



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 8605

BUENOS AIRES, 21 DIC 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006839-11-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ECALTA / ANIDULAFUNGINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO ESTÉRIL PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA (I.V.) 50 mg – 100 mg, aprobada por Certificado N° 53.741.

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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

4



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº **8605**

Que a fojas 139 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ECALTA / ANIDULAFUNGINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO ESTÉRIL PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA (I.V.) 50 mg – 100 mg, aprobada por Certificado Nº 53.741 y Disposición Nº 2010/07, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., cuyos textos constan de fojas 46 a 84.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2010/07 los prospectos autorizados por las fojas 46 a 58, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

9

G



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **8605**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.741 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

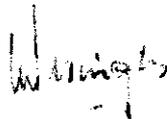
ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-006839-11-2

DISPOSICIÓN N°

js

8605


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9

4



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **8605** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.741 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PFIZER S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ECALTA / ANIDULAFUNGINA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO ESTÉRIL PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA (I.V.) 50 mg - 100 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2010/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-024130-06-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5612/10.-	Prospectos de fs. 46 a 84, corresponde desglosar de fs. 46 a 58.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

9

GH



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la
firma PFIZER S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 53.741 en la
Ciudad de Buenos Aires, a los días **21 DIC 2011**, del mes de

Expediente N° 1-0047-0000-006839-11-2

DISPOSICIÓN N°

js

8605

Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

GH



PROYECTO DE PROSPECTO

**ECALTA
ANIDULAFUNGINA
INYECTABLE**

POLVO LIOFILIZADO ESTÉRIL PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA (I.V.)

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

COMPOSICIÓN

ECALTA 50 mg

Cada frasco ampolla con polvo liofilizado contiene:

Anidulafungina	50 mg
Fructosa	50 mg
Manitol	250 mg
Polisorbato 80	125 mg
Acido tartárico	5,6 mg

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

ECALTA 100 mg

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 está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas:

Candidemia y otras formas de infecciones por *Candida* (absceso intraabdominal y peritonitis) (ver ESTUDIOS CLÍNICOS y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

No se han realizado estudios con ECALTA 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.

Se deben obtener las muestras para cultivo fúngico y otros estudios de laboratorio relevantes (incluida la histopatología) antes del tratamiento a fin de poder aislar e identificar el/los organismo(s) causante(s). Se puede iniciar el tratamiento antes de conocer los resultados de los cultivos y de otros estudios de laboratorio. Sin embargo, una vez que estos resultados estén disponibles, se debe ajustar el tratamiento antifúngico en función de estos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descripción

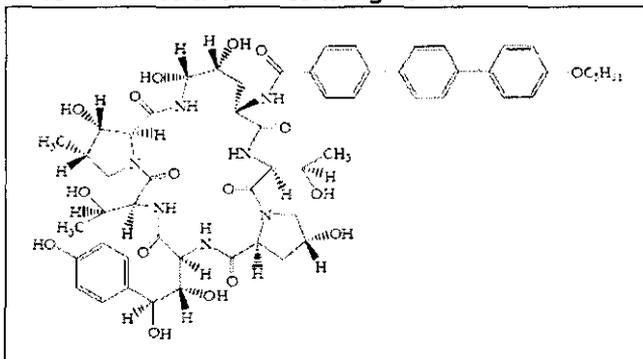
ECALTA (anidulafungina) es un lipopéptido semisintético sintetizado a partir de un producto de la fermentación del *Aspergillus nidulans*. La anidulafungina es una equinocandina, una clase de antifúngico que inhibe la síntesis del 1,3-β-D-glucano, un componente esencial de la pared celular de los hongos.

ECALTA (anidulafungina) es 1-[(4R,5R)-4,5-dihidroxi-N²-[[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.

Dña. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



La fórmula empírica de la anidulafungina es $C_{58}H_{73}N_7O_{17}$ y el peso molecular es 1140,3.
Su fórmula estructural es la siguiente:



Antes de la administración de ECALTA 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-B-D-glucano, un componente esencial de la pared celular de los hongos.

Actividad *in vitro*

La anidulafungina es activa *in vitro* contra *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* (ver INDICACIONES TERAPÉUTICAS y ESTUDIOS CLÍNICOS).

