

1. NOME DO MEDICAMENTO

Anidulafungina Farmoz 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de anidulafungina. A solução reconstituída contém 3,33 mg/ml de anidulafungina e a solução diluída contém 0,77 mg/ml de anidulafungina.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Frutose 102,5 mg por frasco para injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Sólido liofilizado branco a esbranquiçado.

A solução reconstituída tem um pH de 3,5 a 5,5.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da candidíase invasiva em doentes adultos (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Anidulafungina Farmoz deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento de infeções fúngicas invasivas.

Posologia

Devem ser obtidas amostras da cultura fúngica antes da terapêutica. A terapêutica pode ser iniciada antes dos resultados da cultura serem conhecidos e pode ser ajustada em concordância, uma vez que estes estejam disponíveis.

Deve ser administrada uma dose de carga única de 200 mg no Dia 1, seguida de 100 mg diários a partir daí. A duração do tratamento deve ser baseada na resposta clínica do doente.

Duração de tratamento

Geralmente, a terapêutica antifúngica deve ser mantida pelo menos durante 14 dias após a última cultura positiva.

Não existem dados suficientes para sustentar a dose de 100 mg por períodos superiores a 35 dias de tratamento.

Doentes com compromisso hepático e renal

Não são necessários ajustes da dose para doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou

grave. Não são necessários ajustes da dose para doentes com qualquer grau de compromisso renal,

incluindo os que estão a fazer diálise. Anidulafungina Farmoz pode ser administrado independentemente do tempo de hemodiálise (ver secção 5.2).

Outras populações especiais

Não são necessários ajustes da dose para doentes adultos relativamente ao sexo, peso, etnia, positividade para o VIH ou com idade avançada (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia da anidulafungina em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Apenas para via intravenosa.

Anidulafungina Farmoz deve ser reconstituído com água para injetáveis para uma concentração de 3,33 mg/ml e, subseqüentemente, diluído para uma concentração de 0,77 mg/ml. Para instruções sobre a reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

É recomendado que Anidulafungina Farmoz seja administrado a uma taxa de perfusão que não exceda 1,1 mg/minuto (equivalente a 1,4 ml/minuto quando reconstituído e diluído de acordo com as indicações). As reações associadas à perfusão são pouco frequentes quando a taxa de perfusão da anidulafungina não excede 1,1 mg/minuto (ver secção 4.4).

Anidulafungina Farmoz não pode ser administrado como uma injeção em bólus.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipersensibilidade a outros medicamentos da classe das equinocandinas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A anidulafungina não foi estudada em doentes com endocardite, osteomielite ou meningite por *Candida*.

A eficácia da anidulafungina só foi avaliada num número limitado de doentes neutropénicos (ver secção 5.1).

Efeitos hepáticos

Foi observado aumento dos níveis de enzimas hepáticas em indivíduos saudáveis e doentes tratados com anidulafungina. Em alguns doentes com patologias graves subjacentes que estavam a receber concomitantemente com a anidulafungina outros fármacos, ocorreram anomalias hepáticas clinicamente significativas. Casos de disfunção hepática significativa, hepatite e de falência hepática foram pouco frequentes em ensaios clínicos. Os doentes com aumento das enzimas hepáticas durante a terapêutica com a anidulafungina devem ser monitorizados para evidência de agravamento da função hepática e avaliados para o risco/benefício de continuar a terapêutica com anidulafungina.

Reações anafiláticas

Foram notificadas reações anafiláticas, incluindo choque, com a utilização da anidulafungina. Se ocorrerem estas reações, a anidulafungina deve ser descontinuada e deve ser administrado um tratamento apropriado.

Reações relacionadas com a perfusão

Foram notificados acontecimentos adversos com a anidulafungina relacionados com a perfusão, incluindo erupção cutânea, urticária, rubor, prurido, dispneia, broncospasmo e hipotensão. Os acontecimentos adversos relacionados com a perfusão são pouco frequentes quando a taxa de perfusão da anidulafungina não excede 1,1 mg/minuto (ver secção 4.8).

Foi observada exacerbação de reações relacionadas com a perfusão por coadministração de anestésicos num estudo não-clínico (rato) (ver secção 5.3). Não se conhece a relevância clínica desta observação. Contudo, recomenda-se precaução quando se coadministra a anidulafungina com agentes anestésicos.

Conteúdo em frutose

Este medicamento não pode ser dado aos doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) a menos que estritamente necessário.

