

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Anidulafungina Fresenius Kabi 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 100 mg 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: 100 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.

Polvo de color blanco a blanquecino.

La solución reconstituida tiene un pH de 3,5 a 5,5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de candidiasis invasiva en pacientes adultos y pediátricos de 1 mes a < 18 años (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con anidulafungina debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas.

Posología

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.

Población adulta (posología y duración del tratamiento)

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 se debe continuar por lo menos durante 14 días después del último cultivo con resultado positivo. 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 sexo, peso, raza, por ser VIH positivo ni en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Población pediátrica (1 mes a < 18 años) (posología y duración del tratamiento)

Se debe administrar una dosis de carga única de 3,0 mg/kg (que no exceda los 200 mg) en el Día 1 y posteriormente una dosis de mantenimiento diaria de 1,5 mg/kg (que no exceda los 100 mg).

La duración del tratamiento se establecerá en función de la respuesta clínica del paciente.

En general, el tratamiento antifúngico se debe continuar al menos durante 14 días después del último cultivo con resultado positivo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de anidulafungina en recién nacidos (< 1 mes) (ver sección 4.4).

Forma de administración

Para uso intravenoso exclusivamente.

Anidulafungina 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 para la solución de perfusión final antes de su uso. Para un paciente pediátrico, el volumen de solución para perfusión requerido para administrar la dosis variará dependiendo del peso del niño. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración (ver sección 6.6).

La apariencia tras la reconstitución es una solución transparente, de incolora a ligeramente amarilla.

Se recomienda administrar anidulafungina 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 este medicamento 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).

Población pediátrica

No se recomienda el tratamiento con Anidulafungina Fresenius Kabi en recién nacidos (<1 mes). El tratamiento de los recién nacidos requiere el examen del alcance de la candidiasis diseminada, incluido el sistema nervioso central (SNC). Los modelos de infección preclínicos indican que se necesitan dosis más altas de anidulafungina para lograr una penetración adecuada en el SNC (ver sección 5.3), lo que resulta en dosis más altas de polisorbato 80, un excipiente usado en la formulación. Las altas dosis de polisorbatos se han asociado a toxicidades potencialmente mortales en los recién nacidos como se notifica en la literatura médica.

No hay datos clínicos que respalden la eficacia y seguridad de dosis más altas de anidulafungina que las recomendadas en la sección 4.2.

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 (ver sección 4.8).

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

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

Los bebés y los niños (menores de 2 años) podrían no estar diagnosticados de IHF. Los medicamentos (que contienen fructosa) que se administran por vía intravenosa pueden resultar potencialmente mortales y no se deben administrar a esta población a menos que exista una necesidad clínica absoluta y no exista ninguna otra alternativa disponible. Antes de recibir este medicamento, se debe revisar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a los síntomas de IHF.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) 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 hay datos relativos al uso de anidulafungina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar anidulafungina durante el embarazo, a menos que el beneficio para la madre compense el potencial riesgo para el feto.

Lactancia

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

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

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Durante los ensayos clínicos se notificaron reacciones adversas relacionadas con la perfusión de anidulafungina, como erupción, prurito, disnea, broncoespasmo, hipotensión (acontecimientos frecuentes), rubor, sofocos y urticaria (acontecimientos poco frecuentes), que se resumen en la Tabla 1 (ver sección 4.4).

Tabla 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 frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) así como de las notificaciones espontáneas con frecuencia no conocida (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 $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy raras $< 1/10.000$	Frecuencia 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	Hiper glucemia				
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 gamma-glutamilttransferasa			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, prurito	Urticaria			
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.

Población pediátrica

La seguridad de anidulafungina se investigó en 68 pacientes pediátricos (1 mes a <18 años) con candidiasis invasiva, incluida candidemia (CCI) en un estudio pediátrico prospectivo, abierto y no comparativo (ver sección 5.1). Las frecuencias de ciertos acontecimientos adversos hepatobiliares, incluidos niveles aumentados de alanina aminotransferasa (ALT) y niveles aumentados de aspartato aminotransferasa (AST), aparecieron con una frecuencia más alta (7-10%) en estos pacientes pediátricos que la observada en adultos (2%). Aunque el azar o las diferencias en la gravedad de la enfermedad subyacente pueden haber contribuido, no se puede excluir que las reacciones adversas hepatobiliares aparezcan con mayor frecuencia en pacientes pediátricos en comparación con los adultos.

