

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Anidulafungina Normon 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 100 mg de anidulafungina.

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

Excipientes con efecto conocido: 102,5 mg de fructosa por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Sólido liofilizado de color blanco a blanquecino.

La solución reconstituida tiene un pH de 4,5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de candidiasis invasiva en pacientes adultos (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Anidulafungina Normon debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas. Se deben obtener muestras para cultivos fúngicos antes de iniciar el tratamiento. Se puede iniciar el tratamiento antes de conocer los resultados de los cultivos y proceder a su ajuste una vez que estén disponibles.

Posología

Debe administrarse una dosis de carga única de 200 mg en el Día 1, y posteriormente una dosis diaria de 100 mg. La duración del tratamiento se establecerá en función de la respuesta clínica del paciente. En general, el tratamiento antifúngico debe continuarse por lo menos durante 14 días después del último cultivo positivo.

Duración del tratamiento

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

Pacientes con insuficiencia hepática y renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal, ni siquiera en

aquellos que estén sometidos a diálisis. Anidulafungina puede ser administrado con independencia del momento en el que se realice la hemodiálisis (ver sección 5.2).

Otras poblaciones especiales

No se requiere ajuste de dosis en pacientes adultos en función del de sexo, peso, raza, por ser VIH positivo ni en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de anidulafungina en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Para uso intravenoso exclusivamente.

Anidulafungina Normon debe ser reconstituido con agua para preparaciones inyectables a una concentración de 3,33 mg/ml y, posteriormente, se debe diluir a una concentración de 0,77 mg/ml antes de su uso. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Se recomienda administrar Anidulafungina Normon sin superar una velocidad de perfusión de 1,1 mg/minuto (equivalente a 1,4 ml/minuto una vez completada la reconstitución y posterior dilución, según las instrucciones descritas). Son poco frecuentes las reacciones adversas asociadas con la perfusión cuando la velocidad de perfusión de anidulafungina no excede de 1,1 mg/minuto (ver sección 4.4).

No se debe administrar Anidulafungina Normon en forma de bolus.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a otros medicamentos de la clase de las equinocandinas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Anidulafungina no se ha estudiado en pacientes con endocarditis, osteomielitis o meningitis por *Candida*.

La eficacia de Anidulafungina sólo se ha evaluado en un número limitado de pacientes neutropénicos (ver sección 5.1).

Efectos hepáticos

Se han observado niveles aumentados de enzimas hepáticas en voluntarios sanos y en pacientes tratados con anidulafungina. En algunos pacientes con patologías subyacentes graves en tratamiento concomitante con múltiples medicamentos mientras recibían anidulafungina, se han

presentado alteraciones hepáticas clínicamente significativas. En los ensayos clínicos fueron poco frecuentes los casos de disfunción hepática significativa, hepatitis y fallo hepático. En los pacientes con niveles aumentados de enzimas hepáticas durante el tratamiento con anidulafungina, se debe monitorizar la función hepática y si existe evidencia de agravamiento, valorar el beneficio/riesgo de continuar el tratamiento con anidulafungina.

Reacciones anafilácticas

Se han notificado reacciones anafilácticas, incluyendo shock, con el uso de anidulafungina. Si aparecen estas reacciones, se debe interrumpir el tratamiento con anidulafungina y administrar el tratamiento adecuado.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han notificado efectos adversos relacionados con la perfusión de anidulafungina, incluyendo erupción, urticaria, enrojecimiento, prurito, disnea, broncoespasmo e hipotensión. Los efectos adversos relacionados con la perfusión son infrecuentes cuando la velocidad de perfusión de anidulafungina no excede 1,1 mg/minuto.

En un estudio preclínico (en ratas) se ha observado que la administración concomitante de anestésicos exagera las reacciones adversas relacionadas con la perfusión (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia clínica de este hecho. Sin embargo, se debe tener cuidado cuando se coadministren anidulafungina y anestésicos.

Contenido de fructosa y sodio

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

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Anidulafungina no es ni sustrato, ni inductor, ni inhibidor clínicamente relevante, de ninguna isoenzima del citocromo P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Cabe señalar que los estudios *in vitro* no excluyen completamente posibles interacciones *in vivo*.

Se realizaron estudios de interacción de anidulafungina con otros medicamentos susceptibles de ser administrados de forma concomitante. No se recomienda ningún ajuste de dosis cuando se administra anidulafungina de forma concomitante con ciclosporina, voriconazol o tacrolimus, ni tampoco se recomienda ajuste de la dosis de anidulafungina cuando se coadministra con anfotericina B o rifampicina.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de anidulafungina en mujeres embarazadas. Se han observado ligeros efectos sobre el desarrollo en conejos a los que se les había administrado anidulafungina durante el embarazo, en presencia de toxicidad materna (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos y por lo tanto, no se recomienda el uso de anidulafungina durante el embarazo.

