Ecalta®

Pfizer Brasil Ltda.

Pó Liofilizado para Solução Injetável

100 mg

ECALTA®
anidulafungina

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Ecalta®
Nome genérico: anidulafungina

APRESENTAÇÃO
Ecalta® pó liofilizado para solução injetável de 100 mg em embalagem contendo 1 frasco-ampola.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 MÊS DE IDADE

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola de Ecalta® contém o equivalente a 100 mg de anidulafungina.
Excipientes: frutose, manitol, polissorbato 80, ácido tartárico, hidróxido de sódio[a], ácido clorídrico[a].
a = para ajuste de pH.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Ecalta® (anidulafungina) é indicado para o tratamento da candidíase invasiva, incluindo candidemia, em pacientes adultos e pediátricos acima de 1 mês de idade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Candidemia e outras formas de Candidíase invasiva
A segurança e a eficácia da anidulafungina foram avaliadas em um estudo pivotal Fase 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico e multinacional de pacientes com candidemia e/ou outras formas de candidíase invasiva, associados com sinais clínicos de infecção. Os pacientes foram randomizados para receber anidulafungina uma vez ao dia por via intravenosa (dose de ataque de 200 mg seguida de 100 mg de dose de manutenção) ou fluconazol por via intravenosa (dose de ataque de 800 mg seguido de 400 mg de dose de manutenção). Os pacientes foram estratificados pelo escore APACHE II (≤ 20 e > 20) e pela presença ou ausência de neutropenia. Os pacientes com endocardite, osteomielite ou meningite por *Candida*, ou aqueles com infecções decorrentes da *C. krusei*, foram excluídos do estudo. O tratamento foi administrado por no mínimo 14 e no máximo 42 dias. Foi permitida a troca para fluconazol oral após um mínimo de 10 dias de terapia intravenosa aos pacientes de ambos os braços do estudo, desde que eles fossem capazes de tolerar a medicação oral, estivessem sem febre por no mínimo 24 horas e o resultado da cultura de sangue mais recente fosse negativo para as espécies de *Candida*.

Os pacientes que receberam pelo menos uma dose da medicação do estudo e que apresentaram cultura positiva para espécies de *Candida* em um material normalmente estéril antes da inclusão no estudo (população com intenção de tratamento modificada [MITT]) foram incluídos na análise primária da resposta global ao final da terapia intravenosa. Uma resposta global bem sucedida exigia melhora clínica e erradicação microbiológica. Os pacientes foram acompanhados por seis semanas após o final de todo tratamento.

Duzentos e cinquenta e seis pacientes (com idade entre 16 e 91 anos) foram randomizados para tratamento e receberam no mínimo uma dose da medicação do estudo. Duzentos e quarenta e cinco pacientes (127 recebendo anidulafungina e 118 recebendo fluconazol) atenderam aos critérios de inclusão na população MITT. Destes, 219 pacientes (116 recebendo anidulafungina [91,3%] e 103 recebendo fluconazol [87,3%]) apresentaram apenas candidemia; 5,5% dos pacientes no braço recebendo anidulafungina e 9,3% dos pacientes no braço recebendo fluconazol apresentaram infecções em outros locais normalmente estéreis; finalmente 3,1% dos pacientes no braço da anidulafungina e 3,4% dos pacientes no braço do fluconazol apresentaram ambas as condições (candidemia e infecções em outros locais normalmente estéreis). As espécies mais frequentemente isoladas em materiais coletados imediatamente antes do início do tratamento foram *C. albicans* (63,8% no grupo recebendo anidulafungina e 59,3% no grupo recebendo fluconazol), seguido pela *C. glabrata* (15,7%; 25,4%), *C. parapsilosis* (10,2%; 13,6%) e *C. tropicalis* (11,8%, 9,3%). A maioria dos pacientes (97%) era não neutropênica (ANC > 500) e 81% apresentaram escores de APACHE II menores ou iguais a 20.

Ao final da terapia intravenosa, a anidulafungina foi superior ao fluconazol no tratamento de pacientes com candidemia e/ou outras formas de candidíase invasiva. No braço de tratamento da anidulafungina, 96 pacientes (75,6%) apresentaram sucesso global versus 71 pacientes (60,2%) no braço de tratamento com fluconazol. A diferença na taxa de sucesso global entre os grupos de tratamento (taxa de sucesso global da anidulafungina menos a taxa de sucesso global do fluconazol) foi de 15,4% (IC 95%: 3,9; 27,0). Ecalta® não foi estudado em pacientes portadores de endocardite, osteomielite e meningite causadas por *Candida*.

Infecções causadas por *Candida* em pacientes neutropênicos
A eficácia da anidulafungina (dose de ataque intravenosa de 200 mg seguida de 100 mg diários por via intravenosa) em pacientes neutropênicos adultos (definidos pela contagem absoluta de neutrófilos ≤ 500 células/mm^3, WBC (diminuição da contagem de leucócitos) ≤ 500 células/mm^3 ou classificado pelo investigador como neutropênico na baseline) com candidíase invasiva confirmada microbiologicamente foi avaliada em uma análise de dados agrupados de 5 estudos prospectivos (1 comparativo versus caspofungina, e 4 abertos, não comparativos). Os pacientes foram tratados por pelo menos 14 dias. Em pacientes clinicamente estáveis foi permitida a mudança para a terapêutica oral com azol após pelo menos 5 a 10 dias de tratamento com anidulafungina. Um total de 46 pacientes foram incluídos na análise. A maioria dos pacientes apresentou somente candidemia (84,8%; 39/46). Os patógenos mais comuns isolados na baseline 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 resposta global bem-

sucedida no final do tratamento intravenoso (desfecho primário) foi 26/46 (56,5%) e no final de todos os tratamentos foi 24/46 (52,2%). A mortalidade por todas as causas até o final do estudo (6 semanas de seguimento) foi de 21/46 (45,7%).