Las CIM se determinaron según el método de referencia estándar M27 aprobado por el Instituto para Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, *Clinical and Laboratory Standards Institute*) para la prueba de susceptibilidad para las levaduras. Sin embargo, aún no se ha establecido la correlación entre la actividad *in vitro* (CIM) según lo determinó este método y el resultado clínico.

Actividad *in vivo*

La anidulafungina administrada por vía parenteral fue eficaz contra la *Candida albicans* en ratones y conejos inmunocompetentes e inmunosuprimidos con infección diseminada según la medición de la prolongación de la sobrevivencia y la reducción de la carga micológica. La anidulafungina también redujo la carga micológica de *C. albicans* resistente al fluconazol en un modelo de infección orofaríngea/esofágica de conejos inmunosuprimidos.

Resistencia a la droga

Han habido informes aislados de *Candida* con susceptibilidad reducida a la anidulafungina, lo que sugiere un potencial para el desarrollo de resistencia a la droga. La importancia clínica de esta observación es desconocida.

Propiedades farmacocinéticas

Se ha caracterizado la farmacocinética de la anidulafungina tras la administración I.V. 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.

SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

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

Parámetro farmacocinético ^a	Régimen posológico I.V. de anidulafungina (DA/DM, mg) ^b		
	70/35 ^{c,d} (N = 6)	200/100 ^d (N = 10)	260/130 ^{d,e} (N = 10)
C _{max, ss} [mg/l]	3,55 (13,2)	8,6 (16,2)	10,9 (11,7)
AUC _{ss} [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 _{1/2} [h]	43,2 (17,7)	52,0 (11,7)	50,3 (9,7)

^a Los parámetros se obtuvieron en estudios individuales
^b DA/DM = Dosis de ataque/dosis de mantenimiento una vez al día
^c Datos obtenidos el Día 7
^d No se han establecido la seguridad ni la eficacia de estas dosis
^e Ver SOBREDOSIFICACIÓN
C_{max, ss} = Concentración máxima en estado de equilibrio
AUC_{ss} = Área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo en estado de equilibrio
CL = Clearance
t_{1/2} = 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 I.V. 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 marcada con C¹⁴ 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

Pacientes con infecciones fúngicas

Los análisis farmacocinéticos de la población realizados a partir de cuatro estudios clínicos de fase 2/3 en los que se 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 sustratos, 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 I.V. de una dosis de mantenimiento de 50 mg/día o 100 mg/día (posterior a la administración de una dosis de ataque).

Parámetro farmacocinético ^a	Régimen posológico I.V. de anidulafungina (DA/DM, mg) ^c	
	100/50	200/100
C _{máx, SS} [mg/l]	4,2 (22,4)	7,2 (23,3)
C _{mín, SS} [mg/l]	1,6 (42,1)	3,3 (41,8)
AUC _{SS} [mg·h/l]	55,2 (32,5)	110,3 (32,5)
CL [l/h]	1,0 (33,5)	
t _{1/2, B} [h] ^b	26,5 (28,5)	

^a Todos los parámetros se calcularon mediante el modelado de la población utilizando un modelo de dos compartimentos, con eliminación de primer orden; el AUC_{SS}, la C_{máx, SS} y la C_{mín, SS} (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.

^b t_{1/2, B} es la vida media de eliminación predominante que caracteriza a la mayor parte del perfil de concentración-tiempo.

^c 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
No es necesario realizar ajustes de la dosis en función de la insuficiencia hepática leve, moderada o grave. 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 escala de Child-Pugh, se mantuvo dentro del rango de las estimaciones para la población de voluntarios sanos.

Insuficiencia renal
No es necesario realizar ajustes de la dosis para los pacientes con algún grado de insuficiencia renal, incluidos los pacientes que deben realizarse hemodiálisis. La anidulafungina tiene un clearance renal despreciable. En un


D^{CA} SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



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 AUC_{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 I.V. de anidulafungina una vez al día a pacientes pediátricos				
Parámetro farmacocinético ^a	Régimen posológico I.V. de anidulafungina (DA/DM, mg/kg) ^b			
	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)
AUC_{ss} [mg·h/l]	41,1 (38,4)	56,2 (27,8)	96,1 (39,5)	102,9 (28,2)

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

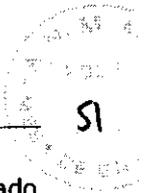
Estudios sobre interacciones medicamentosas

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, 2C9, 2D6, 3A4). 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 AUC 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. No se recomienda ajustar la dosis de ninguno de los fármacos cuando se administran de manera concomitante.