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)).

Durante un ensayo clínico pediátrico, un sujeto recibió una dosis de anidulafungina que representaban el 143% de la dosis prevista. No se notificaron reacciones adversas clínicas.

Anidulafungin 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

Anidulafungin 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

Anidulafungin presenta actividad *in-vitro* frente a *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* y *C. tropicalis*. Para la 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 Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST, por sus siglas en inglés) ha establecido una técnica normalizada para analizar la susceptibilidad de las especies de *Candida* a anidulafungina, así como los correspondientes puntos de corte para la interpretación.

TABLA 2. PUNTOS DE CORTE DE EUCAST

<u>Especies de <i>Candida</i></u>	Punto de corte de la CMI (mg/l)	
	≤S (susceptible)	>R (resistente)
<i>Candida albicans</i>	0,03	0,03
<i>Candida glabrata</i>	0,06	0,06
<i>Candida tropicalis</i>	0,06	0,06
<i>Candida krusei</i>	0,06	0,06
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	4	4
<i>Otras especies de Candida</i> ¹	No se dispone de suficientes datos	

¹ Los puntos de corte no relacionados con especies se han determinado principalmente sobre la base de datos PK / PD y son independientes de las distribuciones CMI de especies específicas de *Candida*. Se usan solo para organismos que no tienen puntos de corte específicos.

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 el medicamento 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 del medicamento 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: variable principal y secundarias			
	Anidulafungina	Fluconazol	Diferencia entre grupos ^a (IC 95%)
Final del Tratamiento IV (1º variable)	96/127 (75,6%)	71/118 (60,2%)	15,42 (3,9; 27,0)
Sólo 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 ≤ 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 ≤ 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

^b Con o sin candidemia coexistente

^c Intra-abdominal

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

^e Intervalos 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 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). 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 en tejido profundo, análisis combinado	
Población MITT n/N (%)	
Tasa de respuesta global favorable al FTIV^b	
General	102/129 (79,1)
Cavidad Pleural	51/70 (72,9)
Tracto hepatobiliar	7/9 (77,8)
Cavidad pleural	6/7 (85,7)
Riñón	3/4 (75,0)
Tasa de respuesta global favorable al FTT^b	94/129 (72,9)
Mortalidad por cualquier causa	40/129 (31,0)

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

^b FTIV: final del tratamiento intravenoso; FTT: final de todo el tratamiento

Población pediátrica

Un estudio prospectivo, abierto, no comparativo y multinacional evaluó la seguridad y eficacia de anidulafungina en 68 pacientes pediátricos de 1 mes a <18 años con candidiasis invasiva, incluida candidemia (CCI). Los pacientes fueron estratificados en función de la edad (1 mes a <2 años, 2 a <5 años y 5 a <18 años) y recibieron anidulafungina intravenosa una vez al día (dosis de carga de 3,0 mg/kg en el Día 1 y una dosis de mantenimiento diaria de 1,5 mg/kg posteriormente) durante un máximo de 35 días seguida de un cambio opcional a fluconazol oral (6-12 mg/kg/día, máximo 800 mg/día). El seguimiento de los pacientes se llevó a cabo a las 2 y 6 semanas después del FTT.

De los 68 pacientes que recibieron anidulafungina, 64 tenían infección por *Candida* confirmada

microbiológicamente y se evaluó su eficacia en la población por intención de tratar modificada (MITT). En general, 61 pacientes (92,2%) tenían *Candida* aislada de sangre únicamente. Los patógenos aislados con más frecuencia fueron *Candida albicans* (25 [39,1%] pacientes), seguidos de *Candida parapsilosis* (17 [26,6%] pacientes) y *Candida tropicalis* (9 [14,1%] pacientes). Una respuesta global favorable se definió como una respuesta clínica favorable (cura o mejoría) y una respuesta microbiológica favorable (eliminación o supuesta eliminación). Las tasas generales de respuesta global favorable en la población MITT se presentan en la tabla 6.