Lactancia

Los estudios en animales han mostrado que anidulafungina se excreta en la leche. Se desconoce si anidulafungina se excreta en la leche humana. La decisión sobre si continuar/suspender la lactancia o el tratamiento con anidulafungina debe tomarse teniendo en consideración la relación riesgo-beneficio para el niño lactante y la madre.

Fertilidad

Para anidulafungina, no hubo efectos en la fertilidad en los estudios realizados en ratas hembra y macho (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Mil quinientos sesenta y cinco (1565) sujetos recibieron dosis únicas o múltiples de anidulafungina por vía intravenosa durante los ensayos clínicos: 1308 en ensayos Fase 2/3 (923 pacientes con candidemia/candidiasis invasiva, 355 pacientes con candidiasis oral/esofágica, 30 pacientes con aspergilosis invasiva), y 257 en ensayos Fase I.

El perfil de seguridad de anidulafungina se basa en 840 pacientes con candidemia/candidiasis invasiva que recibieron la dosis diaria recomendada de 100 mg en 9 ensayos. Inicialmente, se estudiaron 204 pacientes en 3 ensayos (uno comparativo frente a fluconazol y dos no comparativos); la duración media del tratamiento intravenoso en estos pacientes fue de 13,5 días (rango, de 1 a 38 días) y 119 pacientes recibieron anidulafungina durante ≥ 14 días. En otros 6 ensayos (dos comparativos frente a caspofungina y cuatro no comparativos), se estudiaron 636 pacientes, entre los que se encontraban 53 pacientes neutropénicos y 131 pacientes con infección de tejido profundo; la duración media del tratamiento intravenoso en los pacientes neutropénicos y los pacientes con infección de tejido profundo en estos ensayos fue de 10,0 días (rango, de 1 a 42 días) y de 14,0 días (rango, de 1 a 42 días), respectivamente. Las reacciones adversas fueron generalmente de leves a moderadas y rara vez motivaron la interrupción del tratamiento.

Durante los ensayos clínicos se notificaron reacciones adversas relacionadas con la perfusión de anidulafungina, como rubor, sofocos, prurito, erupción, y urticaria, que se resumen en la Tabla 1.

Listado tabulado de reacciones adversas

En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas por cualquier causa (términos MedDRA) procedentes de 840 sujetos que recibieron la dosis de 100 mg de anidulafungina, y que fueron notificadas como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raro ($< 1/10.000$), así como de las notificaciones espontáneas con frecuencia desconocida (que no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Tabla de reacciones adversas

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Muy raro $< 1/10000$	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Coagulopatía			
Trastornos del sistema inmunológico						Shock anafiláctico, reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	Hiperglucemia				
Trastornos del sistema nervioso		Convulsiones, cefalea				
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipertensión	Rubor, sofocos			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo, disnea				
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náusea	Vómitos	Dolor en la parte superior del abdomen			
Trastornos hepatobiliares		Niveles aumentados de alanina aminotransferasa, niveles aumentados de fosfatasa alcalina en sangre, niveles aumentados de aspartato aminotransferasa, niveles aumentados de bilirrubina en sangre, colestasis	Niveles aumentados de gammaglutamil transferasa			
Trastornos de la piel y del tejido		Erupción, prurito	Urticaria			

subcutáneo						
Trastornos renales y urinarios		Niveles aumentados de creatinina en sangre				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Dolor en el lugar de la perfusión			

* Ver sección 4.4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

Como en el caso de otras sobredosis se deben utilizar las medidas generales de soporte que sean necesarias. En caso de sobredosis, pueden aparecer las reacciones adversas incluidas en la sección 4.8.

Durante los ensayos clínicos, se administró accidentalmente una dosis única de 400 mg de anidulafungina como dosis de carga. No se comunicó ninguna reacción clínica adversa. No se observó toxicidad limitante de dosis en un ensayo en 10 voluntarios sanos a los que se les administró una dosis de carga de 260 mg seguida de una dosis diaria de 130 mg; 3 de los 10 sujetos experimentaron elevaciones asintomáticas y transitorias de transaminasas (≤ 3 x Límite Superior de la Normalidad (LSN)).