A eficácia da anidulafungina em pacientes neutropênicos adultos (definidos pela contagem absoluta de neutrófilos ≤ 500 células/mm^3 na baseline) com candidíase invasiva foi avaliada em um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado. Os pacientes elegíveis receberam anidulafungina (dose de ataque intravenosa de 200 mg seguida de 100 mg diários por via intravenosa) ou caspofungina (dose de ataque intravenosa de 70 mg seguida de administração intravenosa diária de 50 mg) (randomização 2:1). Os pacientes foram tratados por pelo menos 14 dias. Em pacientes clinicamente estáveis foi permitida a mudança para a terapêutica oral com azol após pelo menos 10 dias de tratamento no estudo. Um total de 14 pacientes neutropênicos com candidíase invasiva confirmada microbiologicamente (população MITT) foram incluídos no estudo (11 anidulafungina; 3 caspofungina). A maioria dos pacientes apresentava somente candidemia. Os agentes patogênicos mais comuns isolados na baseline 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 resposta global bem-sucedida no final do tratamento intravenoso (desfecho primário) foi de 8/11 (72,7%) para anidulafungina e 3/3 (100,0%) para caspofungina (diferença -27,3, IC de 95%: -80,9, 40,3); a taxa de resposta global bem-sucedida no final de todos os tratamentos foi de 8/11 (72,7%) para anidulafungina e 3/3 (100,0%) para caspofungina (diferença -27,3; IC 95%: 80,9; 40,3). A mortalidade por todas as causas até a visita de seguimento de 6 semanas para a anidulafungina (população de MITT) foi de 4/11 (36,4%) e 2/3 (66,7%) para caspofungina.

Os pacientes com candidíase invasiva confirmada microbiologicamente (população MITT) e neutropenia foram identificados numa análise de dados agrupados de 4 estudos projetados prospectivos, abertos, não comparativos. A eficácia da anidulafungina (dose de ataque intravenosa de 200 mg seguida de 100 mg diários por via intravenosa) foi avaliada em 35 pacientes neutropênicos adultos definidos pela contagem absoluta de neutrófilos ≤ 500 células/mm^3 ou WBC (diminuição da contagem de leucócitos) ≤ 500 células/mm^3 em 22 pacientes ou classificado pelo investigador como neutropênico na baseline em 13 pacientes. Todos os pacientes foram tratados por pelo menos 14 dias. Em pacientes clinicamente estáveis foi permitida a mudança para a terapêutica oral com azol após pelo menos 5 a 10 dias de tratamento com anidulafungina. A maioria dos pacientes apresentava somente candidemia (85,7%). Os patógenos mais comuns isolados na baseline foram *C. tropicalis* (12 pacientes), *C. albicans* (7 pacientes), *C. glabrata* (7 pacientes), *C. krusei* (7 pacientes) e *C. parapsilosis* (6 pacientes). A taxa de resposta global bem-sucedida no final do tratamento intravenoso (desfecho primário) foi 18/35 (51,4%) e 16/35 (45,7%) no final de todos os tratamentos. A mortalidade por todas as causas no Dia 28 foi de 10/35 (28,6%). A taxa de resposta global bem-sucedida no final do tratamento intravenoso e no final de todos os tratamentos foi 7/13 (53,8%) para ambos nos 13 pacientes com neutropenia avaliada pelos investigadores na baseline.

Infecções em tecidos profundos

A eficácia da anidulafungina (dose de ataque intravenosa de 200 mg seguida de 100 mg diários por via intravenosa) em pacientes adultos com candidíase de tecido profundo confirmada microbiologicamente foi avaliada numa análise de dados agrupados de 5 estudos prospectivos (1 comparativo e 4 abertos). Os pacientes foram tratados por pelo menos 14 dias. Nos 4 estudos abertos foi permitida a mudança para a terapêutica oral com azol após pelo menos 5 a 10 dias de tratamento com anidulafungina. Um total de 129 pacientes foram incluídos na análise. Vinte e um (16,3%) apresentaram candidemia concomitante. O escore médio APACHE II foi de 14,9 (intervalo, 2 - 44). Os locais mais comuns de infecção incluíram cavidade peritoneal (54,3%; 70 de 129), trato hepatobiliar (7,0%; 9 de 129), cavidade pleural (5,4%; 7 de 129) e rim (3,1%; 4 de 129). Os patógenos mais comuns isolados de um local de tecido profundo na baseline 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 resposta global bem-sucedida no final do tratamento intravenoso (desfecho primário) e no final de todo o tratamento e a mortalidade por todas as causas até a visita de seguimento de 6 semanas é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1: Taxa de Resposta Global Bem-Sucedida[a] e a Mortalidade por Todas as Causas em Pacientes com Candidíase de Tecido Profundo - Análises Agrupadas	
	População MITT n/N (%)
A Resposta Global Bem-Sucedida no FDTIV[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)
A Resposta Global Bem-Sucedida no FTT[b]	94/129 (72,9)
Mortalidade por Todas as Causas	40/129 (31,0)

[a] A resposta global bem-sucedida foi definida como ambos os sucessos clínico e microbiológico
[b] FDTIV, Final do Tratamento Intravenoso; FTT, Final de Todos os Tratamentos

População pediátrica
Um estudo prospectivo, aberto, não comparativo e multicêntrico avaliou a segurança e eficácia da anidulafungina em 68 pacientes pediátricos de 1 mês a <18 anos com candidíase invasiva, incluindo candidemia. Os pacientes foram estratificados por idade (1 mês a <2 anos; 2 a <5 anos e 5 a <18 anos) e receberam anidulafungina intravenosa uma vez ao dia (dose de ataque de 3,0 mg/kg no dia 1, e 1,5 mg/kg dose de manutenção diária posteriormente) por até 35 dias, seguido por uma mudança opcional para fluconazol oral (6-12 mg/kg/dia, máximo de 800 mg/dia). Os pacientes foram acompanhados 2 e 6 semanas após a FTT.

