAT  
 Apoderada Legal



	n (%)	n (%)
Pacientes tratados	131	125
Pacientes que completaron el estudio hasta el seguimiento de 6 semanas	94 (72)	80 (64,0)
<b>Discontinuaciones del medicamento en estudio</b>		
Total de pacientes que discontinuaron el medicamento en estudio	34 (26)	48 (38)
Discontinuado a causa de eventos adversos	12 (9)	21 (17)
Discontinuado por falta de eficacia	11 (8)	16 (13)

Doscientos cuarenta y cinco pacientes (127 recibieron ECALTA (anidulafungina), 118 recibieron fluconazol) cumplieron con los criterios de inclusión en la población MITT. De estos 245 pacientes, 219 (116 recibieron ECALTA (anidulafungina), 103 recibieron fluconazol) presentaron candidemia únicamente. En este estudio, los factores de riesgo para candidemia entre los pacientes de ambos grupos de tratamiento fueron: presencia de un catéter venoso central (78%), tratamiento con antibióticos de amplio espectro (69%), cirugía reciente (42%), hiperalimentación reciente (25%) y malignidad de base (22%). La especie aislada más frecuente en el nivel basal fue *C. albicans* (62%), seguida por *C. glabrata* (20%), *C. parapsilosis* (12%) y *C. tropicalis* (11%). La mayoría (97%) de los pacientes fueron no neutropénicos (RAN > 500) y el 81% presentó puntajes de APACHE II inferiores o iguales a 20.

En la Tabla 5 se resumen las tasas de éxito global en pacientes con candidemia y otras infecciones por *Candida*.

<b>Tabla 5. Análisis de eficacia: Éxito global en pacientes con candidemia y otras infecciones por <i>Candida</i> (población MITT)</b>			
Tiempo	ECALTA (anidulafungina) (N=127) n (%)	Fluconazol (N=118) n (%)	Diferencia entre los tratamientos <sup>a</sup> , % (IC del 95%)
Fin del tratamiento intravenoso	96 (75,6)	71 (60,2)	15,4 (3,9; 27,0)
Fin de todo el tratamiento <sup>b</sup>	94 (74,0)	67 (56,8)	17,2 (2,9; 31,6) <sup>c</sup>
Seguimiento a las 2 semanas	82 (64,6)	58 (49,2)	15,4 (0,4; 30,4) <sup>c</sup>
Seguimiento a las 6 semanas	71 (55,9)	52 (44,1)	11,8 (-3,4; 27,0) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Calculado como ECALTA (anidulafungina) menos fluconazol  
<sup>b</sup> 33 pacientes en cada brazo (grupo) de estudio (el 26% recibió tratamiento con ECALTA (anidulafungina) y el 29% recibió tratamiento con fluconazol) pasaron al tratamiento oral con fluconazol después de finalizar el tratamiento intravenoso.  
<sup>c</sup> Intervalos de confianza del 98,3%, ajustados post hoc para las comparaciones múltiples de los puntos secundarios.

La Tabla 6 presenta los datos sobre los resultados y la mortalidad para la población MITT.

<b>Tabla 6. Resultado y mortalidad en Candidemia y otras infecciones por <i>Candida</i></b>			
	ECALTA (anidulafungina)	Fluconazol	Diferencia entre los grupos <sup>a</sup> (IC del 95%)
Cantidad de pacientes MITT	127	118	
<b>Resultados favorables (MITT) al final del tratamiento intravenoso</b>			

<b>Todos los pacientes MITT</b>			
<b>Candidemia</b>	88/116 (75,9%)	63/103 (61,2%)	14,7 (2,5; 26,9)
Neutropénicos	1/2	2/4	-
No neutropénicos	87/114 (76,3%)	61/99 (61,6%)	-
<b>Múltiples zonas</b>			
Líquido peritoneal/absceso intraabdominal	4/6	5/6	-
Sangre/peritoneo (absceso intraabdominal)	2/2	0/2	-
Sangre/bilis	-	1/1	-
Sangre/renal	-	1/1	-
Páncreas	-	0/3	-
Absceso abdominal pélvico	-	1/2	-
Líquido pleural	1/1	-	-
Sangre/líquido pleural	0/1	-	-
Sangre/biopsia de la lesión del muslo izquierdo	1/1	-	-
<b>Total</b>	<b>8/11 (72,7%)</b>	<b>8/15 (53,3%)</b>	<b>-</b>
<b>Mortalidad</b>			
<b>Mortalidad global del estudio</b>	29/127 (22,8%)	37/118 (31,4%)	-
Mortalidad durante el tratamiento en estudio	10/127 (7,9%)	17/118 (14,4%)	-
Mortalidad atribuida a <i>Candida</i>	2/127 (1,6%)	5/118 (4,2%)	-