Tem de ser recolhido um histórico detalhado relativamente aos sintomas da IHF para cada doente antes de lhe ser administrado este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A anidulafungina não é um substrato indutor ou inibidor clinicamente relevante das isoenzimas do citocromo P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). De notar que os estudos in vitro não excluem por completo a possibilidade de interações in vivo.

Foram realizados estudos de interação medicamentosa com a anidulafungina e outros fármacos passíveis de serem coadministrados. Não é recomendado o ajuste da dose de nenhum dos fármacos quando a anidulafungina é coadministrada com a ciclosporina, voriconazol ou tacrolímus, e não é recomendado ajuste da dose de anidulafungina quando é coadministrada com anfotericina B ou rifampicina.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de anidulafungina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Anidulafungina Farmoz não é recomendado durante a gravidez a não ser que o benefício para a mãe claramente supere o risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se a anidulafungina é excretada no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de anidulafungina no leite.

Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Ecalta tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício terapêutico para a mulher.

Fertilidade

Não existem efeitos na fertilidade em estudos realizados em ratos machos e fêmeas, para a anidulafungina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foram notificadas reações adversas com a anidulafungina relacionadas com a perfusão em ensaios clínicos, incluindo erupção cutânea, prurido, dispneia, broncospasma, hipotensão (acontecimentos frequentes), rubor, rubor acompanhado por calor, e urticária (acontecimentos pouco frequentes), que se encontram resumidas na Tabela 1(ver secção 4.4).

Lista tabular das reações adversas

A tabela abaixo inclui as reações adversas por todas as causas (termos MedDRA) de 840 indivíduos que receberam 100 mg de anidulafungina, com uma frequência correspondente a muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$) e notificações espontâneas com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados existentes). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1. Tabela de Reações Adversas

Classe de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito Frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100$, $< 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Raros $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Muito raros $< 1/10.000$
Doenças do sangue e do sistema linfático			Coagulopatia		
Doenças do sistema imunitário					
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliemia	Hiperglicemia			
Doenças do sistema nervoso		Convulsão, cefaleia			

Vasculopatias		Hipotensão, hipertensão	Rubor, rubor acompanhado por calor		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Broncospasmo, Dispneia			
Doenças gastrointestinais	Diarreia, náusea	Vómito	Dor no abdómen superior		
Afeções hepatobiliares		Aumento da alanina aminotransferase, aumento da fosfatase alcalina sérica, aumento da aspartato aminotransferase , aumento da bilirrubina sérica, colestase	Aumento da Gamaglutamiltransferase		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea, prurido	Urticária		
Doenças renais e urinárias		Aumento da creatinina sérica			
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Dor no local da perfusão		

* Ver secção 4.4

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do medicamento: 800222444 (gratuita)
Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Tal como em qualquer sobredosagem, devem ser utilizadas as medidas gerais de suporte necessárias.

Em caso de sobredosagem, podem ocorrer as reações adversas mencionadas na secção 4.8.

Durante os ensaios clínicos administrou-se inadvertidamente uma dose única de 400 mg de anidulafungina como dose de carga. Não se notificaram reações adversas clínicas. Não se observou toxicidade limitante da dose num estudo com 10 voluntários saudáveis, a quem foi administrada uma dose de carga de 260 mg, seguida de 130 mg diárias; 3 dos 10 indivíduos relataram um aumento transitório, assintomático das transaminases ($\leq 3 \times$ o Limite Superior Normal).

Anidulafungina Farmoz não é dialisável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.2. Medicamentos anti-infecciosos. Antifúngicos.
Código ATC: JO2AX06

Mecanismo de ação

A anidulafungina é uma equinocandina semissintética, um lipopéptido sintetizado a partir de um produto de fermentação do *Aspergillus nidulans*.

A anidulafungina inibe seletivamente a 1,3- β -D glucano sintase, uma enzima presente nas células fúngicas mas não nas dos mamíferos. Inibe-se assim a formação do 1,3- β -D-glucano, um componente essencial da parede celular fúngica. A anidulafungina demonstrou atividade fungicida relativamente à espécie *Candida* e atividade em algumas zonas de crescimento celular ativo das hifas de *Aspergillus fumigatus*.

Atividade in vitro

A anidulafungina apresenta atividade in vitro para *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* e *C. tropicalis*. Ver “Eficácia e segurança clínicas” para verificar a relevância clínica destes resultados.