Entre 68 pacientes que receberam anidulafungina, 64 tiveram infecção por *Candida* confirmada microbiologicamente e foram avaliados quanto à eficácia na população com intenção de tratar modificada (MITT). No geral, 61 pacientes (92,2%) tiveram *Candida* isolada do sangue apenas. Os patógenos mais comumente isolados foram *C. albicans* (25 [39,1%] pacientes), seguido por *Candida parapsilosis* (17 [26,6%] pacientes) e *Candida tropicalis* (9 [14,1%] pacientes). Uma resposta global bem-sucedida foi definida como tendo uma resposta clínica de sucesso (cura ou melhora), e uma resposta microbiológica de sucesso (erradicação ou erradicação presumida). As taxas gerais de resposta global bem-sucedida na população MITT são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Resumo da Resposta Global Bem-Sucedida por Faixa Etária, População MITT

		Resposta Global Bem-Sucedida, n (%)			
Timepoint	**Resposta Global**	**1 mês a < 2 anos (N=16) n (n/N, %)**	**2 a < 5 anos (N=18) n (n/N, %)**	**5 a < 18 anos (N=30) n (n/N, %)**	**Geral (N=64) n (n/N, %)**
FDTIV	Sucesso	11 (68,8)	14 (77,8)	20 (66,7)	45 (70,3)
	95% IC	(41,3 - 89,0)	(52,4 - 93,6)	(47,2 - 82,7)	(57,6 - 81,1)
FTT	Sucesso	11 (68,8)	14 (77,8)	21 (70,0)	46 (71,9)
	95% IC	(41,3 - 89,0)	(52,4 - 93,6)	(50,6 - 85,3)	(59,2 - 82,4)
2-semanas FU	Sucesso	11 (68,8)	13 (72,2)	22 (73,3)	46 (71,9)
	95% IC	(41,3 - 89,0)	(46,5 - 90,3)	(54,1 - 87,7)	(59,2 - 82,4)
6-semanas FU	Sucesso	11 (68,8)	12 (66,7)	20 (66,7)	43 (67,2)
	95% IC	(41,3 - 89,0)	(41,0 - 86,7)	(47,2 - 82,7)	(54,3 - 78,4)

95% IC = intervalo de confiança exato de 95% para proporções binomiais usando o método *Clopper-Pearson*; FDTIV = Fim do Tratamento Intravenoso; FTT = Final de Todos os Tratamento; FU = acompanhamento (*follow-up*); MITT = intenção de tratar modificada; N = número de indivíduos na população; n = número de indivíduos com respostas

Referências

1. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. N Engl J Med. 2007; 356 (24): 2472-82.
2. Benjamin DK Jr, Driscoll T, Seibel NL, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(2):632-638.

3. Roilides E, Carlesse F, Leister-Tebbe H, et al. A prospective, open-label study to assess the safety, tolerability and efficacy of anidulafungin in the treatment of invasive candidiasis in children 2 to <18 years of age. Pediatr Infect Dis J. 2019;38(3):275-279.
4. Roilides E, Carlesse F, Tawadrous M, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of anidulafungin in patients 1 month to <2 years of age with invasive candidiasis, including candidemia. Pediatr Infect Dis J. 2020;39(4):305-309.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Propriedades Gerais
Grupo farmacoterapêutico: antimicótico para uso sistêmico, outros antimicóticos.
Código ATC: JO2 AX 06

Mecanismo de ação: a anidulafungina é uma equinocandina semissintética, um lipopeptídeo sintetizado a partir de um produto da fermentação do *Aspergillus nidulans*.

A anidulafungina inibe seletivamente a 1,3-β-D glucana sintase, uma enzima presente nas células fúngicas, mas não nas mamíferas. Isso resulta na inibição da formação da 1,3-β-D-glucana, um componente essencial da parede celular do fungo. A anidulafungina demonstrou atividade fungicida contra espécies de *Candida* e atividade contra regiões do crescimento celular ativo da hifa do *Aspergillus fumigatus*.

Atividade *in vitro*: a anidulafungina é ativa *in vitro* contra *Candida* spp., incluindo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. lusitaniae* e *C. guilliermondii* e espécies de *Aspergillus* incluindo *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* e *A. terreus*. Sua atividade não é afetada pela resistência a outras classes de agentes antifúngicos.

As MICs (Concentração inibitória mínima) foram determinadas pelo *Clinical and Laboratory Standard Institute* (CLSI) de acordo com os métodos padrões de referência aprovados M27 e M38. A relação entre a resposta clínica e a atividade *in vitro* permanece para ser elucidada.

Há relatos isolados de *Candida* com sensibilidade reduzida às equinocandinas incluindo anidulafungina, mas a significância clínica desta observação é desconhecida.

Atividade *in vivo*: a anidulafungina administrada por via parenteral foi eficaz contra *Candida* spp. em modelos de camundongo e coelho imunocompetentes e imunocomprometidos. O tratamento com a anidulafungina prolongou a sobrevida e também reduziu a carga da *Candida* spp. no órgão. As infecções experimentais incluíram infecções disseminadas por *C. albicans* em coelhos neutropênicos, infecção esofágica/orofaríngea por *C. albicans* resistente ao fluconazol em coelhos neutropênicos e infecção disseminada por *C. glabrata* resistente ao fluconazol em camundongos neutropênicos. A anidulafungina também demonstrou atividade contra o *Aspergillus fumigatus* em modelos de infecção em camundongo e coelho.

Em combinação com outros agentes antifúngicos: os estudos *in vitro* da anidulafungina em combinação com o fluconazol, itraconazol e anfotericina B não sugeriram antagonismo da atividade antifúngica contra espécies de *Candida*. A significância clínica destes resultados é desconhecida. Os estudos *in vitro* avaliaram a atividade da anidulafungina em combinação com itraconazol, voriconazol e com a anfotericina B contra *Aspegillus* spp. A combinação da anidulafungina com a anfotericina B demonstrou indiferença em 16 das 26 cepas, enquanto que a combinação de anidulafungina com itraconazol ou voriconazol demonstrou-se sinérgica em 18 das 26 cepas. A significância clínica destes resultados é desconhecida.

Propriedades Farmacocinéticas

Características Gerais de Farmacocinética: a farmacocinética da anidulafungina foi caracterizada em indivíduos saudáveis, na população especial e em pacientes. Foi observada uma baixa variabilidade entre os indivíduos na exposição sistêmica (coeficiente de variação de aproximadamente 25%). O estado de equilíbrio foi atingido no primeiro dia após a dose de ataque (duas vezes a dose diária de manutenção).

Distribuição: a farmacocinética da anidulafungina é caracterizada pela rápida meia-vida de distribuição (0,5 – 1 hora) e um volume de distribuição de 30-50 L que é similar ao volume de fluido corporal total. A anidulafungina é extensivamente ligada (> 99%) às proteínas plasmáticas humanas.