<sup>a</sup> Calculado como ECALTA (anidulafungina) menos fluconazol

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

La dosis recomendada es una dosis de ataque única de 200 mg de ECALTA (anidulafungina) el día 1, seguida por una dosis diaria de 100 mg a partir de entonces. La duración del tratamiento debe basarse en la respuesta clínica del paciente. En general, el tratamiento antifúngico debe continuar durante un mínimo de 14 días posteriores al último cultivo con resultado positivo.

### Candidiasis esofágica

La dosis recomendada es una dosis de ataque única de 100 mg de ECALTA (anidulafungina) el día 1, seguida por una dosis diaria de 50 mg a partir de entonces. Los pacientes deben ser tratados durante un mínimo de 14 días, y por lo menos 7 días más luego de la remisión de los síntomas. La duración del tratamiento debe basarse en la respuesta clínica del paciente. Como existe el riesgo de una recaída por candidiasis esofágica en pacientes con infecciones de VIH, se debe considerar una terapia de supresión antifúngica luego del tratamiento.

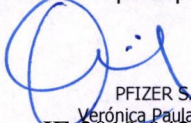
### Preparación para la administración

ECALTA (anidulafungina) inyectable se debe reconstituir con agua estéril para inyectable y posteriormente diluir sólo con dextrosa para inyectable al 5% o cloruro de sodio para inyectable al 0,9% (solución salina). Aún no se ha establecido la compatibilidad de ECALTA (anidulafungina) reconstituido con sustancias, aditivos o medicamentos intravenosos que no sean dextrosa para inyectable al 5% o cloruro de sodio para inyectable al 0,9% (solución salina).

### Reconstitución de los frascos ampolla de 100 mg

Reconstituir de manera aséptica cada frasco ampolla de 100 mg con 30 ml de agua estéril para inyectable para obtener una concentración de 3,33 mg/ml. La solución reconstituida puede conservarse por un máximo de una hora en heladera entre 2°C - 8°C antes de la disolución en la solución para perfusión. No congelar.

LLD\_Arg\_USPI\_20Jul2012, 28Ago2017, 11Ene2018 & 31Oct2018\_v2

  
 PFIZER S.R.L.  
 Verónica Paula Simunic  
 IF-2019-042832-60-APN-DGA#ANMAT  
 Apoderada Legal

### **Dilución y perfusión**

Transferir de manera aséptica el contenido de el/los frasco(s) ampolla reconstituido(s) a una bolsa IV (o botella) de tamaño adecuado que contenga dextrosa para inyectable al 5% o cloruro de sodio para inyectable al 0,9% (solución salina). La siguiente tabla presenta las instrucciones de disolución y perfusión de cada dosis.

Dosis	Cantidad de viales necesarios	Volumen total reconstituido requerido	Volumen de perfusión <sup>a</sup>	Volumen de perfusión total <sup>b</sup>	Tasa de perfusión	Duración mínima de la perfusión
100 mg	1 de 100 mg	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min u 84 ml/hora	90 min
200 mg	2 de 100 mg	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min u 84 ml/hora	180 min

<sup>a</sup> Dextrosa para inyectable al 5% o cloruro de sodio para inyectable al 0,9% (solución salina)

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

**La tasa 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).**

ECALTA (anidulafungina) no debe administrarse en forma de bolo.

Si la solución para la perfusión no se utiliza inmediatamente, se debe conservar en heladera entre 2°C-8°C. No congelar. La solución para perfusión debe administrarse dentro de las 24 horas de la preparación.

Se deben inspeccionar visualmente los productos medicinales parenterales para detectar cualquier partícula o decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Si se identifica alguna partícula o decoloración, desechar la solución.