Os isolados com mutações nas regiões hot-spot do gene-alvo foram associados a fracasso clínico ou ao aparecimento de infecções. A maioria dos casos clínicos envolve o tratamento com caspofungina. No entanto, em experiências com animais estas mutações conferem resistência cruzada às três equinocandinas, pelo que esse tipo de isolados é classificado como resistente às equinocandinas até que seja adquirida mais experiência clínica relativa à anidulafungina.

A atividade in vitro da anidulafungina para espécies de *Candida* não é uniforme. Especificamente, para *C. parapsilosis*, as CIM da anidulafungina são superiores às CIM para as restantes espécies de *Candida*. Uma técnica padrão para testar a suscetibilidade das espécies de *Candida* à anidulafungina, bem como os respetivos breakpoints de interpretação, foram estabelecidos pelo Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST).

Tabela 2. Breakpoints do EUCAST

Espécies de <i>Candida</i>	Breakpoint da CIM (mg/l)	
	≤S (Suscetível)	>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	0,002	4
Outras espécies de <i>Candida</i> ²	Evidência insuficiente	

¹ *C. parapsilosis* possui uma alteração intrínseca no gene-alvo, que é o provável mecanismo que causa as CIM superiores às das restantes espécies de *Candida*. Nos ensaios clínicos, o resultado para a anidulafungina com *C. parapsilosis* não foi estatisticamente diferente do resultado para outras espécies, no entanto, a utilização das equinocandinas na candidemia devida a *C. parapsilosis* não deve ser considerada como terapêutica de primeira escolha

² O EUCAST não determinou breakpoints não relacionados com espécies para a anidulafungina

Atividade in vivo

A administração parentérica de anidulafungina foi eficaz contra espécies de *Candida* em modelos de ratinho e coelho imunocompetentes e imunocomprometidos. O tratamento com anidulafungina prolongou a sobrevivência e também reduziu a carga de espécies de *Candida* nos órgãos, quando determinada em intervalos de 24 a 96 horas após o último tratamento.

Infeções experimentais incluíram infecção disseminada por *C. albicans* em coelhos neutropénicos, infecção esofágica/orofaríngea por *C. albicans* resistente ao fluconazol em

coelhos neutropénicos e infeções disseminadas por *C. glabrata* resistente ao fluconazol em ratinhos neutropénicos.

Eficácia e segurança clínicas

Candidemia e outras formas de Candidíase Invasiva

A segurança e eficácia da anidulafungina foram avaliadas num estudo principal de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico, multinacional, com maioria de doentes não neutropénicos com candidemia e um número limitado de doentes com infeções profundas dos tecidos por *Candida* ou doença formadora de abscessos. Os doentes com endocardite, osteomielite ou meningite por *Candida* ou com infeções atribuídas a *C. krusei*, foram especificamente excluídos do estudo. Os doentes foram aleatorizados para receber anidulafungina (dose de carga de 200 mg intravenosos seguidos por 100 mg intravenosos diários) ou fluconazol (dose de carga de 800 mg intravenosos seguidos por 400 mg intravenosos diários), e foram estratificados pela pontuação APACHE II (≤ 20 e > 20), e pela presença ou ausência de neutropenia. O tratamento foi administrado durante pelo menos 14 dias e por um máximo de 42 dias. Era permitido que os doentes de ambos os braços do estudo pudessem mudar para fluconazol por via oral após pelo menos 10 dias de tratamento intravenoso, desde que conseguissem tolerar o medicamento oral e estivessem apiréticos durante pelo menos 24 horas, e que as culturas sanguíneas mais recentes fossem negativas para as espécies de *Candida*.

Foram incluídos na população com intenção de tratar modificada (MITT) os doentes que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo e que apresentaram uma cultura positiva para a espécie *Candida* de um local normalmente estéril, antes de entrar no estudo. Na análise de eficácia primária a resposta global das populações MITT no final do tratamento intravenoso, a anidulafungina foi comparada com o fluconazol através de uma comparação estatística pré-especificada bi-etápica (não inferioridade seguida por superioridade). Uma resposta global de sucesso requeria melhoria clínica e erradicação microbiológica. Os doentes foram monitorizados durante seis semanas para além do final de todo o tratamento.