Biotransformação: não foi observado metabolismo hepático da anidulafungina. A anidulafungina não é um substrato, indutor ou inibidor clinicamente relevante das isoenzimas do citocromo P450. É improvável que a anidulafungina tenha efeitos clinicamente relevantes no metabolismo de fármacos metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450. A anidulafungina passa por uma lenta degradação química em temperatura e pH fisiológicos formando um peptídeo de anel aberto sem atividade antifúngica. *In vitro*, a meia-vida de degradação da anidulafungina sob condições fisiológicas é de aproximadamente 24 horas. *In vivo*, o produto de anel aberto é subsequentemente convertido a peptídeos degradados e eliminados principalmente através da excreção biliar.

Eliminação: o clearance da anidulafungina é de aproximadamente 1 L/h. A anidulafungina apresenta uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 24 horas que caracteriza o perfil tempo-concentração plasmático em sua maioria e uma meia-vida terminal de 40-50 horas que caracteriza a fase de eliminação terminal do perfil. Em um estudo clínico de dose única, a anidulafungina radiomarcada (^{14}C) (aproximadamente 88 mg) foi administrada em indivíduos saudáveis. Aproximadamente 30% da dose radioativa administrada foi eliminada nas fezes por mais de 9 dias, sendo que menos de 10% na forma do fármaco inalterado. Quantidades inferiores a 1% da dose radioativa administrada foi excretada na urina. As concentrações de anidulafungina caíram abaixo do limite inferior de quantificação 6 dias após a dose. Quantidades insignificantes de radioatividade derivada do fármaco foram recuperadas no sangue, na urina e nas fezes 8 semanas após a dose.

Linearidade: a anidulafungina demonstra farmacocinética linear dentre uma ampla variação de doses únicas diárias (15 - 130 mg).

Populações Especiais

Pacientes com infecções fúngicas: a farmacocinética da anidulafungina em pacientes com infecções fúngicas é similar àquela observada em indivíduos saudáveis, segundo as análises farmacocinéticas dessas populações. Com o regime de dose de 200/100 mg diários a uma taxa de infusão de 1 mg/min, a C_{max} no estado de equilíbrio e a C_{min} no vale poderiam atingir aproximadamente 7 e 3 mg/L, respectivamente, com uma AUC média no estado de equilíbrio de aproximadamente 110 mg.h/L.

Peso: embora o peso tenha sido identificado como uma fonte de variabilidade no clearance na análise farmacocinética da população, o peso apresenta pouca relevância clínica na farmacocinética da anidulafungina.

Sexo: concentrações plasmáticas da anidulafungina em homens e mulheres saudáveis foram similares. Em estudos de dose múltipla o clearance do fármaco foi levemente mais rápido em homens (aproximadamente 22%).

Idosos: a análise farmacocinética da população demonstrou que o clearance médio diferiu levemente entre o grupo de pacientes idosos (pacientes ≥ 65 anos de idade, CL médio = 1,07 L/h) e o grupo de pacientes não idosos (pacientes < 65 anos de idade, CL médio = 1,22 L/h), entretanto, a variação do clearance foi similar.

Raça: a farmacocinética da anidulafungina foi similar entre caucasianos, negros, asiáticos e hispânicos.

Pessoa vivendo com HIV: não são necessários ajustes de doses com base no diagnóstico HIV positivo, independente de tratamento antirretroviral concomitante.

Insuficiência hepática: a anidulafungina não é metabolizada hepaticamente. A farmacocinética da anidulafungina foi avaliada em indivíduos com insuficiência hepática Child-Pugh classes A, B ou C. As concentrações de anidulafungina não se elevaram em indivíduos com qualquer grau de insuficiência hepática. Embora uma leve redução na AUC tenha sido observada em pacientes com insuficiência hepática Child-Pugh C, a redução estava dentro da estimativa de variação na população conhecida para indivíduos saudáveis.

Insuficiência renal: a anidulafungina apresenta clearance renal insignificante (< 1%). Em um estudo clínico em indivíduos com insuficiência renal leve, moderada, grave ou em estágio final (dependente de diálise), a farmacocinética da anidulafungina foi similar àquela observada em indivíduos com a função renal normal. A anidulafungina não é dialisável e pode ser administrada sem preocupação com o horário da hemodiálise.

Pacientes pediátricos: a farmacocinética da anidulafungina após doses diárias foi investigada em 24 pacientes pediátricos (de 2 a 11 anos de idade) e adolescentes (de 12 a 17 anos de idade) imunocomprometidos com neutropenia. O estado de equilíbrio foi atingido no primeiro dia após a dose de ataque (duas vezes a dose de manutenção) e a C_{max} e a AUC_{SS} no estado de equilíbrio aumentou de maneira dose-proporcional. A exposição sistêmica após as doses de manutenção diárias, 0,75 e 1,5 mg/kg/dia em pacientes com idade entre 2 e 17 anos foi comparável àquela observada em adultos após doses de 50 e 100 mg/dia, respectivamente.
A farmacocinética da anidulafungina foi investigada em 66 pacientes pediátricos (1 mês a < 18 anos) com candidíase invasiva, incluindo candidemia, em um estudo pediátrico prospectivo, aberto e não comparativo após a administração de dose de ataque de 3,0 mg/kg e dose de manutenção de 1,5 mg/kg/dia (vide Item 2. Resultados de Eficácia). Com base na análise farmacocinética da população de dados combinados de pacientes adultos e pediátricos com candidíase invasiva, incluindo candidemia, os parâmetros médios de exposição ($AUC_{0\text{-}24,ss}$ e $C_{min,ss}$) no estado estacionário nos pacientes pediátricos gerais em todos os grupos de idade (1 mês a < 2 anos; 2 a < 5 anos e 5 a < 18 anos) foram comparáveis à aqueles adultos recebendo dose de ataque de 200 mg e dose de manutenção de 100 mg/dia. O CL ajustado ao peso corporal (L/h/kg) e o volume de distribuição no estado estacionário (L/kg) foram semelhantes entre os grupos de idade.