**CADA ENVASE DE ECALTA (ANIDULAFUNGINA) SIRVE PARA UNA SOLA ADMINISTRACIÓN, DESCARTAR EL REMANENTE.**

### **CONTRAINDICACIONES**

ECALTA (anidulafungina) está contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida a la anidulafungina, a cualquier componente de ECALTA (anidulafungina) o a otras equinocandinas.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **Efectos hepáticos**

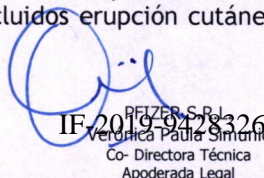
Se han observado anomalías de laboratorio en las pruebas de la función hepática en voluntarios sanos y en pacientes tratados con ECALTA (anidulafungina). En algunos pacientes con afecciones serias de base, quienes recibían múltiples medicaciones concomitantes junto con ECALTA (anidulafungina), ocurrieron anomalías hepáticas clínicamente significativas. Se han informado casos aislados de disfunción hepática significativa, hepatitis o insuficiencia hepática en pacientes; no se ha establecido una relación causal con ECALTA (anidulafungina). Los pacientes que desarrollen pruebas de la función hepática anormales durante el tratamiento con ECALTA (anidulafungina) deben ser controlados para detectar cualquier evidencia de empeoramiento de la función hepática y se deben evaluar los riesgos/beneficios de continuar con el tratamiento con ECALTA (anidulafungina).

#### **Hipersensibilidad**

Las reacciones anafilácticas, incluido el shock, se han informado con el uso de ECALTA (anidulafungina). Si se producen estas reacciones, se debe interrumpir ECALTA (anidulafungina) y administrar el tratamiento apropiado.

Se han informado reacciones adversas relacionadas con la infusión, posiblemente mediadas por la histamina, con la administración de ECALTA (anidulafungina), incluidos erupción cutánea, urticaria, rubor,

LLD\_Arg\_USPI\_20Jul2012, 28Ago2017, 11Ene2018 & 31Oct2018\_v2

  
 Verónica Pauliz Simoni  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada Legal

IF 2019-01783260-APN-DGA#ANMAT

prurito, broncoespasmo, disnea e hipotensión. Estos eventos son poco frecuentes cuando la tasa de perfusión de ECALTA (anidulafungina) no supera 1,1 mg/minuto.

## Interacciones medicamentosas

### Ciclosporina:

La administración conjunta de dosis múltiples de anidulafungina con ciclosporina a pacientes sanos, no dio como resultado alteración en los parámetros farmacocinéticos en ambas drogas. No se requieren ajustes de dosis de anidulafungina o ciclosporina, cuando las dos drogas son co-administradas (ver Propiedades farmacocinéticas)

### Voriconazol:

La administración conjunta de dosis múltiples de anidulafungina con voriconazol a pacientes sanos, no dio como resultado alteración en los parámetros farmacocinéticos en ambas drogas. No se requieren ajustes de dosis de anidulafungina o voriconazol, cuando las dos drogas son co-administradas (ver Propiedades farmacocinéticas)

### Tacrolimus:

La administración conjunta de dosis múltiples de anidulafungina con tacrolimus a pacientes sanos, no dio como resultado alteración en los parámetros farmacocinéticos en ambas drogas. No se requieren ajustes de dosis de anidulafungina o tacrolimus, cuando las dos drogas son co-administradas (ver Propiedades farmacocinéticas)

### Rifampicina:

La administración conjunta de dosis múltiples de anidulafungina con rifampicina a pacientes sanos, no dio como resultado alteración en los parámetros farmacocinéticos en ambas drogas. No se requieren ajustes de dosis de anidulafungina o rifampicina, cuando las dos drogas son co-administradas (ver Propiedades farmacocinéticas)

### Anfotericina B liposomal:

La administración conjunta de dosis múltiples de anidulafungina con anfotericina B liposomal a pacientes sanos, no dio como resultado alteración en los parámetros farmacocinéticos en ambas drogas. No se requieren ajustes de dosis de anidulafungina o anfotericina B liposomal, cuando las dos drogas son co-administradas (ver Propiedades farmacocinéticas)

## Farmacología y toxicología en animales

En estudios de 3 meses de duración, se observó toxicidad hepática, incluidas necrosis hepatocelular de célula única, hipertrofia hepatocelular y aumento de los pesos hepáticos, en monos y ratas que recibieron dosis equivalentes a 5-6 veces la exposición en seres humanos. Para ambas especies, la hipertrofia hepatocelular aún se observó un mes después de finalizar la administración de la dosis.

## Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

Aún no se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad a largo plazo en animales con la administración de anidulafungina.

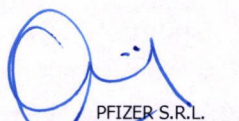
La anidulafungina no fue genotóxica en los siguientes estudios *in vitro*: ensayos de mutación inversa bacteriana, un ensayo de aberración cromosómica con células de ovario de hámster chino y un ensayo de mutación genética directa con células de linfoma de ratón. La anidulafungina no fue genotóxica en ratones en el ensayo de micronúcleo *in vivo*.

La anidulafungina no produjo eventos adversos sobre la fertilidad en ratas macho o hembra con la administración intravenosa de dosis de 20 mg/kg/día (equivalente al doble de la dosis de mantenimiento terapéutica propuesta de 100 mg/día en base al área de superficie corporal relativa).

## Embarazo

### Resumen de riesgos

LLD\_Arg\_USPI\_20Jul2012, 28Ago2017, 11Ene2018 & 31Oct2018\_v2

  
PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Directora General  
Apoderada Legal

IF-2019-04283260-APN-DGA#ANMAT

En base a hallazgos en estudios animales, ECALTA (anidulafungina) puede ocasionar daño fetal, si se administra a una mujer embarazada. No hay datos humanos disponibles sobre el uso de ECALTA (anidulafungina) en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado a este medicamento de efectos adversos en el desarrollo. En estudios de reproducción animal se observó toxicidad fetal en presencia de toxicidad materna, cuando se administró anidulafungina a conejas embarazadas durante la organogénesis, a 4 veces la dosis de mantenimiento terapéutico propuesta de 100 mg/día sobre la base de la superficie corporal relativa. Informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo para el feto.

Se desconoce el riesgo relacionado a defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para las poblaciones indicadas.

#### *Datos en animales*

En un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embriofetal en ratas dosificadas con anidulafungina durante 4 semanas antes y durante la cohabitación en machos, o durante 2 semanas antes de la cohabitación y hasta el día 19 de gestación en hembras; no hubo toxicidad materna o embriofetal a dosis intravenosas de hasta 20 mg/kg/día (equivalente a 2 veces la dosis terapéutica de mantenimiento propuesta de 100 mg/día sobre la base de la superficie corporal relativa).

En un estudio de desarrollo embriofetal en conejas, la administración intravenosa de anidulafungina (0, 5, 10 y 20 mg/kg/día) desde el día 7 hasta el día 19 de gestación, resultó en pesos fetales reducidos y osificación incompleta en la presencia de toxicidad materna (disminución de la ganancia de peso corporal), a 20 mg/kg/día (equivalente a 4 veces la dosis de mantenimiento terapéutica propuesta de 100 mg/día sobre la base de la superficie corporal relativa).

En un estudio de desarrollo pre y postnatal, se administró a las ratas preñadas anidulafungina por vía intravenosa a dosis de 2,6 ó 20 mg/kg/día desde el día 7 de gestación hasta el día 20 de lactancia. Se observó toxicidad materna a  $\geq 6$  mg/kg/día (signos clínicos a  $\geq 6$  mg/kg/día y reducción de la ganancia de peso corporal y consumo de alimentos durante la gestación a 20 mg/kg/día). No hubo efectos sobre la viabilidad o crecimiento y desarrollo de la descendencia. En este estudio, la anidulafungina se detectó en plasma fetal, lo que indica que cruzó la barrera placentaria.

#### **Lactancia**

##### *Resumen de riesgos*

No hay datos sobre la presencia de la anidulafungina en la leche materna, los efectos en el infante lactante o en la producción de leche.