Tabla 6. Resumen de la respuesta global favorable en función del grupo de edad, población MITT					
		Respuesta global favorable, n (%)			
Punto temporal	Respuesta global	1 mes a <2 años (N = 16) n (n/N, %)	2 a <5 años (N = 18) n (n/N, %)	5 a <18 años (N = 30) n (n/N, %)	Global (N = 64) n (n/N, %)
FTIV	Favorable	11 (68,8)	14 (77,8)	20 (66,7)	45 (70,3)
	IC 95%	(41,3, 89,0)	(52,4, 93,6)	(47,2, 82,7)	(57,6, 81,1)
FTT	Favorable	11 (68,8)	14 (77,8)	21 (70,0)	46 (71,9)
	IC 95%	(41,3, 89,0)	(52,4, 93,6)	(50,6, 85,3)	(59,2, 82,4)
2 semanas de S	Favorable	11 (68,8)	13 (72,2)	22 (73,3)	46 (71,9)
	IC 95%	(41,3, 89,0)	(46,5, 90,3)	(54,1, 87,7)	(59,2, 82,4)
6 semanas de S	Favorable	11 (68,8)	12 (66,7)	20 (66,7)	43 (67,2)
	IC 95%	(41,3, 89,0)	(41,0, 86,7)	(47,2, 82,7)	(54,3, 78,4)

IC 95% = intervalo de confianza exacto del 95% para proporciones binomiales utilizando el método Clopper-Pearson; FTIV = fin del tratamiento intravenoso; FTT = fin de todo el tratamiento; S = seguimiento; MITT = intención de tratar modificada; N = número de sujetos en la población; n = número de sujetos con respuestas

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas generales

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 años, mediana $Cl = 1,07$ l/h) y el de no ancianos (pacientes < 65 años, 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.

Población pediátrica

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.

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

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 maternal.

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 sistema nervioso central (SNC) por *Candida*, anidulafungina demostró reducir la carga fúngica en el cerebro. Los resultados de los estudios farmacocinético-farmacodinámicos en modelos de conejo de candidiasis diseminada y meningoencefalitis hematógena por *Candida* indicaron que se necesitaban dosis más altas de anidulafungina para tratar de manera óptima las infecciones de los tejidos del SNC en relación con los tejidos que no son del SNC (ver sección 4.4).

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.

Los estudios realizados en ratas jóvenes no indicaron una mayor susceptibilidad a la hepatotoxicidad por anidulafungina en comparación con los animales adultos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Fructosa
Manitol (E-421)
Polisorbato 80
Ácido tartárico
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

24 meses

Solución reconstituida

Se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida es de 24 horas a 25°C.

Solución para perfusión

Se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso de la solución para perfusión es de 48 horas a 25°C. No congelar.

Desde el punto de vista microbiológico, una vez reconstituido o diluido, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 24 horas entre 2°C y 8°C (en nevera), a menos que la reconstitución y la dilución hayan sido realizadas en condiciones asépticas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

Se permiten excursiones de 96 horas hasta 25°C, y el polvo puede volver a ser almacenado en nevera.

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 30 ml con tapón de goma de bromobutilo con revestimiento de fluopolímero y cápsula de aluminio con cierre tipo flip-off.

Tamaño de envase 1 vial.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No hay requerimientos especiales para su eliminación.

Anidulafungina Fresenius Kabi 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 o con solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión. No se ha establecido la compatibilidad de la solución reconstituida de Anidulafungina Fresenius Kabi 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. La apariencia de la solución tras la reconstitución es transparente, de incolora a ligeramente amarillo.

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 Anidulafungin Fresenius Kabi

Dosis	Número de vials de polvo	Volumen total reconstituido	Volumen para perfusión ^A	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

El contenido de un vial reconstituido debe diluirse de acuerdo con la tabla anterior para lograr una concentración final de solución para perfusión de 0,77 mg/ml. Para pacientes pediátricos de 1 mes a <18 años, el volumen de solución de perfusión necesario para administrar la dosis variará en función del peso del paciente (ver sección 4.2).

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)

La solución debe inspeccionarse visualmente para comprobar si existen partículas sólidas o cambio de coloración previa a la administración. 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

Fresenius Kabi España S.A.U
C/Marina 16-18
08005 Barcelona
España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Noviembre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) www.aemps.gob.es