Dados de Segurança Pré-Clínica
Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para humanos com base em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade aguda, toxicidade de dose repetida e toxicidade para reprodução. Em estudos com 3 meses, foi observada evidência de toxicidade hepática, incluindo elevações de enzimas e alterações morfológicas, em ratos e macacos com doses de 4 a 6 vezes maiores que a exposição clínica terapêutica antecipada. Estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* com a anidulafungina não apresentaram evidência de potencial genotóxico. Não foram conduzidos estudos em longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico da anidulafungina. A administração da anidulafungina em ratos não indicou qualquer efeito na reprodução, incluindo a fertilidade em machos e fêmeas. A anidulafungina atravessou a barreira placentária em ratos e foi detectada no plasma do feto. O risco potencial ao feto humano é desconhecido. A anidulafungina foi encontrada no leite de ratas lactantes. Não se sabe se a anidulafungina é excretada no leite humano. A anidulafungina não produziu qualquer toxicidade relacionada ao fármaco em ratos na maior dose de 20 mg/kg/dia, uma dose equivalente a duas vezes a dose de manutenção proposta de 100 mg com base na área de superfície corporal relativa. Os efeitos de desenvolvimento observados em coelhos (leve redução no peso do feto) ocorreram no grupo que recebeu a dose maior, dose esta que também produziu toxicidade materna.

Os resultados dos estudos farmacocinéticos-farmacodinâmicos em modelos de coelhos de candidíase disseminada e meningoencefalite hematogênica por *Candida* indicaram que doses mais elevadas de anidulafungina eram necessárias para tratar infecções de tecidos do Sistema Nervoso Central (SNC) em relação aos tecidos não pertencentes ao SNC. Os estudos conduzidos em ratos jovens não indicaram uma maior suscetibilidade à hepatotoxicidade da anidulafungina em comparação com animais adultos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Ecalta® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade a anidulafungina, a outros medicamentos da classe da equinocandina (por exemplo, a caspofungina) ou a qualquer outro componente da fórmula.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com anidulafungina e até 15 dias após seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor. Após 15 dias, a doação deve ser avaliada por profissional qualificado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A eficácia de anidulafungina foi apenas avaliada em um número limitado de pacientes neutropênicos (vide item 2. Resultados de Eficácia).

Reações anafiláticas: reações anafiláticas, incluindo choque, foram reportadas devido ao uso de anidulafungina. Se estas reações ocorrerem, a anidulafungina deve ser descontinuada e um tratamento apropriado deve ser administrado (vide item 9. Reações Adversas).

Reações relacionadas à infusão: Eventos adversos relacionados com infusão da anidulafungina foram reportados, incluindo erupção cutânea, urticária, rubor, prurido, dispneia, broncoespasmo e hipotensão. Os eventos adversos relacionados à infusão não são frequentes quando a taxa de infusão da anidulafungina não excede 1,1 mg/minuto (vide itens 8. Posologia e Modo de Usar e 9. Reações Adversas).

Efeitos hepáticos: anormalidades laboratoriais nos testes de função hepática foram observadas em indivíduos saudáveis e em pacientes tratados com a anidulafungina. Em alguns pacientes que apresentavam patologias de base graves, que recebiam múltiplas medicações concomitantes a anidulafungina, ocorreram anormalidades hepáticas clinicamente significativas. Casos isolados significantes de disfunção hepática, hepatite ou insuficiência hepática vem sendo relatados, mas a relação causal com a anidulafungina não foi estabelecida. Pacientes que desenvolverem anormalidades nos testes de função hepática durante o tratamento com a anidulafungina devem ser monitorados por evidências de piora da função hepática e deverão ser avaliados os riscos e os benefícios de manter o tratamento com anidulafungina.

Atenção: Contém frutose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/frasco-ampola.

Pacientes com intolerância hereditária à frutose: pacientes com intolerância hereditária à frutose (IHF) não devem receber este medicamento, a menos que seja estritamente necessário.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com insuficiência de sacarose-isomaltase.

Deve ser feito um histórico detalhado sobre os sintomas de IHF de cada paciente antes de receber este medicamento.

Bebês e crianças menores de 2 anos de idade ainda não podem ser diagnosticados com IHF. Os medicamentos contendo frutose, administrados por via intravenosa, podem ser fatais e não devem ser administrados nesta população, a menos que haja uma necessidade clínica extremamente necessária, e nenhuma alternativa esteja disponível.

População pediátrica: O tratamento com anidulafungina em neonatos (menos de 1 mês de idade) não é recomendado. O tratamento de neonatos requer consideração para cobertura de candidíase disseminada, incluindo SNC; os modelos de infecção não clínica indicam que doses mais altas de anidulafungina são necessárias para atingir a penetração adequada no SNC (vide item 3. Características Farmacológicas), resultando em doses mais altas de polissorbato 80, um excipiente da formulação. Altas doses de polissorbatos foram associadas a toxicidades potencialmente fatais em neonatos, conforme relatado na literatura.

Fertilidade, Gravidez e Lactação
Os estudos em animais não demonstraram toxicidade reprodutiva seletiva (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínica). Não existem dados adequados ou bem controlados com relação à utilização da anidulafungina em mulheres grávidas. Portanto, a anidulafungina só deve ser utilizada durante a gravidez se o benefício potencial à mãe superar o risco potencial ao feto.

Ecalta® é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Os estudos em animais demonstraram a excreção da anidulafungina no leite materno. Não se sabe se anidulafungina é excretada no leite materno humano. A decisão em continuar/descontinuar a amamentação ou de continuar/descontinuar o tratamento com anidulafungina deve ser realizada considerando o benefício da amamentação à criança e o benefício da anidulafungina à mãe.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas: não foram realizados estudos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* e os estudos clínicos demonstraram que a anidulafungina não é um substrato, indutor ou inibidor clinicamente relevante das isoenzimas do citocromo P450. Os estudos de interação vêm sendo apenas realizados em adultos. A anidulafungina apresenta clearance renal insignificante (< 1%). São esperadas interações mínimas com medicações concomitantes (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Os estudos *in vitro* demonstraram que a anidulafungina não é metabolizada pelo citocromo P450 humano ou por hepatócitos humanos isolados e a anidulafungina não inibe significativamente as atividades das isoformas do CYP (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A) humano em concentrações clinicamente relevantes.