Anidulafungina no se puede eliminar mediante diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos de uso sistémico, otros antimicóticos de uso sistémico, código ATC: JO2AX06

Mecanismo de acción

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

Anidulafungina inhibe selectivamente la 1,3- β -D glucanosintetasa, una enzima presente en las células fúngicas, pero no en las células de mamíferos. El resultado es la inhibición de la formación del 1,3- β -D glucano, un componente esencial de la pared celular fúngica. Anidulafungina ha demostrado actividad fungicida frente a especies de *Candida* y actividad frente a las regiones de crecimiento celular activo de la hifa de *Aspergillus fumigatus*.

Actividad *in vitro*

Anidulafungina presenta actividad *in vitro* frente a *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. tropicalis*. Para información sobre la relevancia clínica de estos hallazgos, ver “Eficacia clínica y seguridad”.

Aislados con mutaciones en la región clave del gen *diana* se han asociado a fracasos clínicos o infecciones intercurrentes. En la mayor parte de los casos clínicos se utiliza un tratamiento con caspofungina. No obstante, en los experimentos en animales, dichas mutaciones confieren resistencia cruzada a las tres equinocandinas y, por tanto, dichos aislados se clasifican como resistentes a las equinocandinas hasta contar con una mayor experiencia clínica en relación con anidulafungina.

La actividad *in vitro* de anidulafungina frente a las especies de *Candida* no es homogénea. En concreto, las CMI de anidulafungina en el caso de la *C. parapsilosis* son superiores a las observadas en otras especies de *Candida*. El Comité Europeo sobre Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST, por sus siglas en inglés) ha establecido una técnica normalizada para analizar la sensibilidad de las especies de *Candida* a anidulafungina, así como los correspondientes puntos de corte para la interpretación.

Tabla 2. Puntos de corte del EUCAST

<u>Especies de <i>Candida</i></u>	Punto de corte de la CMI (mg/l)	
	≤S (sensible)	>R (resistente)
<i>Candida albicans</i>	0,032	0,032
<i>Candida glabrata</i>	0,064	0,064
<i>Candida tropicalis</i>	0,064	0,064
<i>Candida Krusei</i>	0,064	0,064
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,002	4
<i>Otras especies de Candida</i> ²	No se dispone de suficientes datos	

¹ *C. parapsilosis* alberga una alteración intrínseca en el gen afectado, que constituye el mecanismo probable de la mayor elevación de las CMI en relación con otras especies de *Candida*. En los ensayos clínicos, el resultado para anidulafungina con *C. parapsilosis* no fue estadísticamente diferente al resultado con otras especies. No obstante, el uso de equinocandinas en el tratamiento de candidemia debida a *C. parapsilosis* puede no ser considerado tratamiento de primera línea.

² EUCAST no ha determinado puntos de corte no relacionados con la especie para anidulafungina.

Actividad *in vivo*

Anidulafungina administrada por vía parenteral fue eficaz frente a especies de *Candida* en modelos en ratón y conejo inmunocompetentes e inmunocomprometidos. El tratamiento con anidulafungina prolongó la supervivencia y también redujo la carga de las especies de *Candida* a nivel de órganos, cuando se determinó a intervalos de 24 a 96 horas tras la última dosis de tratamiento.

Las infecciones experimentales incluyeron infección diseminada por *C. albicans* en conejos neutropénicos, infección esofágica/orofaríngea en conejos neutropénicos con *C. albicans* resistente a fluconazol e infección diseminada en ratones neutropénicos con *C. glabrata* resistente a fluconazol.

Eficacia clínica y seguridad

Candidemia y otras formas de Candidiasis invasiva

Se evaluó la seguridad y la eficacia de anidulafungina en un ensayo pivotal Fase 3 multinacional, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado, en el que la mayoría de los pacientes presentaban candidemia y eran no neutropénicos y sólo un número limitado de pacientes presentaban infecciones de tejido profundo producidas por *Candida* o enfermedades que cursaran con formación de abscesos.

Aquellos pacientes con endocarditis, osteomielitis o meningitis por *Candida* o pacientes con una infección debido a *C. krusei*, fueron excluidos específicamente del ensayo. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir anidulafungina (dosis de carga intravenosa de 200 mg seguida de una dosis diaria de 100 mg por vía intravenosa) o fluconazol (dosis de carga intravenosa de 800 mg seguida de una dosis diaria de 400 mg por vía intravenosa) y fueron estratificados en función de la puntuación APACHE II (≤ 20 y > 20) y de la presencia o ausencia de neutropenia. Se administró el tratamiento durante un periodo de no menos de 14 días ni de más de 42 días. A los pacientes pertenecientes a ambos brazos del ensayo se les permitió cambiar a fluconazol oral después de al menos 10 días de terapia intravenosa, siempre que pudieran tolerar la medicación oral, que no presentaran fiebre durante al menos 24 horas, y que los cultivos sanguíneos más recientes fueran negativos para especies de *Candida*.