Se detectó anidulafungina en la leche de las ratas en período de lactancia. Se debe considerar los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna, junto con la necesidad clínica de la madre de ECALTA (anidulafungina) y cualquier efecto adverso potencial en el infante lactante o de la condición materna subyacente. El médico debe evaluar si se debe interrumpir la lactancia o suspender/evitar el tratamiento con ECALTA (anidulafungina) teniendo en consideración el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### *Datos en animales*

Se les administró a ratas preñadas anidulafungina por vía intravenosa a dosis de 2,6 ó 20 mg/kg/día, desde el día 7 de gestación hasta el día 20 de lactancia. Se recogieron muestras de leche de 5 ratas por grupo en el día 14 de la lactancia, aproximadamente 1 hora después de la dosis. Se encontraron concentraciones de anidulafungina aproximadamente proporcionales a la dosis en la leche de ratas lactantes.

#### **Uso en pacientes pediátricos**

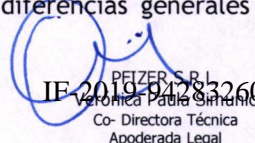
Aún no se han establecido la seguridad ni la efectividad de la anidulafungina en pacientes de edad menor o igual a 16 años. (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Poblaciones especiales/Pacientes pediátricos).

#### **Uso en pacientes de edad avanzada**

No es necesario realizar ajustes de la dosis para los pacientes de edad avanzada (ver Propiedades farmacocinéticas).

Del número total de sujetos (N = 197) en los ensayos clínicos de anidulafungina, 35% eran de 65 años y más, mientras que el 18% eran de 75 años y más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o

LLD\_Arg\_USPI\_20Jul2012, 28Ago2017, 11Ene2018 & 31Oct2018\_v2



IE-2019-91783260-APN-DGA#ANMAT

eficacia entre estos sujetos y sujetos más jóvenes, y otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas mayores.

**Insuficiencia hepática**

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática. El metabolismo de la anidulafungina no es hepático.

**Insuficiencia renal:**

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal, incluyendo aquellos en hemodiálisis.

**REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas más severas reportadas con ECALTA (anidulafungina) son:  
 Efectos hepáticos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)  
 Hipersensibilidad (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

**Experiencia general sobre la seguridad de ECALTA (anidulafungina)**

Como los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones variadas, la proporción de efectos adversos observados en los estudios clínicos de un medicamento no pueden ser comparados directamente con los estudios clínicos de otro medicamento similar y puede que no refleje las proporciones observadas en la práctica.

Se evaluó la seguridad de ECALTA (anidulafungina) inyectable en 929 individuos, incluidos 257 paciente sanos y 672 pacientes en estudios clínicos de candidemia, otras formas de infecciones con *Candida* y candidiasis esofágica. Un total de 633 pacientes recibió dosis diarias de ECALTA (anidulafungina) de 50 ó 100 mg. Un total de 481 pacientes recibió ECALTA (anidulafungina) durante  $\geq 14$  días.

Tres estudios (uno comparativo con fluconazol, dos no comparativos) evaluaron la eficacia y la seguridad de ECALTA (anidulafungina) (100 mg) en pacientes con candidemia y otras infecciones por *Candida*.

Los datos descriptos abajo reflejan la exposición a ECALTA (anidulafungina) y fluconazole en 127 y 118 pacientes respectivamente, con candidemia y otras formas de candidiasis invasiva, en un estudio aleatorizado y comparativo de la eficacia y seguridad de ECALTA (anidulafungina) versus fluconazol. En los paciente tratados con ECALTA (anidulafungina), el rango de edad fue entre 16 - 89 años, la distribución de género fue 51% hombres y 49% mujeres, y la distribución racial fue 72% caucásico, 18% raza negra/afroamericano, 9% otras razas. Los pacientes fueron divididos de forma aleatoria para recibir 1 vez por día ECALTA (anidulafungina) (200 mg dosis de ataque, seguido de 100 mg de dosis de mantenimiento) o fluconazol (800 mg dosis de ataque, seguido de 400 mg de dosis de mantenimiento). El tratamiento fue administrado mínimo 14 días no superando los 42 días.

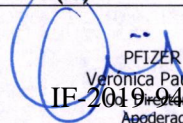
El número de pacientes con reacciones adversas que provocaron la discontinuación del medicamento de estudio fue 11,5% en el grupo de ECALTA (anidulafungina) y 21,6% en el grupo de fluconazol. Las reacciones adversas más comunes que provocaron la discontinuación del medicamento de estudio fueron fallo multiorgánico e infección sistémica con *Candida* en el grupo de ECALTA (anidulafungina).