Foram aleatorizados duzentos e cinquenta e seis doentes, com idades compreendidas entre os 16 e 91 anos, e receberam pelo menos uma dose da medicação em estudo. A espécie mais frequentemente isolada no início do tratamento foi a *C. albicans* (63,8% anidulafungina, 59,3% fluconazol), seguida pela *C. glabrata* (15,7%, 25,4%), *C. parapsilosis* (10,2%, 13,6%) e *C. tropicalis* (11,8%, 9,3%) – com 20, 13 e 15 isolados das 3 últimas espécies, respetivamente, no grupo da anidulafungina. A maioria dos doentes apresentou Pontuação Apache II ≤ 20 e muito poucos estavam neutropénicos.

Na Tabela 3 abaixo são apresentados dados de eficácia global e por diversos subgrupos.

Tabela 3. Sucesso global na população MITT: parâmetros de avaliação primários e secundários			
	Anidulafungina	Fluconazol	Diferença entre os grupos

			(95% IC) ^a
Final da terapêutica IV (1º parâmetro de avaliação)	96/127 (75,6%)	71/118 (60,2%)	15,42 (3,9, 27,0)
Apenas Candidemia	88/116 (75,9%)	63/103 (61,2%)	14,7 (2,5, 26,9)
Outros locais estéreis ^b	8/11 (72,7%)	8/15 (53,3%)	-
Fluído Peritoneal/Abcesso IA ^c	6/8	5/8	
Outro	2/3	3/7	
C. albicans ^d	60/74 (81,1%)	38/61 (62,3%)	-
Espécies não-albicans ^d	32/45 (71,1%)	27/45 (60,0%)	-
Pontuação Apache II ≤ 20	82/101 (81,2%)	60/98 (61,2%)	-
Pontuação Apache II > 20	14/26 (53,8%)	11/20 (55,0%)	-
Não-neutropénico (ANC, células/mm ³ > 500)	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
Neutropénico (ANC, células/mm ³ ≤ 500)	2/3	2/4	-
Todos os outros parâmetros de avaliação			
Final de todos os tratamentos	94/127 (74,0%)	67/118 (56,8%)	17,24 (2,9, 31,6) ^e
2 semanas de seguimento	82/127 (64,6%)	58/118 (49,2%)	15,41 (0,4, 30,4) ^e
6 semanas de seguimento	71/127 (55,9%)	52/118 (44,1%)	11,84 (-3,4, 27,0) ^e

^a Calculado como anidulafungina menos fluconazol

^b Com ou sem candidemia concomitante

^c Intra-abdominal

^d Dados apresentados para doentes com um único agente patogénico na base de referência.

^e Intervalos de confiança 98,3%, ajustados posteriormente para vários parâmetros de avaliação secundários.

Apresentam-se na Tabela 4 abaixo as taxas de mortalidade nos braços de anidulafungina e fluconazol:

Tabela 4. Mortalidade		
	Anidulafungina	Fluconazol
Mortalidade global no estudo	29/127 (22,8%)	37/118 (31,4%)
Mortalidade durante a terapêutica do estudo	10/127 (7,9%)	17/118 (14,4%)
Mortalidade atribuída a infeção por Candida	2/127 (1,6%)	5/118 (4,2%)

Dados adicionais em doentes neutropénicos

A eficácia da anidulafungina (dose de carga de 200 mg intravenosos seguidos por 100 mg intravenosos diários) em doentes adultos neutropénicos (definidos como contagem absoluta de neutrófilos ≤ 500 células/mm³, leucócitos ≤ 500 células/mm³ ou classificados pelo investigador como neutropénicos no estado inicial) com candidíase invasiva confirmada microbiologicamente foi avaliada numa análise de dados agrupados de 5 estudos prospetivos (1 comparativo versus caspofungina e 4 sem ocultação, não comparativos). Os doentes foram tratados durante, pelo menos, 14 dias. Em doentes clinicamente estáveis, foi permitida a passagem para terapêutica com azóis por via oral após pelo menos 5 a 10 dias de tratamento com anidulafungina. Foram incluídos 46 doentes na análise. A maioria dos doentes tinha apenas candidemia (84,8%; 39/46). Os agentes patogénicos mais comuns isolados no estado inicial foram *C. tropicalis* (34,8%; 16/46), *C. krusei* (19,6%; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4%; 8/46), *C. albicans* (15,2%; 7/46) e *C. glabrata* (15,2%; 7/46). A taxa de sucesso global no final do tratamento intravenoso (parâmetro de avaliação primário) foi de 26/46 (56,5%) e no final do tratamento completo foi de 24/46 (52,2%). A mortalidade por todas as causas até ao final do estudo (Consulta de Seguimento às 6 Semanas) foi de 21/46 (45,7%).