Los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación en estudio y con infección por *Candida* anterior a la entrada en el estudio confirmada (cultivo positivo para especies de *Candida* en una localización normalmente estéril), fueron incluidos en la población por intención de tratar modificada (MITT). En el análisis principal de eficacia (respuesta global en las poblaciones MITT al final del tratamiento intravenoso), se comparó anidulafungina con fluconazol mediante una comparación estadística preespecificada de dos pasos (no inferioridad seguida de superioridad). Para considerar una respuesta global favorable se requería mejoría clínica y erradicación microbiológica.

Los pacientes fueron seguidos durante un periodo de seis semanas tras la finalización del tratamiento.

Doscientos cincuenta y seis pacientes, de edades comprendida entre los 16 y 91 años, fueron aleatorizados al tratamiento y recibieron al menos una dosis de la medicación en estudio. Las especies aisladas con mayor frecuencia en la situación basal fueron *C. albicans* (63,8% anidulafungina, 59,3% fluconazol), seguida por *C. glabrata* (15,7%, 25,4%), *C. parapsilosis* (10,2%, 13,6%) y *C. tropicalis* (11,8%, 9,3%) con 20, 13 y 15 aislados de las 3 últimas especies, respectivamente, en el grupo de anidulafungina. La mayoría de los pacientes tenían una puntuación Apache II de ≤ 20 y muy pocos eran neutropénicos.

Los datos de eficacia, tanto globales como por subgrupos, se presentan a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3. Respuesta global favorable en la población MITT: variables principal y secundarias

	Anidulafungina	Fluconazol	Diferencia entre grupos ^a (IC 95%)
Final del Tratamiento IV (1° variable)	96/127(75,6%)	71/118 (60,2%)	15,42 (3,9, 27,0)
Solo candidemia	88/116 (75,9%)	63/103 (61,2%)	14,7 (2,5;26,9)
Otras localizaciones estériles ^b	8/11 (72,7%)	8/15 (53,3%)	-
Líquido peritoneal/absceso IA ^c	6/8	5/8	
Otros	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81.1%)	38/61 (62,3%)	-
Especies no- <i>albicans</i> ^d	32/45 (71.1%)	27/45 (60,0%)	.-
Puntuación Apache II \leq 20	82/101 (81,2%)	60/98 (61,2%)	-
Puntuación Apache II $>$ 20	14/26 (53,8%)	11/20 (55,0%)	-
No-neutropénicos (ANC, células/mm ³ $>$ 500)	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
Neutropénicos (ANC, células/mm ³ \leq 500)	2/3	2/4	-
Otras variables			
Final de Todo el Tratamiento	94/127 (74,0%)	67/118 (56,8%)	17,24 (2,9;31,6) ^e
Seguimiento en la semana 2	82/127 (64,6%)	58/118 (49,2%)	15,41 (0,4;30,4) ^e
Seguimiento en la semana 6	71/127 (55,9%)	52/118 (44,1%)	11,84 (-3,4;27,0) ^e

^aCalculado como anidulafungina menos fluconazol

^bCon o sin candidemia coexistente

^cIntra-abdominal

^dDatos presentados para pacientes con un único patógeno en la situación basal.

^eIntervalos de confianza de 98,3% ajustados post-hoc para comparaciones múltiples de puntos de tiempo secundarios.

Las tasas de mortalidad en el brazo de anidulafungina y de fluconazol se presentan a continuación, en la tabla 4.

Tabla 4. Mortalidad		
	Anidulafungina	Fluconazol

Mortalidad global en el ensayo	29/127 (22,8%)	37/118 (31,4%)
Mortalidad durante administración del tratamiento en estudio	10/127 (7,9%)	17/118 (14,4%)
Mortalidad atribuida a la infección por <i>Candida</i>	2/127 (1,6%)	5/118 (4,2%)