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 AUC en estado de equilibrio de anidulafungina y voriconazol. No se recomienda ajustar la dosis de ninguno de los fármacos cuando se administran de manera concomitante.

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 $C_{\text{máx}}$ ni el AUC en estado de equilibrio de anidulafungina y tacrolimus. No se recomienda ajustar la dosis de ninguno de los fármacos cuando se administran de manera concomitante.

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. No se recomienda ajustar la dosis de anidulafungina.

Rifampina (potente inductor de CYP450): Se examinó la farmacocinética de la anidulafungina en 27 pacientes que recibieron anidulafungina y rifampina 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 rifampina, la administración concomitante con rifampina no alteró significativamente la farmacocinética de la anidulafungina. No se recomienda ajustar la dosis de anidulafungina.

ESTUDIOS CLÍNICOS

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

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de ECALTA en un estudio de fase 3, randomizado, doble ciego realizado en pacientes con candidemia y/u otras formas de candidiasis invasiva. Los pacientes fueron randomizados para recibir ECALTA por vía I.V. una vez al día (dosis de ataque de 200 mg seguida por una dosis de mantenimiento de 100 mg) o fluconazol por vía I.V. (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 (≤ 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 randomizaron doscientos cincuenta y seis pacientes, a quienes se les administró al menos una dosis del medicamento de estudio. La mediana de la duración del tratamiento I.V. fue de 14 y 11 días en los grupos que recibieron ECALTA 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 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 <i>Candida</i>		
	ECALTA	Fluconazol
	n (%)	n (%)
Pacientes tratados	131	125
Pacientes que completaron el estudio hasta el seguimiento de 6 semanas	94 (71,8)	80 (64,0)
Discontinuaciones del medicamento en estudio		
Total de pacientes que discontinuaron el medicamento en estudio	34 (26,0)	48 (38,4)
Discontinuado a causa de eventos adversos	12 (9,2)	21 (16,8)

Discontinuado por falta de eficacia	11 (8,4)	16 (12,8)
-------------------------------------	----------	-----------

Doscientos cuarenta y cinco pacientes (127 recibieron ECALTA, 118 recibieron fluconazol) cumplieron con los criterios de inclusión en la población MITT. De estos 245 pacientes, 219 (116 recibieron ECALTA, 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* (61,6%), seguida por *C. glabrata* (20,4%), *C. parapsilosis* (11,8%) y *C. tropicalis* (10,6%). 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*.

Tiempo	ECALTA (N=127) n (%)	Fluconazol (N=118) n (%)	Diferencia entre los tratamientos ^a , % (IC del 95%)
Fin del tratamiento intravenoso	96 (75,6)	71 (60,2)	15,42 (3,9; 27,0)
Fin de todo el tratamiento ^b	94 (74,0)	67 (56,8)	17,24 (2,9; 31,6) ^c
Seguimiento a las 2 semanas	82 (64,6)	58 (49,2)	15,41 (0,4; 30,4) ^c
Seguimiento a las 6 semanas	71 (55,9)	52 (44,1)	11,84 (-3,4; 27,0) ^c

^a Calculado como ECALTA menos fluconazol
^b 33 pacientes en cada brazo (grupo) de estudio (el 26% recibió tratamiento con ECALTA y el 28,8% recibió tratamiento con fluconazol) pasaron al tratamiento oral con fluconazol después de finalizar el tratamiento intravenoso.
^c 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.

	ECALTA	Fluconazol	Diferencia entre los grupos ^a (IC del 95%)
Cantidad de pacientes MITT	127	118	
Resultados favorables (MITT) al final del tratamiento intravenoso			
Todos los pacientes MITT			
Candidemia	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%)	-
Múltiples zonas			
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	-	-
Total	8/11 (72,7%)	8/15 (53,3%)	-
Mortalidad			
Mortalidad global del estudio	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%)	-
^a Calculado como ECALTA 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 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.