A eficácia da anidulafungina em doentes adultos neutropénicos (definidos como contagem absoluta de neutrófilos ≤ 500 células/mm³ no estado inicial) com candidíase invasiva foi avaliada num ensaio prospetivo, em dupla ocultação, aleatorizado e controlado. Os doentes elegíveis receberam anidulafungina (dose de carga de 200 mg intravenosos seguidos por 100 mg intravenosos diários) ou caspofungina (dose de carga de 70 mg intravenosos seguidos por 50 mg intravenosos diários) (aleatorização 2:1). Os doentes foram tratados durante, pelo menos, 14 dias. Em doentes clinicamente estáveis, foi permitida a passagem para terapêutica com azóis por via oral após pelo menos 10 dias de tratamento com a substância em estudo. No total, participaram no estudo 14 doentes neutropénicos com candidíase invasiva confirmada microbiologicamente (população MITT) (11 para anidulafungina; 3 para caspofungina). A maioria dos doentes tinha apenas candidemia. Os agentes patogénicos mais comuns isolados no estado inicial foram *C. tropicalis* (4 anidulafungina, 0 caspofungina), *C. parapsilosis* (2 anidulafungina, 1 caspofungina), *C. krusei* (2 anidulafungina, 1 caspofungina) e *C. ciferrii* (2 anidulafungina, 0 caspofungina). A taxa de sucesso global no final do tratamento intravenoso (parâmetro de avaliação primário) foi de 8/11 (72,7%) para a anidulafungina e 3/3 (100,0%) para a caspofungina (diferença -27,3, IC 95% -80,9; 40,3). A mortalidade por todas as causas até à consulta de seguimento às 6 semanas para a anidulafungina (população MITT) foi de 4/11 (36,4%) e para a caspofungina foi de 2/3 (66,7%).

Doentes com candidíase invasiva confirmada microbiologicamente (população MITT) e neutropenia

foram identificados numa análise de dados agrupados de 4 ensaios prospetivos, sem ocultação, não

comparativos de desenho semelhante. A eficácia da anidulafungina (dose de carga de 200 mg intravenosos seguidos de 100 mg intravenosos diários) foi avaliada em 35 doentes neutropênicos adultos definidos como contagem absoluta de neutrófilos ≤ 500 células/mm³ ou leucócitos ≤ 500 células/mm³ em 22 doentes ou classificados pelo investigador como neutropênicos no estado inicial em 13 doentes. Todos os doentes foram tratados durante, pelo menos, 14 dias. Em doentes clinicamente estáveis, foi permitida a passagem para terapêutica com azóis por via oral após pelo menos 5 a 10 dias de tratamento com anidulafungina. A maioria dos doentes tinha apenas candidemia (85,7%). Os agentes patogênicos mais comuns isolados no estado inicial foram *C. tropicalis* (12 doentes), *C. albicans* (7 doentes), *C. glabrata* (7 doentes), *C. krusei* (7 doentes) e *C. parapsilosis* (6 doentes). A taxa de sucesso global no final do tratamento intravenoso (parâmetro de avaliação primário) foi de 18/35 (51,4%) e no final do tratamento completo foi de 16/35 (45,7%). A mortalidade por todas as causas ao dia 28 foi de 10/35 (28,6%). A taxa de sucesso global no final do tratamento intravenoso e no final do tratamento completo foram ambas de 7/13 (53,8%) nos 13 doentes com neutropenia avaliados pelos investigadores no estado inicial.