Otros datos sobre pacientes neutropénicos

La eficacia de anidulafungina (dosis de carga intravenosa de 200 mg seguida de 100 mg diarios por vía intravenosa) en pacientes adultos neutropénicos (definidos como aquellos pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos ≤ 500 células/mm³, una cifra de leucocitos ≤ 500 células/mm³ o clasificados como neutropénicos por el investigador en la situación basal) con candidiasis invasiva confirmada microbiológicamente se evaluó en un análisis de datos agrupados procedentes de 5 ensayos prospectivos (1 comparativo frente a caspofungina y 4 abiertos no comparativos). Los pacientes recibieron tratamiento durante un mínimo de 14 días. A los pacientes clínicamente estables se les permitió cambiar a un tratamiento oral con azoles tras un plazo mínimo de entre 5 y 10 días de tratamiento con anidulafungina. En el análisis se incluyó a un total de 46 pacientes, la mayoría de los cuales presentaban únicamente candidemia (84,8%; 39/46). Los patógenos aislados con mayor frecuencia en la situación basal fueron *C. tropicalis* (34,8%; 16/46), *C. krusei* (19,6%; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4%; 8/46), *C. albicans* (15,2%; 7/46) y *C. glabrata* (15,2%; 7/46). La tasa de respuesta global favorable al Final del Tratamiento Intravenoso (criterio principal de valoración) fue de 26/46 (56,5%) y al Final de Todo el Tratamiento, de 24/46 (52,2%). La mortalidad por cualquier causa hasta el final del ensayo (Visita de Seguimiento en la Semana 6) fue de 21/46 (45,7%).

La eficacia de anidulafungina en pacientes adultos neutropénicos (definidos como aquellos pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos ≤ 500 células/mm³ en la situación basal) con candidiasis invasiva se evaluó en un ensayo prospectivo, doble ciego, aleatorizado, controlado. Los pacientes que reunían los requisitos recibieron anidulafungina (dosis de carga intravenosa de 200 mg seguida de 100 mg diarios por vía intravenosa) o caspofungina (dosis de carga intravenosa de 70 mg seguida de 50 mg diarios por vía intravenosa) (aleatorización en una proporción de 2:1). Los pacientes recibieron tratamiento durante un mínimo de 14 días. A los pacientes clínicamente estables se les permitió cambiar a un tratamiento oral con azoles tras un plazo mínimo de 10 días de tratamiento con el fármaco del ensayo. En el ensayo participaron un total de 14 pacientes neutropénicos con candidiasis invasiva confirmada microbiológicamente (población MITT) (11 con anidulafungina; 3 con caspofungina). La mayoría de los pacientes presentaban únicamente candidemia. Los patógenos aislados con mayor frecuencia en la situación basal fueron *C. tropicalis* (4 con anidulafungina, 0 con caspofungina), *C. parapsilosis* (2 con anidulafungina, 1 con caspofungina), *C. krusei* (2 con anidulafungina, 1 con caspofungina) y *C. ciferrii* (2 con anidulafungina, 0 con caspofungina). La tasa de respuesta global favorable al Final del Tratamiento Intravenoso (criterio principal de valoración) fue de 8/11 (72,7%) para

anidulafungina y de 3/3 (100,0%) para caspofungina (diferencia: -27,3; IC 95%: -80,9, 40,3); la tasa de respuesta global favorable al Final de Todo el Tratamiento fue de 8/11 (72,7%) para anidulafungina y de 3/3 (100,0%) para caspofungina (diferencia: -27,3; IC 95%: -80,9, 40,3). La mortalidad por cualquier causa hasta la visita de Seguimiento en la semana 6 para anidulafungina (población MITT) fue de 4/11 (36,4%) y de 2/3 (66,7%) para caspofungina.

En un análisis de datos agrupados procedentes de 4 ensayos prospectivos, abiertos, no comparativos, de diseño similar se identificaron pacientes con candidiasis invasiva microbiológicamente confirmada (población MITT) y neutropenia. La eficacia de anidulafungina (dosis de carga intravenosa de 200 mg seguida de 100 mg diarios por vía intravenosa) se evaluó en 35 pacientes adultos neutropénicos, definidos como aquellos pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos ≤ 500 células/mm³ o una cifra de leucocitos ≤ 500 células/mm³ (22 pacientes) o clasificados como neutropénicos por el investigador en la situación basal (13 pacientes). Todos los pacientes recibieron tratamiento durante un mínimo de 14 días. A los pacientes clínicamente estables se les permitió cambiar a un tratamiento oral con azoles tras un plazo mínimo de entre 5 y 10 días de tratamiento con anidulafungina. La mayoría de los pacientes presentaban únicamente candidemia (85,7%). Los patógenos aislados con mayor frecuencia en la situación basal (84,8%; 39 de 46). Los patógenos aislados con mayor frecuencia en la situación basal fueron *C. tropicalis* (12 pacientes), *C. albicans* (7 pacientes), *C. glabrata* (7 pacientes), *C. krusei* (7 pacientes) y *C. parapsilosis* (6 pacientes). La tasa de respuesta global favorable al Final del Tratamiento Intravenoso (criterio principal de valoración) fue de 18/35 (51,4%) y de 16/35 (45,7%) al Final de Todo el Tratamiento. La mortalidad por cualquier causa hasta el Día 28 fue de 10/35 (28,6%). La tasa de respuesta global favorable al Final del Tratamiento Intravenoso y al Final de Todo el Tratamiento fue en ambos casos de 7/13 (53,8%) en los 13 pacientes con neutropenia evaluados por el investigador en la situación basal.