En base a la evidencia actual, no parece necesario realizar un ajuste de la dosis para los pacientes con algún grado de insuficiencia renal o hepática, los pacientes que utilizan medicamentos concomitantes o aquellos que pertenecen a otras poblaciones especiales (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Poblaciones especiales y Estudios sobre interacciones medicamentosas).

Preparación de ECALTA para la administración

ECALTA 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 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 50 mg

Reconstituir de manera aséptica cada frasco ampolla de 50 mg con 15 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.

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.

Dilución y perfusión

Transferir de manera aséptica el contenido de el/los frasco(s) ampolla reconstituido(s) a una bolsa I.V. (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 ^a	Volumen de perfusión total ^b	Tasa de perfusión	Duración mínima de la perfusión
50 mg	1 de 50 mg	15 ml	50 ml	65 ml	1,4 ml/min u 84 ml/hora	45 min
100 mg	2 de 50 mg ó 1 de 100 mg	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min u 84 ml/hora	90 min

200 mg	4 de 50 mg ó 2 de 100 mg	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min u 84 ml/hora	180 min
--------	-----------------------------	-------	--------	--------	----------------------------	---------

^a Dextrosa para inyectable al 5% o cloruro de sodio para inyectable al 0,9% (solución salina)

^b 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 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 SIRVE PARA UNA SOLA ADMINISTRACIÓN, DESCARTAR EL REMANENTE.

CONTRAINDICACIONES

ECALTA está contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida a la anidulafungina, a cualquier componente de ECALTA 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. En algunos pacientes con afecciones serias de base, quienes recibían múltiples medicaciones concomitantes junto con ECALTA, 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. Los pacientes que desarrollen pruebas de la función hepática anormales durante el tratamiento con ECALTA 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.

Interacciones medicamentosas

Los estudios clínicos y pre-clínicos *in vitro* e *in vivo* demostraron que la anidulafungina no es un sustrato, inductor o inhibidor de las isoenzimas del citocromo P450 clínicamente relevantes. La anidulafungina presenta un clearance renal despreciable. Se esperan interacciones mínimas con los medicamentos concomitantes (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Estudios sobre interacciones medicamentosas).

Se llevaron a cabo estudios de interacción medicamentosa de la anidulafungina con otros fármacos que posiblemente se administren de manera concomitante. Cuando se utiliza en dosis terapéuticas, no se recomienda realizar un ajuste de la dosis de ninguno de los fármacos cuando la anidulafungina se administra concomitantemente con voriconazol o tacrolimus y no se recomienda realizar un ajuste de la dosis de la anidulafungina cuando se administre concomitantemente con anfotericina B o rifampina (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Estudios sobre interacciones medicamentosas).

La administración concomitante con ciclosporina aumentó levemente el AUC en estado de equilibrio de la anidulafungina en un 22%. Un estudio separado *in vitro* demostró que la anidulafungina no influyó sobre el metabolismo de la ciclosporina. Los eventos adversos observados en el estudio fueron consistentes con los eventos adversos observados en otros estudios con la administración de anidulafungina únicamente. No se recomienda ajustar la dosis de ninguno de los fármacos para los pacientes que reciben ciclosporina concomitantemente (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Estudios sobre interacciones medicamentosas).

Farmacología y toxicología en animales


Dña. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

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

Embarazo categoría C

Se llevaron a cabo estudios sobre el desarrollo embrionario-fetal con la administración de dosis máximas de 20 mg/kg/día en ratas y conejos (equivalente a 2 y 4 veces, respectivamente, la dosis de mantenimiento terapéutica propuesta de 100 mg/día en base al área de superficie corporal relativa). La administración de anidulafungina provocó cambios esqueléticos en los fetos de ratas incluida la osificación incompleta de diversos huesos y costillas onduladas, desalineadas o deformes. Estos cambios no estuvieron relacionados con la dosis y se mantuvieron dentro del rango de la base de datos de control histórico del laboratorio. Los efectos sobre el desarrollo observados en conejos (leve disminución de los pesos fetales) ocurrieron en el grupo que recibió dosis altas; esta dosis también produjo toxicidad maternal. La anidulafungina atravesó la barrera placentaria en ratas y se detectó en el plasma del feto.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios sobre reproducción realizados en animales no siempre predicen la respuesta en seres humanos, ECALTA debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

Lactancia

ECALTA debe administrarse a madres en período de lactancia sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo. Se detectó anidulafungina en la leche de las ratas en período de lactancia. Se desconoce si la anidulafungina se excreta en la leche humana.