La Tabla 7 presenta los eventos adversos relacionados con el tratamiento que se informaron en  $\geq 5\%$  de pacientes que recibieron tratamiento con ECALTA (anidulafungina) o fluconazol en el estudio comparativo de candidemia.

**Tabla 7: Eventos adversos relacionados con los tratamientos informados en  $\geq 5\%$  de pacientes que recibieron ECALTA (anidulafungina) o Fluconazol para el tratamiento de la candidemia/otras infecciones por *Candida* <sup>\*,\*\*</sup>**

	ECALTA (anidulafungina) 100 mg N=131	Fluconazol 400 mg N=125
	N (%)	N (%)

LLD\_Arg\_USPI\_20Jul2012, 28Ago2017, 11Ene2018 & 31Oct2018\_v2


 PFIZER S.R.L.  
 Verónica Paula Simunic  
 IE-2019-04283260-APN-DGA#ANMAT  
 Apoderada Legal

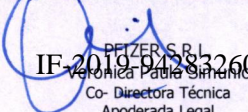
# ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
 ECALTA, ANIDULAFUNGINA  
 INYECTABLE, POLVO LIOFILIZADO ESTÉRIL PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA (IV)

Página 13 de 16

	<b>ECALTA (anidulafungina) 100 mg N=131</b>	<b>Fluconazol 400 mg N=125</b>
<b>Pacientes con al menos 1 evento adverso relacionado con el tratamiento</b>	<b>130 (99)</b>	<b>122 (98)</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<b>82 (63)</b>	<b>80 (64)</b>
Bacteremia	23 (18)	23 (18)
Infección del tracto urinario	19 (15)	22 (18)
Sepsis	9 (7)	11 (9)
Neumonía	8 (6)	19 (15)
<b>Desórdenes Gastrointestinales</b>	<b>81 (62)</b>	<b>72 (58)</b>
Nauseas	32 (24)	15 (12)
Diarrea	24 (18)	23 (18)
Vómitos	23 (18)	12 (10)
Constipación	11 (8)	14 (11)
Dolor abdominal	8 (6)	16 (13)
<b>Desórdenes generales y del sitio de administración</b>	<b>70 (53)</b>	<b>76 (61)</b>
Pirexia	23 (18)	23 (18)
Edema periférico	14 (11)	16 (13)
Dolor en el pecho	7 (5)	6 (5)
<b>Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino.</b>	<b>67 (51)</b>	<b>55 (44)</b>
Disnea	15 (12)	4 (3)
Efusión pleural	13 (10)	11 (9)
Tos	9 (7)	7 (6)
Dificultad respiratoria	8 (6)	2 (2)
<b>Investigaciones</b>	<b>66 (50)</b>	<b>46 (37)</b>
Fosfatasa alcalina aumentada	15 (12)	14 (11)
Linfocitos aumentados	11 (8)	3 (2)
Enzimas hepáticas aumentadas	7 (5)	14 (11)
Creatinina en sangre aumentada	7 (5)	1 (1)
<b>Desórdenes metabólicos y de la alimentación</b>	<b>61 (47)</b>	<b>61 (49)</b>
Hipopotasemia	33 (25)	24 (19)
Hipomagnesemia	15 (12)	14 (11)
Hipoglucemia	9 (7)	10 (8)
Hiperpotasemia	8 (6)	14 (11)
Hiperglucemia	8 (6)	8 (6)
Deshidratación	8 (6)	2 (2)
<b>Desórdenes Vasculares</b>	<b>50 (38)</b>	<b>41 (33)</b>
Hipotensión	19 (15)	18 (14)
Hipertensión	15 (12)	5 (4)
Trombosis venosa profunda	13 (10)	9 (7)
<b>Desórdenes psiquiátricos</b>	<b>48(37)</b>	<b>45 (36)</b>
Insomnio	20 (15)	12 (10)
Estado confuso	10 (8)	10 (8)
Depresión	8 (6)	5 (4)
<b>Desórdenes de la sangre y el Sistema linfático</b>	<b>34 (26)</b>	<b>36 (29)</b>
Anemia	12 (9)	20 (16)
Trombocitemia	8 (6)	1 (1)
Leucocitosis	7 (5)	6 (5)
<b>Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo</b>	<b>30 (23)</b>	<b>32 (26)</b>