Otros datos de pacientes con infecciones de tejido profundo

La eficacia de anidulafungina (dosis de carga intravenosa de 200 mg seguida de 100 mg diarios por vía intravenosa) en pacientes adultos con candidiasis de tejido profundo microbiológicamente confirmada se evaluó en un análisis de datos agrupados procedentes de 5 ensayos prospectivos (1 comparativo y 4 abiertos) de diseño similar. Los pacientes recibieron tratamiento durante un mínimo de 14 días. En los 4 ensayos abiertos se permitió cambiar a un tratamiento oral con azoles tras un plazo mínimo de entre 5 y 10 días de tratamiento con anidulafungina. En el análisis se incluyó a un total de 129 pacientes. Veintiuno (16,3%) presentaban candidemia concomitante. La puntuación APACHE II media fue de 14,9 (rango, 2–44). Los focos de infección más frecuentes fueron la cavidad peritoneal (54,3%; 70 de 129), el sistema hepatobiliar (7,0%; 9 de 129), la cavidad pleural (5,4%; 7 de 129) y el riñón (3,1%; 4 de 129). Los patógenos aislados con mayor frecuencia de una localización de tejido profundo en la situación basal fueron *C. albicans* (64,3%; 83 de 129), *C. glabrata* (31,0%; 40 de 129), *C. tropicalis* (11,6%; 15 de 129) y *C. krusei* (5,4%; 7 de 129). En la Tabla 5 se resumen la tasa de respuesta global favorable al Final del Tratamiento Intravenoso (criterio principal de valoración) y al Final de Todo el Tratamiento, así como la mortalidad por cualquier causa hasta la visita de Seguimiento en la semana 6.

Tabla 5. Tasa de respuesta global favorable^a y mortalidad por cualquier causa en pacientes con candidiasis de tejido profundo, análisis combinado

	Población MITT n/N (%)
Tasa de respuesta global favorable al FTIV^b	
General	102/129 (79,1)
Cavidad peritoneal	51/70 (72,9)
Sistema hepatobiliar	7/9 (77,8)
Cavidad pleural	6/7 (85,7)
Riñón	3/4 (75,0)
Respuesta global favorable al FTT^b	94/129 (72,9)
Mortalidad por cualquier causa	40/129 (31,0)

^aLa respuesta global favorable se definió como el éxito tanto clínico como microbiológico.

^bFTIV: final del tratamiento intravenoso; FTT: final de todo el tratamiento

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas generales

Se ha caracterizado la farmacocinética de anidulafungina en sujetos sanos, poblaciones especiales y en pacientes. Se observó una baja variabilidad interindividual en la exposición sistémica (coeficiente de variación de ~25%). Se alcanzó el estado estacionario al día siguiente de administrar la dosis de carga (el doble de la dosis de mantenimiento diaria).

Distribución

La farmacocinética de anidulafungina se caracteriza por una rápida semivida de distribución (0,5-1 hora) y un volumen de distribución de 30-50 l, que es similar al volumen total de fluido corporal. Anidulafungina se une extensamente (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas. No se han realizado ensayos específicos de distribución tisular de anidulafungina en humanos. Por lo tanto, no se conoce si anidulafungina penetra en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o a través de la barrera hematoencefálica.

Biotransformación

No se ha observado metabolismo hepático de anidulafungina. Anidulafungina no es ni sustrato, ni inductor o inhibidor clínicamente relevante de las isoenzimas del citocromo P450. Es poco probable que anidulafungina tenga efectos clínicamente relevantes sobre el metabolismo de fármacos que se metabolizan por las isoenzimas del citocromo P450.

Anidulafungina experimenta una lenta degradación química a temperatura y pH fisiológico dando lugar a un péptido de anillo abierto carente de actividad antifúngica. La semivida de degradación de anidulafungina *in vitro* bajo condiciones fisiológicas es de 24 horas aproximadamente. *In vivo*, el producto con anillo abierto es posteriormente transformado a péptidos de degradación y eliminado principalmente mediante excreción biliar.

Eliminación

El aclaramiento de anidulafungina es de alrededor de 1 l/h. Anidulafungina tiene una semivida de eliminación de aproximadamente 24 horas, que caracteriza la mayor parte del perfil de concentraciones plasmáticas frente al tiempo, y una semivida terminal de 40-50 horas que caracteriza la fase de eliminación terminal.