Nenhuma interação fármaco-fármaco clinicamente relevante foi observada com os seguintes fármacos ao serem administrados concomitantemente com a anidulafungina:

- ciclosporina (substrato do CYP3A4): em um estudo com 12 indivíduos adultos saudáveis que receberam 100 mg/dia de anidulafungina após uma dose de ataque isolada de 200 mg e em combinação com 1,25 mg/kg de ciclosporina oral duas vezes ao dia, o pico de concentração plasmática (C_{max}) no estado de equilíbrio da anidulafungina não foi significativamente alterado pela ciclosporina, mas a área sob a curva tempo--concentração (AUC) no estado de equilíbrio foi aumentada em 22%. Um estudo *in vitro* demonstrou que a anidulafungina não apresenta efeito no metabolismo da ciclosporina. Os eventos adversos observados neste estudo foram consistentes com aqueles observados em outros estudos nos quais a anidulafungina foi administrada isoladamente. Não é necessário ajuste de dose de ambos os fármacos quando eles são coadministrados.

- voriconazol (inibidor e substrato do CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4): em um estudo com 17 indivíduos saudáveis que receberam 100 mg/dia de anidulafungina isolada seguido da dose de ataque de 200 mg; uma dose isolada de 200 mg de voriconazol oral, duas vezes ao dia, seguido, no primeiro dia de 400 mg duas vezes como dose de ataque e; ambas em combinação, a C_{max} e a AUC no estado de equilíbrio da anidulafungina e do voriconazol não foram significativamente alteradas pela coadministração. Não é necessário ajuste de dose de nenhuma das medicações quando coadministradas.

- tacrolimo (substrato do CYP3A4): em um estudo com 35 indivíduos saudáveis que receberam dose única oral de 5 mg de tacrolimo isoladamente, 100 mg/dia de anidulafungina isoladamente após dose de ataque de 200 mg e ambos em combinação, a C_{max} e a AUC no estado de equilíbrio da anidulafungina e do tacrolimo não foram significativamente alteradas pela coadministração. Não é necessário ajuste de dose de nenhuma das medicações quando coadministradas.

- anfotericina B lipossomal: a farmacocinética da anidulafungina foi avaliada em 27 pacientes (100 mg/dia de anidulafungina) que receberam concomitantemente a anfotericina B lipossomal (doses de até 5 mg/kg/dia). A análise farmacocinética da população demonstrou que a farmacocinética da anidulafungina não foi significativamente alterada pela coadministração com a anfotericina B quando comparado com os dados de pacientes que não receberam tratamento com a anfotericina B. Não é necessário ajuste de dose da anidulafungina.

- rifampicina (potente indutor do CYP450): a farmacocinética da anidulafungina (50 ou 75 mg/dia de anidulafungina) foi avaliada em 27 pacientes que receberam concomitantemente rifampicina (doses de até 600 mg/dia). A análise farmacocinética da população demonstrou que quando comparado com os dados de pacientes que não receberam a rifampicina, a farmacocinética da anidulafungina não foi significativamente alterada pela coadministração com a rifampicina. Não é necessário ajuste de dose da anidulafungina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Ecalta® deve ser armazenado em geladeira (de 2 °C a 8 °C). Não congelar. Ecalta® pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação.

Solução Reconstituída: se não utilizada imediatamente, a solução reconstituída deve ser armazenada em geladeira (de 2 °C a 8 °C) por até uma hora. Não congelar. A estabilidade química e física "em uso" da solução reconstituída de Ecalta® foi demonstrada por 1 hora a 5 °C.

Solução para Infusão: a solução para infusão deve ser armazenada em geladeira (de 2 °C a 8 °C) e deve ser administrada dentro de 24 horas. Não congelar. A estabilidade química e física "em uso" da solução para infusão de Ecalta® foi demonstrada por 24 horas a 5 °C.

Do ponto de vista microbiológico, Ecalta® deve ser utilizado imediatamente.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.
Características físicas e organolépticas: sólido liofilizado branco a quase branco.
Após Reconstituição: solução límpida incolor, essencialmente livre de material estranho.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Ecalta® deve ser utilizado somente por infusão intravenosa. Apenas para dose única.

Modo de Usar
Ecalta® deve ser reconstituído em água para injetáveis, e ser subsequentemente diluído com APENAS cloreto de sódio para infusão 9 mg/mL (0,9%) ou glicose para infusão 50 mg/mL (5%). A compatibilidade da anidulafungina reconstituída com substâncias intravenosas, aditivos ou medicamentos, diferentes de cloreto de sódio para infusão 9 mg/mL (0,9%) ou de glicose para infusão 50 mg/mL (5%), não foi estabelecida.

Instruções para Reconstituição: reconstitua assepticamente cada frasco-ampola com 30 mL de água para injetáveis para fornecer uma concentração de 3,33 mg/mL. O tempo de reconstituição pode ser de até 5 minutos.

Instruções para Diluição e Infusão: os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e a embalagem permitirem. Caso material particulado ou descoloração sejam identificados, descarte a solução.

Pacientes Adultos
Transfira assepticamente o conteúdo do frasco-ampola reconstituído em uma bolsa IV (ou frasco) contendo cloreto de sódio para infusão 9 mg/mL (0,9%) ou glicose para infusão 50 mg/mL (5%), o que levará a uma solução com concentração de 0,77 mg/mL de anidulafungina. A tabela a seguir apresenta a diluição para uma concentração de 0,77 mg/mL da solução para infusão final e instruções para infusão para cada dose.

Diluição Requerida para Administração de Ecalta®

Dose	Número de embalagens requeridas	Volume reconstituído total requerido	Volume de infusão[A]	Volume de infusão total[B]	Taxa de infusão	Duração mínima da infusão
100 mg	1	30 mL	100 mL	130 mL	1,4 mL/min ou 84 mL/h	90 min
200 mg	2	60 mL	200 mL	260 mL	1,4 mL/min ou 84 mL/h	180 min

[A] cloreto de sódio para infusão 9 mg/mL (0,9%) ou glicose para infusão 50 mg/mL (5%).
[B] concentração da solução para infusão de 0,77 mg/mL

A taxa de infusão não deve exceder 1,1 mg/minuto (equivalente a 1,4 mL/minuto ou 84 mL/hora).