Uso en pacientes pediátricos

Aún no se han establecido la seguridad ni la efectividad de la anidulafungina en pacientes pediátricos (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Poblaciones especiales/Pacientes pediátricos).

REACCIONES ADVERSAS

Generales

Se han informado posibles síntomas mediados por la histamina con la administración de ECALTA, incluidos erupción cutánea, urticaria, rubor, prurito, broncoespasmo, disnea e hipotensión. Estos eventos son poco frecuentes cuando la tasa de perfusión de ECALTA no supera 1,1 mg/minuto.

Experiencia general sobre la seguridad de ECALTA

Se evaluó la seguridad de ECALTA inyectable en 929 individuos, incluidos 672 pacientes en estudios clínicos y 257 individuos en estudios de fase 1. Un total de 633 pacientes recibió dosis diarias de ECALTA de 50 ó 100 mg. Un total de 481 pacientes recibió ECALTA durante ≥ 14 días.

Tres estudios (uno comparativo con fluconazol, dos no comparativos) evaluaron la eficacia y la seguridad de ECALTA (100 mg) en pacientes con candidemia y otras infecciones por *Candida*. La Tabla 7 presenta los eventos

SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



adversos relacionados con el tratamiento que se informaron en $\geq 2,0\%$ de pacientes que recibieron tratamiento con ECALTA o fluconazol en el estudio comparativo de candidemia.

Tabla 7. Eventos adversos relacionados con el tratamiento^a informados en $\geq 2,0\%$ de pacientes que recibieron ECALTA o fluconazol para el tratamiento de la candidemia/otras infecciones por *Candida*

	ECALTA 100 mg ^b N=131 N (%)	Fluconazol 400 mg ^b N=125 N (%)
Pacientes con al menos 1 evento adverso relacionado con el tratamiento	32 (24,4)	33 (26,4)
Sistema gastrointestinal		
Diarrea	4 (3,1)	2 (1,6)
Investigaciones		
ALAT \uparrow	3 (2,3)	4 (3,2)
ASAT \uparrow	1 (0,8)	3 (2,4)
Fosfatasa alcalina \uparrow	2 (1,5)	5 (4,0)
Enzima hepática \uparrow	2 (1,5)	9 (7,2)
Sistemas metabólico y de la alimentación		
Hipocalemia	4 (3,1)	3 (2,4)
Sistema vascular		
Trombosis venosa profunda	1 (0,8)	3 (2,4)

^a Los EA relacionados con el tratamiento se definen como eventos que posiblemente o probablemente estén relacionados con el tratamiento en estudio, según la determinación del investigador.
^b Dosis de mantenimiento

Un estudio único, de fase 3, randomizado, doble ciego comparó la eficacia y la seguridad de ECALTA con la del fluconazol en pacientes con candidiasis esofágica. La Tabla 8 presenta los eventos adversos relacionados con el tratamiento que fueron informados en $\geq 1,0\%$ de pacientes que recibieron tratamiento con ECALTA. (No se informaron eventos adversos con una frecuencia del 2% o mayor en pacientes con candidiasis esofágica).