En un ensayo clínico de dosis únicas, se administró anidulafungina (~88 mg) radiomarcada (^{14}C) a voluntarios sanos. Aproximadamente el 30% de la dosis radiactiva administrada se eliminó en las heces en 9 días, y menos del 10% de esa fracción de dosis eliminada por heces era fármaco inalterado.

Menos del 1% de la dosis radiactiva administrada se excretó en orina, lo que indica que el aclaramiento renal es insignificante. Las concentraciones de anidulafungina cayeron por debajo de los límites inferiores de cuantificación 6 días después de la administración de la dosis. Ocho semanas después de administrar la dosis de fármaco marcado se detectaron cantidades insignificantes de radiactividad en sangre, orina y heces.

Linealidad

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

Poblaciones especiales

Pacientes con infecciones fúngicas

La farmacocinética de anidulafungina en pacientes con infecciones fúngicas es similar a la observada en voluntarios sanos en función de los datos de análisis farmacocinéticos poblacionales. Con un régimen de dosis diaria de 200/100 mg y un índice de perfusión de 1,1 mg/min, la C_{max} y las concentraciones mínimas (C_{min}) en estado estacionario pueden alcanzar valores aproximados de 7 y 3 mg/l, respectivamente, con un promedio de AUC en estado estacionario de aproximadamente 110 mg.h/l.

Peso

Aunque en el análisis farmacocinético poblacional se identificó el peso como fuente de variabilidad para el aclaramiento, el peso tiene poca relevancia clínica en la farmacocinética de anidulafungina.

Sexo

Las concentraciones plasmáticas de anidulafungina fueron similares en hombres y mujeres sanos. En los ensayos de dosis múltiples en pacientes, el aclaramiento del fármaco fue ligeramente más rápido en hombres (aproximadamente un 22%).

Ancianos

El análisis farmacocinético poblacional mostró que el aclaramiento era ligeramente diferente entre el grupo de ancianos (pacientes ≥ 65 , mediana $Cl = 1,07$ l/h) y el de no ancianos (pacientes < 65 , mediana $Cl = 1,22$ l/h). No obstante, el rango de aclaramiento fue similar.

Raza

La farmacocinética de anidulafungina fue similar en individuos de raza blanca, negra, asiática e hispanoamericanos.

Infección por VIH

No se requiere ajuste de dosis en sujetos con infección por VIH, independientemente del tratamiento antirretroviral concomitante.

Insuficiencia hepática

Anidulafungina no se metaboliza hepáticamente. Se estudió la farmacocinética de anidulafungina en sujetos con insuficiencia hepática de clase A, B o C de Child-Pugh. Las concentraciones de anidulafungina no aumentaron en sujetos con cualquier grado de insuficiencia hepática. Aunque se observó una ligera disminución en el AUC en pacientes con insuficiencia hepática de clase C de Child-Pugh, la disminución estuvo dentro del rango de las estimaciones poblacionales para sujetos sanos.

Insuficiencia renal

El aclaramiento renal de anidulafungina es insignificante (<1%). En un ensayo clínico en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada, grave y terminal (dependiente de diálisis), la farmacocinética de anidulafungina fue similar a la observada en sujetos con una función renal normal. Anidulafungina no se puede eliminar mediante diálisis y se puede administrar con independencia del momento en el que se realice la hemodiálisis.

Pediatría

Se estudió la farmacocinética de anidulafungina después de al menos 5 dosis diarias en 24 pacientes inmunocomprometidos, pediátricos (2 a 11 años) y adolescentes (12 a 17 años), que presentaban neutropenia. El estado estacionario se alcanzó al día siguiente de administrar una dosis de carga (dos veces la dosis de mantenimiento), y la C_{max} en estado estacionario y el AUC_{ss} aumentaron de forma proporcional con respecto a la dosis. La exposición sistémica tras dosis diarias de mantenimiento de 0,75 y 1,5 mg/kg/día en esta población fue comparable con la observada en adultos después de la administración de 50 y 100 mg/día, respectivamente. Ambos regímenes fueron bien tolerados por estos pacientes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los ensayos de 3 meses de duración en ratas y monos, se observó evidencia de toxicidad hepática, lo que incluyó enzimas elevadas y alteraciones morfológicas, para dosis del orden de 4 a 6 veces superiores a la exposición clínica esperada. Los ensayos de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* con anidulafungina no mostraron evidencia de potencial genotóxico. No se han realizado ensayos a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de anidulafungina.

La administración de anidulafungina a ratas no mostró ningún efecto sobre la reproducción, incluyendo la fertilidad tanto del macho como de la hembra.