Pacientes pediátricos
Para pacientes pediátricos com idade entre 1 mês e <18 anos, o volume de solução para infusão necessário para administrar a dose irá variar dependendo do peso do paciente. A solução reconstituída deve ser posteriormente diluída para uma concentração de 0,77 mg/mL para a solução para infusão final. Uma seringa programável ou bomba de infusão é recomendada. **A taxa de infusão não deve exceder 1,1 mg/minuto (equivalente a 1,4 mL/minuto ou 84 mL/hora quando reconstituído ou diluído de acordo com as instruções)**.

1. Calcule a dose do paciente e reconstitua o(s) frasco(s) necessário(s) de acordo com as instruções de reconstituição para fornecer uma concentração de 3,33 mg/mL.

2. Calcule o volume (mL) de anidulafungina reconstituída necessária:

   - Volume de anidulafungina (mL) = Dose de anidulafungina (mg) ÷ 3,33 mg/mL

3. Calcule o volume total de solução de dosagem (mL) necessário para fornecer uma concentração final de 0,77 mg/mL:

    - Volume total de solução de dosagem (mL) = Dose de anidulafungina (mg) ÷ 0,77 mg/mL

4. Calcule o volume de diluente [Injeção de Dextrose a 5%, USP ou Injeção de Cloreto de Sódio a 0,9%, USP (solução salina normal)] necessária para preparar a solução de dosagem:

    - Volume de diluente (mL) = Volume total de solução de dosagem (mL) – Volume de anidulafungina (mL)

5. Transfira assepticamente os volumes necessários (mL) de anidulafungina e Injeção de Dextrose a 5%, USP ou Injeção de Cloreto de Sódio a 0,9%, USP (solução salina normal) em uma seringa de infusão ou bolsa de infusão IV necessária para administração.

Se a solução para infusão não for utilizada imediatamente, deve ser armazenada sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Não congelar. A solução para infusão deve ser administrada dentro de 24 horas.

Este medicamento é para uso único. Os resíduos devem ser descartados conforme regulamentação local.

Incompatibilidades
Ecalta® não deve ser misturado ou coadministrado com outros medicamentos ou eletrólitos, com exceção dos mencionados anteriormente (vide item 8. Posologia e Modo de Usar - Modo de Usar).

Posologia
Materiais para cultura de fungos e outros testes laboratoriais relevantes (incluindo histopatologia) devem ser realizados antes do início da terapia, com o objetivo de isolar e identificar o(s) organismo(s) causador(es). A terapia pode ser instituída antes que os resultados da cultura e de outros testes laboratoriais sejam conhecidos. Entretanto, uma vez que estes resultados estejam disponíveis, a terapia antifúngica deve ser ajustada de acordo.

Pacientes adultos

Para pacientes com intolerância hereditária à frutose (IHF), vide item 5. Advertências e Precauções.

Candidíase invasiva, incluindo candidemia: uma dose única de ataque de 200 mg deve ser administrada no dia 1, seguida de 100 mg diariamente a partir de então. A duração do tratamento deve ser baseada na resposta clínica do paciente. Em geral, a terapia antifúngica deve continuar por no mínimo 14 dias após a última cultura positiva.

Pacientes pediátricos (acima de 1 mês de idade)

Para pacientes com intolerância hereditária à frutose (IHF) e todos os pacientes com menos de 2 anos de idade, vide item 5. Advertências e Precauções.

Candidíase invasiva, incluindo candidemia: a dose recomendada é a dose de ataque de 3,0 mg/kg (não exceder 200 mg) de Ecalta® no dia 1, seguida de 1,5 mg/kg (não exceder 100 mg) diariamente a partir de então. Em geral, a terapia antifúngica deve continuar por no mínimo 14 dias após a última cultura negativa (definida como a segunda de duas culturas negativas consecutivas, separadas por pelo menos 24 horas, após a última cultura positiva) e melhora dos sinais e sintomas clínicos de candidíase invasiva incluindo candidemia. A mudança para um antifúngico oral pode ocorrer após um mínimo de 10 dias de terapia intravenosa com anidulafungina.

A eficácia e segurança da anidulafungina não foram estabelecidas em recém-nascidos (menos de 1 mês) (vide item 5. Advertências e Precauções).

Ecalta® deve ser reconstituído com água para injetáveis para uma concentração de 3,33 mg/mL e subsequentemente diluído para uma concentração de 0,77 mg/mL, seguindo as instruções descritas no item 8. Posologia e Modo de Usar - Modo de Usar.

É recomendado que Ecalta® seja administrado a uma taxa máxima de infusão que não exceda 1,1 mg/min (vide item 8. Posologia e Modo de Usar - Modo de Usar).

Uso na insuficiência renal e hepática: não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave. Não é necessário ajuste de dose para pacientes com qualquer grau de insuficiência renal, incluindo aqueles submetidos à diálise. Ecalta® pode ser administrada sem considerar o horário da hemodiálise (vide item 3. Características Farmacológicas).

Outras populações especiais: não é necessário ajuste de dose para pacientes adultos com base no sexo, peso, raça, idade ou relacionado ao fato da pessoa viver com HIV.

Dose Omitida
O plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha o caso. Se o paciente não receber uma dose deste medicamento, o médico deve redefinir a programação do tratamento. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Um mil quinhentos e sessenta e cinco (1565) pacientes receberam anidulafungina intravenosa em estudos clínicos (1308 em estudos de Fase 2/3 e 257 em estudos de Fase I).

O perfil de segurança da anidulafungina é baseada em 840 pacientes com candidemia/candidíase invasiva que receberam a dose diária recomendada de 100 mg em 9 estudos. Três estudos (um comparativo vs fluconazol, 2 não comparativos) avaliaram a eficácia da anidulafungina (100 mg) em pacientes com candidemia e outras infecções por *Candida* em tecidos profundos. Nestes três estudos [base de dados candidíase invasiva/candidemia (ICC)], um total de 204 pacientes recebeu anidulafungina, 119 por ≥ 14 dias. Em seis estudos adicionais (dois comparativos vs caspofungina e quatro não comparativos), 636 pacientes incluindo 53 pacientes neutropênicos e 131 pacientes com infecção de tecido profundo foram estudados; a duração média do tratamento intravenoso em pacientes neutropênicos e pacientes com infecção de tecido profundo nesses estudos foi de 10,0 (intervalo, 1 a 42 dias) e 14,0 (intervalo, 1 a 42 dias) dias, respectivamente. As reações adversas foram normalmente leves a moderadas e raramente conduziram à descontinuação.