Dados adicionais em doentes com infeções profundas dos tecidos

A eficácia da anidulafungina (dose de carga de 200 mg intravenosos seguidos por 100 mg intravenosos diários) em doentes adultos com candidíase nos tecidos profundos confirmada microbiologicamente foi avaliada numa análise de dados agrupados de 5 ensaios prospetivos (1 comparativo e 4 sem ocultação). Os doentes foram tratados durante, pelo menos, 14 dias. Nos 4 ensaios sem ocultação, foi permitida a passagem para terapêutica com azóis por via oral após pelo menos 5 a 10 dias de tratamento com anidulafungina. Foram incluídos 129 doentes na análise. Vinte e um (16,3%) tinham candidemia concomitante. A pontuação APACHE II média foi de 14,9 (intervalo 2-44). Os locais de infeção mais comuns incluíram a cavidade peritoneal (54,3%; 70 de 129), o trato hepatobiliar (7,0%; 9 de 129), a cavidade pleural (5,4%; 7 de 129) e o rim (3,1%; 4 de 129). Os agentes patogênicos mais comuns isolados de um local de tecido profundo no estado inicial foram *C. albicans* (64,3%; 83 de 129), *C. glabrata* (31,0%; 40 de 129), *C. tropicalis* (11,6%; 15 de 129) e *C. krusei* (5,4%; 7 de 129). A taxa de sucesso global no final do tratamento intravenoso (parâmetro de avaliação primário) e no final do tratamento completo e a mortalidade por todas as causas até à consulta de seguimento às 6 semanas são apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5. Taxa de sucesso global^a e mortalidade por todas as causas em doentes com candidíase nos tecidos profundos – Análise agrupada

	População MITT n/N (%)
Resposta de sucesso global no FTIV ^b	
Geral	102/129 (79,1)
Cavidade peritoneal	51/70 (72,9)
Trato hepatobiliar	7/9 (77,8)
Cavidade pleural	6/7 (85,7)

Rim	3/4 (75,0)
Resposta de sucesso global no FTC ^b	94/129 (72,9)
Mortalidade por todas as causas	40/129 (31,0)

^a A resposta de sucesso global foi definida como sucesso clínico e microbiológico

^b FTIV, Final do tratamento intravenoso; FTC, Final do tratamento completo

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas gerais

A farmacocinética da anidulafungina foi caracterizada em indivíduos saudáveis, populações especiais e doentes. Observou-se uma variabilidade interindividual baixa na exposição sistémica (coeficiente de variação ~25%). O estado estacionário foi atingido no primeiro dia, após administração da dose de carga (duas vezes a dose de manutenção diária).

Distribuição

A farmacocinética da anidulafungina é caracterizada por uma semivida de distribuição rápida (0,5-1 hora) e um volume de distribuição, 30-50 l, que é semelhante ao volume total de fluido corporal. A anidulafungina liga-se extensamente às proteínas plasmáticas humanas (>99%). Não se realizaram estudos de distribuição de tecidos específicos no ser humano. Desta forma, não está disponível informação acerca da penetração da anidulafungina no líquido cefalorraquidiano e/ou através da barreira hematoencefálica.

Biotransformação

Não se observou metabolismo hepático da anidulafungina. A anidulafungina não é um substrato, indutor ou inibidor clinicamente relevante das isoenzimas do citocromo P450. É pouco provável que a anidulafungina apresente efeitos clinicamente relevantes no metabolismo dos fármacos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450.

A anidulafungina sofre uma lenta degradação química à temperatura e pH fisiológicos, para um péptido de anel aberto sem atividade antifúngica. A semivida de degradação in vitro da anidulafungina em condições fisiológicas é de aproximadamente 24 horas. In vivo, o produto de anel aberto é convertido subsequentemente em produtos de degradação peptídicos, eliminados principalmente através de excreção biliar.

Eliminação

A depuração da anidulafungina é cerca de 1 l/h. A anidulafungina tem uma semivida de eliminação predominante de aproximadamente 24 horas, que caracteriza a maioria do perfil de concentração temporal sérico, e uma semivida terminal de 40-50 horas, que caracteriza a fase de eliminação terminal do perfil.

Administrou-se anidulafungina (~88 mg) rádio-marcada (¹⁴C) a indivíduos saudáveis, num estudo clínico de dose única. Cerca de 30% da dose radioativa administrada foi eliminada nas fezes ao longo de 9 dias, com menos de 10% sob a forma de fármaco inalterado. Menos de 1% da dose radioativa administrada foi eliminada na urina,

indicando uma depuração renal negligenciável. As concentrações de anidulafungina descenderam abaixo do limite inferior de quantificação 6 dias após a administração. Foram recuperadas quantidades negligenciáveis de radioatividade de derivados do fármaco no sangue, urina e fezes 8 semanas após a administração.

Linearidade

A anidulafungina apresenta uma farmacocinética linear ao longo de um intervalo alargado de doses diárias (15-130 mg).