LLD\_Arg\_USPI\_20Jul2012, 28Ago2017, 11Ene2018 & 31Oct2018\_v2

  
 Verónica Paula Simón  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada Legal

IF-2010-9-083260-APN-DGA#ANMAT

	<b>ECALTA (anidulafungina) 100 mg N=131</b>	<b>Fluconazol 400 mg N=125</b>
Úlcera de decúbito	7 (5)	10 (8)
<b>Desórdenes del sistema nervioso</b>	<b>27 (21)</b>	<b>31 (25)</b>
Cefalea	11 (8)	10 (8)
<b>Desórdenes músculo-esqueléticos y tejido conectivo</b>	<b>27 (21)</b>	<b>25 (20)</b>
Dolor de espalda	7 (5)	13 (10)

\* Un paciente que experimentó múltiples reacciones con una Clase de Sistema de Órganos o término preferido se contó una vez para esa clase, una vez para el término preferido y una vez para "sujetos con al menos una reacción adversa"

\*\* Este ensayo no fue diseñado para apoyar las declaraciones comparativas para ECALTA (anidulafungina) de las reacciones adversas notificadas en esta tabla.

### Candidiasis Esofágica

Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a ECALTA (anidulafungina) y fluconazol en 300 y 301 pacientes, respectivamente, con candidiasis esofágica en un ensayo aleatorio que compara la eficacia y seguridad de ECALTA (anidulafungina) al de fluconazol oral. En los pacientes tratados con ECALTA (anidulafungina), el rango de edad fue de 18-68 años, la distribución por sexo fue de 42% hombres y 58% mujeres y la distribución racial fue 15% blancos, 49% raza negra /afroamericano, 15% asiáticos, 0,3% hispanos, 21% de otras razas. Los pacientes fueron divididos en forma aleatoria para recibir ECALTA (anidulafungina) (100 mg el día 1, seguido de 50 mg al día) o fluconazol oral (200 mg el día 1, seguido de 100 mg al día) durante 7 días más allá de la resolución de los síntomas (rango, 14- 21 días).

Veintiocho (9%) pacientes en el grupo de ECALTA (anidulafungina) y 36 (12%) pacientes en el grupo de fluconazol tuvieron reacciones adversas que provocaron la interrupción de la medicación de estudio. Las reacciones adversas más comunes que llevan a estudiar la interrupción del fármaco fueron erupción maculopapular para el grupo de ECALTA (anidulafungina). Las reacciones adversas más comunes que provocaron la interrupción fueron erupción cutánea y el aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) para el grupo de fluconazol.

La tabla 8 presenta efectos adversos que fueron reportados en  $\geq 5\%$  de pacientes que recibieron terapia con ECALTA (anidulafungina)

**Tabla 8. Eventos adversos relacionados con los tratamientos informados en  $\geq 5\%$  de pacientes que recibieron ECALTA (anidulafungina) o fluconazol para el tratamiento de la candidiasis esofágica \*, \*\***

	<b>ECALTA (anidulafungina) 50 mg N=300</b>	<b>Fluconazol 100 mg N=301</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
<b>Pacientes con al menos 1 evento adverso relacionado con el tratamiento</b>	<b>239 (80)</b>	<b>227 (75)</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<b>115 (38)</b>	<b>99 (33)</b>
Candidiasis oral	15 (5)	10 (3)
<b>Desórdenes Gastrointestinales</b>	<b>106 (35)</b>	<b>113 (38)</b>
Diarrea	27(9)	26(9)
Vómitos	27(7)	30(10)
Nauseas	20(7)	23(8)
Dispepsia	20(7)	21(7)



<b>Desórdenes del Sistema sanguíneo y linfático</b>	<b>55 (18)</b>	<b>50 (17)</b>
Anemia	25 (8)	22 (7)
<b>Desórdenes de metabolismo y nutrición</b>	<b>50 (17)</b>	<b>46 (15)</b>
Hipopotasemia	14 (5)	17 (6)
<b>Trastornos generales y manifestaciones en el sitio de administración</b>	<b>49 (16)</b>	<b>54 (18)</b>
Pirexia	27(9)	28(9)
<b>Desórdenes del sistema nervioso</b>	<b>39 (13)</b>	<b>36 (12)</b>
Cefalea	25 (8)	20 (7)

\* Un paciente que experimentó múltiples reacciones con una Clase de Sistema de Órganos o término preferido se contó una vez para esa clase, una vez para el término preferido y una vez para "sujetos con al menos una reacción adversa"

\*\* Este ensayo no fue diseñado para apoyar las declaraciones comparativas para ECALTA (anidulafungina) de las reacciones adversas notificadas en esta tabla.

Los siguientes eventos ocurrieron en < 2% de los pacientes tratados:

*Sanguíneos y linfáticos:* coagulopatía, trombocitopenia.

*Cardíacos:* fibrilación auricular, bloqueo de rama (derecha), arritmia sinusal, extrasístoles ventriculares.

*Oculares:* dolor ocular, visión borrosa, alteración de la visión.

*Generales y en el sitio de administración:* reacción relacionada con la perfusión, edema periférico, rigidez en el sitio de administración.

*Hepatobiliares:* pruebas de la función hepática, colestasis, necrosis hepática.

*Infecciones:* infección por *Clostridium spp.*

*Investigaciones:* amilasa aumentada, bilirrubina aumentada, CPK aumentada, QT prolongado en el electrocardiograma, gammaglutamil transferasa aumentada, lipasa aumentada, potasio disminuido, tiempo de protrombina prolongado, urea aumentada.

*Sistema nervioso:* convulsiones, mareos.

*Respiratorio, torácico y del mediastino:* tos.

*Cutáneos y del tejido conectivo:* edema angioneurótico, eritema, prurito, aumento de la sudoración, urticaria.

*Vasculares:* rubor, sofocos de calor, tromboflebitis superficial.

### Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de la anidulafungina. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

*Inmunes:* shock anafiláctico, reacción anafiláctica, broncoespasmo (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

### SOBREDOSIFICACIÓN


Durante los estudios clínicos, se administró una dosis única de ECALTA (anidulafungina) de 400 mg inadvertidamente como dosis de ataque. No se informaron eventos adversos clínicos. En un estudio realizado en 10 pacientes sanos se administró una dosis de ataque de 260 mg seguida por 130 mg diarios; por lo general, ECALTA (anidulafungina) fue bien tolerado: 3 de 10 pacientes experimentaron aumentos de la transaminasa transitorios y asintomáticos ( $\leq 3 \times$  LSN).

La anidulafungina no es dializable.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

LLD\_Arg\_USPI\_20Jul2012, 28Ago2017, 11Ene2018 & 31Oct2018\_v2

  
 PEZER S.A.  
 Verónica Paula Simunic  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada Legal

IF-2019-04283260-APN-DGA#ANMAT

# ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
ECALTA, ANIDULAFUNGINA  
INYECTABLE, POLVO LIOFILIZADO ESTÉRIL PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA (IV)

Página 16 de 16

## **CONSERVACIÓN**

### **Producto sin reconstituir**

Los frascos ampolla de ECALTA (anidulafungina) Inyectable sin reconstituir deben conservarse en heladera entre 2°C y 8°C. No congelar.

### **Producto reconstituido**

ECALTA (anidulafungina) inyectable reconstituido puede conservarse a 25°C por un máximo de 24 horas.

### **Solución para perfusión**

La solución para perfusión de ECALTA (anidulafungina) puede conservarse a 25°C por un máximo de 48 horas o conservarse congelada por un máximo de 72 horas.

## **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta.**

**Uso Hospitalario.**

## **PRESENTACIÓN**

ECALTA 100 mg: Envases que contienen 1 frasco ampolla con polvo liofilizado estéril

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 53.741

Elaborado por Pharmacia & Upjohn Company LLC, Kalamazoo, MI, EEUU.

Importado por PFIZER SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

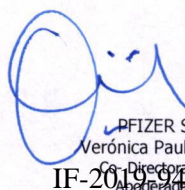
Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono: (011) 4788-7000

Fecha de última revisión:

LPD: 31/Oct/2018

LLD\_Arg\_USPI\_20Jul2012, 28Ago2017, 11Ene2018 & 31Oct2018\_v2

  
PFIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Directora Técnica  
Aprobada Legal

IF-2019-97283260-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-32640057 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.11.21 09:48:51 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2019.11.21 09:48:53 -03:00