A tabela a seguir inclui as reações adversas de todas as causas (termos MedDRA) de 840 indivíduos que receberam 100 mg de anidulafungina.

Os eventos adversos relacionados à infusão foram relatados com a anidulafungina, incluindo erupção cutânea, urticária, rubor, prurido, dispneia, broncoespasmo e hipotensão (vide item 5. Advertência e Precauções).

Reações Adversas listadas por Classe de Sistema de Órgãos e frequência de CIOMS em ordem de gravidade médica decrescente ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e Classe de Sistema de Órgãos.

Classe de Sistema de Órgãos	**Muito Comum ≥ 1/10**	**Comum ≥ 1/100 a < 1/10**	**Incomum ≥ 1/1000 a <1/100**	**Rara ≥ 1/10.000 a <1/1.000**	**Muito Rara < 1/10.000**	**Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)**
Infecções e infestações		Clostridium colitis, Candidíase	Fungemia, Candidíase oral			
Distúrbios do sistema hematológico e linfático		Trombocitopenia, Trombocitemia	Coagulopatia			

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1000 a <1/100	Rara ≥ 1/10.000 a <1/1.000	Muito Rara < 1/10.000	Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sistema imune						Choque anafilático*, Reação anafilática*
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Hipocalemia	Hipercalemia, Hiperglicemia, Hipomagnesemia, Hipercalcemia, Hipernatremia				
Distúrbios do sistema nervoso		Convulsão, Cefaleia				
Distúrbios Visuais			Visão borrada, Perturbação visual, Dor nos olhos			
Distúrbios cardíacos		Fibrilação atrial, Extra-sístole ventricular	Arritmia sinusal, Bloqueio do ramo direito			
Distúrbios vasculares		Hipertensão	Trombose, Rubor, Fogacho			
Distúrbios Respiratório, torácico e mediastinal		Broncoespasmo				
Distúrbios Gastrintestinais	Diarreia, Náusea	Vômito, Constipação	Incontinência fecal, Dor abdominal superior			
Distúrbios hepatobiliares		Colestase				
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos		Rash (erupção cutânea), Prurido	Urticária, Prurido generalizado			
Distúrbios musculoesqueléticos e nos tecidos conjuntivos		Dor nas costas				
Distúrbios gerais e			Dor no local da infusão			

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1000 a <1/100	Rara ≥ 1/10.000 a <1/1.000	Muito Rara < 1/10.000	Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
condições no local da aplicação						
Alterações laboratoriais		Creatinina sanguínea elevada, Ureia sanguínea elevada, Alanina aminotransferase elevada, Fosfatase alcalina sanguínea elevada, Aspartato aminotransferase elevada, Bilirrubina sanguínea elevada, Teste da função do fígado anormal, Redução do magnésio sanguíneo	Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, Eletrocardiograma anormal, Redução do potássio sanguíneo, Redução da contagem de plaquetas, Amilase sanguínea elevada, Lipase elevada, Gamma-glutamiltransferase elevada, Enzima hepática elevada, Transaminases elevadas, Contagem de plaquetas elevada			

*Reações adversas ao medicamento identificadas pós-comercialização.

Na avaliação de segurança da população de pacientes dos estudos Fase 2/3 (N = 669), os seguintes eventos adversos adicionais foram observados: neutropenia, leucopenia, anemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, ansiedade, delírio, estado de confusão, alucinação auditiva, tontura, parestesia, mielinólise pontina central, disgeusia, Síndrome de Guillain-Barré, tremor, alteração na percepção visual de profundidade, surdez unilateral, flebite, tromboflebite superficial, hipotensão, linfangite, dispepsia, boca seca, úlcera esofágica, necrose hepática, edema angioneurótico, hiperidrose, mialgia, monoartrite, insuficiência renal, hematúria, pirexia, calafrio, edema periférico, reação no local da injeção, creatina fosfoquinase sanguínea elevada, lactato desidrogenase sanguínea elevada, redução na contagem de linfócitos.

População pediátrica
A segurança da anidulafungina foi investigada em 68 pacientes pediátricos (1 mês a <18 anos) com candidíase invasiva, incluindo candidemia em um estudo pediátrico prospectivo, aberto e não comparativo (vide Item 2. Resultados de Eficácia). O perfil de eventos adversos desses 68 pacientes pediátricos foi semelhante ao observado

em adultos com candidíase invasiva, incluindo candidemia, mas os eventos adversos hepatobiliares, em particular o aumento da alanina aminotransferase (ALT) e o aumento da aspartato aminotransferase (AST), apareceram com maior frequência nesses pacientes pediátricos do que a observada em adultos. Embora o acaso ou as diferenças na gravidade da doença subjacente possam ter contribuído, não se pode excluir que as reações adversas hepatobiliares ocorram com mais frequência em pacientes pediátricos do que em adultos.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Assim como com qualquer superdose, medidas de suporte gerais devem ser utilizadas quando necessário. Durante os estudos clínicos uma dose única de 400 mg de anidulafungina foi inadvertidamente administrada como dose de ataque. Nenhum evento adverso clínico foi relatado. Em um estudo com 10 indivíduos saudáveis que receberam uma dose de ataque de 260 mg seguido de 130 mg diariamente, a anidulafungina foi bem tolerada sem apresentar toxicidade dose limitante; 3 dos 10 indivíduos apresentaram elevação de transaminase (≤ 3 x LSN – Limite Superior da Normalidade) assintomática e transitória.

Durante um ensaio clínico pediátrico, um paciente recebeu duas doses de anidulafungina, que foram 143% da dose esperada. Nenhuma reação adversa clínica foi relatada.

A anidulafungina não é dialisável.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0431

Produzido por:
Pharmacia and Upjohn Company LLC.
Kalamazoo – Estados Unidos

Importado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/09/2026.

ECAPOI_25

Fale Pfizer | 0800-7701575
www.pfizer.com.br