Populações especiais

Doentes com infeções fúngicas

A farmacocinética da anidulafungina em doentes com infeções fúngicas é semelhante à observada em indivíduos saudáveis, tendo como base a análise farmacocinética da população. Com o regime da dose diária de 200/100 mg administrados com uma taxa de perfusão de 1,1 mg/min, a C_{max} no estado estacionário e as concentrações mínimas (C_{min}) podem atingir aproximadamente 7 e 3 mg/l, respetivamente, com uma AUC média no estado estacionário de aproximadamente 110 mg·h/l.

Peso

Apesar de se ter identificado o peso como um fator de variação na depuração, na análise da farmacocinética da população, o peso tem pouca relevância clínica na farmacocinética da anidulafungina.

Sexo

As concentrações plasmáticas da anidulafungina foram semelhantes em homens e mulheres saudáveis. Em estudos com doses múltiplas em doentes, a depuração do fármaco foi mais rápida (aproximadamente 22%) nos homens.

Idosos

A análise farmacocinética da população demonstrou que a depuração mediana diferia ligeiramente entre o grupo de idosos (doentes ≥ 65 , depuração mediana = 1,07 l/h) e o grupo de não idosos (doentes < 65 , CL mediana = 1,22 l/h); no entanto, o intervalo de depuração foi semelhante.

Etnia

A farmacocinética da anidulafungina foi semelhante nos Caucasianos, Negros, Asiáticos e Hispânicos.

Positividade para o VIH

Não são necessários ajustes da dose com base na positividade para o VIH, independentemente do tratamento concomitante antirretroviral.

Insuficiência hepática

A anidulafungina não sofre metabolização hepática. A farmacocinética da anidulafungina foi analisada em indivíduos com insuficiência hepática de Child-Pugh classe A, B ou C. As concentrações de anidulafungina não aumentaram em indivíduos com qualquer grau de insuficiência hepática. Apesar de ter sido observada uma diminuição ligeira da AUC em doentes com insuficiência Child-Pugh classe C, essa diminuição estava no intervalo estimado para a população de indivíduos saudáveis.

Insuficiência renal

A anidulafungina apresenta uma depuração renal insignificante (<1%). Num estudo clínico em indivíduos com insuficiência renal ligeira, moderada, grave ou terminal (dependente de diálise), a farmacocinética da anidulafungina foi semelhante à observada em indivíduos com função renal normal. A anidulafungina não é dialisável e pode ser administrada independentemente da hemodiálise.

Pediatria

Investigou-se a farmacocinética da anidulafungina após pelo menos 5 doses diárias em 24 doentes pediátricos imunocomprometidos (2 a 11 anos) e adolescentes com neutropenia (12 a 17 anos). Atingiu-se o estado estacionário no primeiro dia após a dose de carga (duas vezes a dose de manutenção), e a C_{max} e AUC_{ss} no estado estacionário aumentaram proporcionalmente à dose administrada. A exposição sistémica após a dose diária de manutenção de 0,75 e 1,5 mg/kg/dia nesta população foi comparável à observada em adultos após 50 e 100 mg/dia, respetivamente. Ambos os regimes foram bem tolerados nestes doentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram observados dados de toxicidade hepática em estudos de 3 meses, incluindo enzimas elevadas e alterações morfológicas, tanto em ratos como em macacos com doses 4 a 6 vezes superiores à exposição terapêutica clínica esperada. Os estudos de genotoxicidade in vitro e in vivo com a anidulafungina não demonstraram evidências de potencial genotóxico. Não foram realizados estudos de longa duração em animais para avaliar o potencial carcinogénico da anidulafungina.

A administração de anidulafungina a ratos não indicou qualquer efeito sobre a reprodução, incluindo fertilidade masculina e feminina.

A anidulafungina atravessa a barreira placentária em ratos e foi detetada no plasma fetal.

Foram realizados estudos de desenvolvimento embriofetal com doses entre 0,2 e 2 vezes (ratos) e entre 1 e 4 vezes (coelhos) a dose de manutenção terapêutica proposta de 100 mg/dia. A anidulafungina não produziu qualquer toxicidade no desenvolvimento relacionada com o fármaco, em ratos e para a dose mais elevada testada. Observaram-se efeitos no desenvolvimento de coelhos (pesos fetais ligeiramente reduzidos) apenas com a dose mais elevada testada, uma dose que provocou igualmente toxicidade materna.