Anidulafungina atraviesa la barrera placentaria en ratas y se detectaron niveles plasmáticos en los fetos.

Se realizaron ensayos sobre el desarrollo embrionario fetal con dosis comprendidas entre 0,2 a 2 veces (ratas) y entre 1 a 4 veces (conejos) la dosis de mantenimiento propuesta de 100 mg/día.

Anidulafungina no produjo toxicidad sobre el desarrollo en ratas para la dosis más alta estudiada. Los efectos sobre el desarrollo observados en conejos (peso de fetos ligeramente reducido) ocurrieron sólo con la dosis más alta estudiada que también produjo toxicidad materna.

La concentración de anidulafungina en el cerebro fue baja (relación cerebro/plasma de aproximadamente 0,2) en ratas adultas y neonatas sin infección tras una única dosis. Sin embargo, la concentración en el cerebro aumentó en ratas neonatas sin infección tras cinco dosis diarias (relación cerebro/plasma de aproximadamente 0,7). En estudios con dosis múltiples en conejos con candidiasis diseminada y en ratones con infección del SNC por *Candida*, anidulafungina demostró reducir la carga fúngica en el cerebro.

Se administraron tres niveles de dosis de anidulafungina a ratas que fueron posteriormente anestesiadas durante una hora utilizando una combinación de ketamina y xilazina. Las ratas que recibieron la dosis alta experimentaron reacciones adversas relacionadas con la perfusión que fueron exacerbadas por la anestesia. Algunas ratas que recibieron la dosis intermedia experimentaron reacciones similares, pero únicamente después de la administración de la anestesia. No hubo ninguna reacción adversa en los animales que recibieron la dosis baja ni en presencia ni en ausencia de anestesia, y tampoco hubo ninguna reacción adversa relacionada con la perfusión en el grupo que recibió la dosis intermedia en ausencia de anestesia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fructosa

Manitol (E 421)

Polisorbato 80

Ácido tartárico

Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos o electrolitos a excepción de los que se incluyen en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

2 años

Se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida es de 24 horas a 25°C y 48 horas a 25°C tras reconstitución y dilución (con cloruro de sodio 0,9% o con solución de glucosa 5%).

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, los tiempos de almacenamiento y las condiciones de uso antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no durarán más de 24 horas a 25°C tras reconstitución y 48 horas a 25°C entre tras reconstitución y dilución, a menos que la reconstitución / dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio Tipo I de 32 ml con tapón clorobutilo y tapa de aluminio con cierre tipo flip-off. Presentados en formato de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No hay requerimientos especiales para su eliminación.

Anidulafungina debe ser reconstituido con agua para preparaciones inyectables y posteriormente diluido ÚNICAMENTE con solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para perfusión ó con solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión. No se ha establecido la compatibilidad de la solución reconstituida de Anidulafungina con sustancias intravenosas, aditivos u otros medicamentos, a excepción de con solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para perfusión o solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión.

Reconstitución

Cada vial se debe reconstituir en condiciones asépticas con 30 ml de agua para preparaciones inyectables para conseguir una concentración de 3,33 mg/ml. El tiempo de reconstitución puede ser de hasta 5 minutos. Tras la dilución, se debe desechar la solución si se identifican partículas sólidas o un cambio de coloración.

Dilución y perfusión

Se debe transferir de forma aséptica el contenido del/de los vial/es reconstituido/s a una bolsa (o frasco) para administración intravenosa que contenga solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para perfusión, ó solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión, para así obtener una concentración de anidulafungina de 0,77 mg/ml. En la siguiente tabla se presentan los volúmenes requeridos para cada dosis.

Requisitos de dilución para la administración de Anidulafungina

Dosis	Número de viales de polvo	Volumen total reconstituido	Volumen^A para perfusión	Volumen total para perfusión^B	Velocidad de perfusión	Duración mínima de perfusión
100 mg	1	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min	90 min
200 mg	2	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min	180 min

^A ó 9 mg/ml (0.9%) de cloruro de sodio para perfusión, o 50 mg/ml (5%) de glucosa para perfusión

^B La concentración de la solución para perfusión es 0,77 mg/ml

La velocidad de perfusión no debe exceder 1.1 mg/min (equivalente a 1,4 ml/min una vez completada la reconstitución y posterior dilución, según las instrucciones descritas) (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

Los medicamentos para uso parenteral deben inspeccionarse visualmente para comprobar si existen partículas sólidas o cambio de coloración previa a la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Desechar la solución si se identifican partículas sólidas o un cambio de coloración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6. 28760 Tres Cantos, Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): <http://www.aemps.gob.es/>.