Tabla 8. Eventos adversos relacionados con el tratamiento^a informados en $\geq 1,0\%$ de pacientes que recibieron ECALTA o fluconazol para el tratamiento de la candidiasis esofágica

	ECALTA 50 mg ^b N=300 N (%)	Fluconazol 100 mg ^b N=301 N (%)
Pacientes con al menos 1 evento adverso relacionado con el tratamiento	43 (14,3)	50 (16,6)
Sistema sanguíneo y linfático		
Neutropenia	3 (1,0)	--
Leucopenia	2 (0,7)	4 (1,3)
Sistema gastrointestinal		
Dispepsia agravada	1 (0,3)	3 (1,0)
Náuseas	3 (1,0)	3 (1,0)
Vómitos NOS ^c	2 (0,7)	3 (1,0)
Trastornos generales y manifestaciones en el sitio de administración		
Pirexia	2 (0,7)	3 (1,0)

Dra SANDRA BEATRIZ MAZU
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL
 PFIZER S.R.L.



Investigaciones		
Gammaglutamil transferasa ↑	4 (1,3)	4 (1,3)
ALAT ↑	--	3 (1,0)
ASAT ↑	1 (0,3)	7 (2,3)
Sistema nervioso		
Cefalea	4 (1,3)	3 (1,0)
Piel y tejido subcutáneo		
Erupción cutánea	3 (1,0)	2 (0,7)
Sistema vascular		
Flebitis NOS ^c	2 (0,7)	4 (1,3)

^a Los EA relacionados con el tratamiento incluyen aquellos eventos que tengan una relación posible, probable o desconocida con el tratamiento en estudio, según la determinación del investigador.

^b Dosis de mantenimiento

^c No especificado de otro modo

Los siguientes eventos ocurrieron en < 2% de los pacientes tratados por candidemia/otras infecciones por *Candida* o en < 1% de los pacientes tratados por candidiasis esofágica y, según el criterio del investigador, estaban al menos posiblemente relacionados con ECALTA:

Sanguíneos y linfáticas: coagulopatía, trombocitopenia.

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

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

Gastrointestinales: dolor abdominal superior, constipación, diarrea no especificada de otro modo, dispepsia, incontinencia fecal, náuseas, vómitos.

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 anormal no especificadas de otro modo, colestasis, necrosis hepática.

Infecciones: candidiasis, infección por *Clostridium*, fungemia, candidiasis oral.

Investigaciones: amilasa ↑, bilirrubina ↑, CPK ↑, creatinina ↑, QT prolongado en el electrocardiograma, gammaglutamil transferasa ↑, transición temprana en el electrocardiograma, lipasa ↑, magnesio ↓, recuento plaquetario ↑, recuento plaquetario ↓, potasio ↓, tiempo de protrombina prolongado, urea ↑.

Del metabolismo y la alimentación: hipercalcemia, hiperglucemia, hipercalcemia, hipernatremia, hipomagnesemia.

Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: dolor de espalda.

Sistema nervioso: convulsiones, mareos, cefaleas.

Respiratoria, torácico y del mediastina: tos.

Cutáneos y del tejido conectivo: edema angioneurótico, eritema, prurito, prurito generalizado, aumento de la sudoración, urticaria, urticaria no especificada de otra forma.

Vasculares: rubor, sofocos de calor, hipertensión, hipotensión, tromboflebitis superficial.

SOBREDOSIFICACIÓN

Durante los estudios clínicos, se administró una dosis única de ECALTA 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 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

CONSERVACIÓN

Producto sin reconstituir


 SANDRA BEATRIZ MAZA
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL
 PFIZER S.R.L.



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

Producto reconstituido

ECALTA inyectable reconstituido puede conservarse en heladera entre 2°C y 8°C durante un máximo de 1 hora. No congelar. La estabilidad química y física durante el uso de la solución reconstituida ha sido demostrada durante 1 hora a 5°C.

Solución para perfusión

La solución para perfusión de ECALTA puede conservarse en heladera entre 2°C-8°C, pero debe administrarse dentro de las 24 horas. No congelar.

La estabilidad química y física durante el uso de la solución reconstituida ha sido demostrada durante 24 horas a 5°C.

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 50 mg: Envase que contiene 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 14, 16, 20, 40 y 100 frascos ampolla con polvo liofilizado estéril

ECALTA 100 mg: Envase que contiene 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 14, 16, 20, 40 y 100 frascos ampolla con polvo liofilizado estéril

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

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

Importado por PFIZER SRL, Virrey Loreto 2477, Buenos Aires.

Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

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

Fecha de última revisión:

LPD: 04/Nov/2010


Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.