A concentração de anidulafungina no cérebro em adultos não infetados e ratos recém-nascidos, após uma dose única, foi baixa (razão cérebro/plasma de aproximadamente 0,2). No entanto, as concentrações cerebrais aumentaram nos ratos recém-nascidos não infetados após doses diárias durante cinco dias (razão cérebro/plasma de aproximadamente 0,7). Em estudos de dose múltipla em coelhos com candidíase disseminada e em ratinhos com infeção por cândida no sistema nervoso central, a anidulafungina tem demonstrado reduzir a carga fúngica no cérebro.

Administrou-se anidulafungina em três doses diferentes a ratos, que foram anestesiados ao fim de uma hora utilizando uma associação de cetamina e xilazina. Os ratos no grupo de dose mais elevada apresentaram reações relacionadas com a perfusão, que foram exacerbadas pela anestesia. Alguns dos ratos do grupo intermédio apresentaram reações semelhantes, mas apenas após a administração da anestesia. Não se observaram reações adversas nos animais que receberam a dose mais baixa, na presença ou ausência de anestesia, nem reações relacionadas com a perfusão nos ratos do grupo da dose intermédia, na ausência de anestesia.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Frutose
Manitol
Polissorbato 80
Ácido S-láctico
Ácido clorídrico (para ajuste de pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos ou eletrólitos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

36 meses.

São permitidas alterações de temperatura até 25 °C, durante 96 horas e o pó pode voltar a ser conservado no frigorífico.

Solução reconstituída:

A solução reconstituída pode ser conservada até 25 °C durante 24 horas.

Demonstrou-se a estabilidade química e física da solução reconstituída durante 24 horas a 25 °C.

Do ponto de vista microbiológico, e se forem cumpridas as boas práticas de assepsia, a solução reconstituída pode ser utilizada até 24 horas quando conservada a 25 °C.

Solução para perfusão:

A solução para perfusão pode ser conservada a 25 °C durante 48 horas, ou conservada congelada até 72 horas.

Demonstrou-se a estabilidade química e física da solução para perfusão durante 48 horas a 25 °C.

Do ponto de vista microbiológico, e se forem cumpridas as boas práticas de assepsia, a solução para perfusão pode ser utilizada até 48 horas após a preparação quando conservada a 25 °C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C-8 °C).

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro incolor, de 30 ml, com rolha de borracha revestida de fluoropolímero selada com fecho de alumínio tipo flip-off e tampa de plástico.

Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Anidulafungina Farmoz deve ser reconstituído com água para preparações injetáveis e de seguida diluído APENAS com solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou glucose para perfusão a 50 mg/ml (5%). Não foi estabelecida a compatibilidade de Anidulafungina Farmoz reconstituído com substâncias intravenosas, aditivos ou medicamentos, para além de cloreto de sódio para perfusão a 9 mg/ml (0,9%) ou glucose para perfusão a 50 mg/ml (5%).

Reconstituição

Reconstituir em ambiente assético cada frasco para injetáveis com 30 ml de água para preparações injetáveis, de modo a obter uma concentração de 3,33 mg/ml. O tempo de

reconstituição poderá ser de até 5 minutos. Após diluição subsequente, deve-se rejeitar a solução caso sejam identificadas partículas ou descoloração.

Diluição e perfusão

Transferir em ambiente asséptico o conteúdo do(s) frasco(s) reconstituído(s) para um saco (ou frasco) intravenoso contendo cloreto de sódio para perfusão a 9 mg/ml (0,9%) ou glucose para perfusão a 50 mg/ml (5%), de forma a obter uma concentração de anidulafungina a 0,77 mg/ml. A tabela seguinte apresenta os volumes necessários para cada dose.

Requisitos de diluição para a administração de Anidulafungina Farmoz

Dose	Número de frascos para injetáveis de pó	Volume total reconstituído	Volume de perfusão ^A	Volume total de perfusão ^B	Taxa de perfusão	Duração mínima da perfusão
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 Cloreto de sódio para perfusão 9 mg/ml (0,9%) ou glucose para perfusão 50 mg/ml (5%).

^B A concentração da solução de perfusão é de 0,77 mg/ml

A taxa de perfusão não deve exceder 1,1 mg/min (equivalente a 1,4 ml/min quando reconstituído e diluído de acordo com as indicações) (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

A solução deve ser inspecionada visualmente para a deteção de partículas ou alteração da cor antes da administração. A solução deve ser rejeitada caso se detetem partículas ou alteração da cor.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.
 Rua da Tapada Grande, n.º 2, Abrunheira
 2710-089 Sintra
 Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº 5758834 no INFARMED, I.P. (1 unidade – 30 ml)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO