

ECALTA
LABORATÓRIOS PFIZER LTDA
Pó liofilizado injetável
100 mg



**ECALTA®
anidulafungina**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Ecalta®

Nome genérico: anidulafungina

APRESENTAÇÕES

Ecalta® pó liofilizado de 100 mg embalagem contendo 1 frasco-ampola.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: SOMENTE PARA INFUSÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO

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 em pacientes adultos, incluindo candidemia. Ecalta® não foi estudado em um número suficiente de paciente neutropênicos para determinar a eficácia neste grupo.

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*, e não foi estudado em número suficiente de pacientes neutropênicos a fim de determinar sua eficácia neste grupo.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS – 1) 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*. 2) 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 (fluconazol em particular). As MICs (Concentração inibitória mínima) foram determinadas de acordo com os métodos padrões de referência 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. 3) Atividade *in vivo*: a anidulafungina administrada por via parenteral foi eficaz contra *Candida* spp. em modelos



de ratos e coelhos 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 ratos e coelhos. 4) 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 *Aspergillus* 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 – 1) Características Gerais de Farmacocinética: a farmacocinética da anidulafungina foi caracterizada em indivíduos saudáveis, na população especial e em pacientes. Foi observada uma baixa variabilidade interindivíduo 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). 2) 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. 3) Biotransformação: não foi observado metabolismo hepático da anidulafungina. A anidulafungina não é um substrato, induzor 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. 4) 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 (¹⁴C) (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. 5) Linearidade: a anidulafungina demonstra farmacocinética linear dentro de uma ampla variação de doses únicas diárias (15 - 130 mg). 6) 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 diárias 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 \geq 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. HIV positivo: não é necessário ajuste de dose 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.

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 de observação, 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 a 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.

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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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.

REAÇÕES RELACIONADAS À INFUSÃO: Eventos adversos relacionados com infusão da anidulafungina foram reportados, incluindo *rash*, urticária, rubor, prurido, dispneia, broncoespasmo e hipotensão. Os eventos adversos relacionados à infusão são infreqüentes quando a taxa de infusão da anidulafungina não excede 1,1 mg/minuto.

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 de disfunção hepática, hepatite ou insuficiência hepática foram 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 ter esses testes monitorados, e em casos de piora da função hepática devem ser ponderados os riscos e os benefícios de manter o tratamento com anidulafungina.

Atenção: Ecalta® contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos.

USO DURANTE A GRAVIDEZ – Os estudos em animais não demonstraram toxicidade reprodutiva seletiva (vide item 3. Características Farmacológicas). 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 C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

USO DURANTE A LACTAÇÃO: 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 Ecalta® deve ser realizada considerando o benefício da amamentação à criança e o benefício da anidulafungina à mãe.

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, induutor ou inibidor clinicamente relevante das isoenzimas do citocromo P450. Os estudos de interação



só foram realizados em adultos. A anidulafungina apresenta *clearance* renal insignificante (< 1%). São esperadas interações mínimas com medicações concomitantes (vide item 3. Características Farmacológicas).

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 (*steady state*) 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 conservado sob refrigeração (entre 2 e 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 sob refrigeração (entre 2 e 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 entre 2 e 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 do produto: 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 injeção, e ser subseqüentemente 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 injeção para fornecer uma concentração de 3,33 mg/mL. A solução reconstituída deve ser límpida e livre de partículas visíveis. A solução reconstituída deve ser diluída dentro de 1 hora.

Instruções para Diluição e Infusão: 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 os volumes requeridos 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	Concentração da solução de infusão	Taxa de infusão	Duração mínima da infusão
100 mg	1	30 mL	100 mL	130 mL	0,77 mg/mL	1,4 mL/min	90 min
200 mg	2	60 mL	200 mL	260 mL	0,77 mg/mL	1,4 mL/min	180 min

^A cloreto de sódio para infusão 9 mg/mL (0,9%) ou glicose para infusão 50 mg/mL (5%).

^B concentração da infusão de 0,77 mg/mL

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.

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

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 - seção 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.

CANDIDÍASE INVASIVA EM PACIENTES ADULTOS, 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.

Ecalta® deve ser reconstituído com água para injeção para uma concentração de 3,33 mg/mL e subseqüentemente diluído para uma concentração de 0,77 mg/mL, seguindo as instruções descritas no item 8. Posologia e Modo de Usar - seção 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 - seção 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 do paciente ser portador do vírus HIV.

USO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: a experiência em crianças é limitada (vide item 3. Características Farmacológicas). Até que dados adicionais estejam disponíveis, a utilização em pacientes com idade inferior a 18 anos não é recomendada, a menos que o potencial benefício justifique o risco.

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

Novecentos e vinte e nove (929) pacientes receberam anidulafungina intravenosa em estudos clínicos (672 em estudos de Fase 2/3 e 257 em estudos de Fase 1). Dos 669 pacientes dos estudos de fase 2/3 dos quais os dados de segurança estão disponíveis, quinhentos e cinco (505) receberam anidulafungina por ≥ 14 dias. Três estudos (um comparativo *vs* fluconazol e 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. Os eventos adversos foram tipicamente leves a moderados e raramente levaram a descontinuação. A tabela a seguir inclui os eventos adversos relacionados ao fármaco (termos MedDRA) a partir do banco de dados ICC (N = 204), com frequências correspondentes a Comum ($\geq 1/100, \leq 1/10$) ou Incomum ($\geq 1/1000, < 1/100$) e, a partir de relatos pós-comercialização com frequências desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, os eventos adversos são apresentados em ordem decrescente de gravidade. Os eventos adversos relacionados à infusão foram relatados com a anidulafungina, incluindo *rash*, urticária, rubor, prurido, dispneia, broncoespasmo e hipotensão.

Infecções e Infestações - Incomum: fungemia, candidíase, *Clostridium colitis*, candidíase oral.

Sistema Hematológico e Linfático - Comum: trombocitopenia, coagulopatia. Incomum: trombocitemia.

Sistema Imune – Frequencia desconhecida: choque anafilático e reação anafilática.

Metabolismo e Nutrição - Comum: hipercalemia, hipocalolemia, hipomagnesemia. Incomum: hiperglicemia, hipercalcemia, hipernatremia.

Sistema Nervoso - Comum: convulsão, cefaleia.

Visuais - Incomum: dor nos olhos, perturbação visual, visão borrad.

Cardíacos - Incomum: fibrilação atrial, arritmia sinusal, extra-sístole ventricular, bloqueio do ramo direito.

Vasculares - Comum: rubor. Incomum: trombose, hipertensão, fogacho.

Gastrintestinais - Comum: diarreia. Incomum: dor abdominal superior, vômito, incontinência fecal, náusea, constipação.

Hepatobiliares - Comum: elevação da gama-glutamiltransferase, elevação da fosfatase alcalina plasmática, elevação do aspartato aminotransferase (AST), elevação da alanina aminotransferase (ALT). Incomum: anormalidade nos testes de função hepática, colestase, elevação das enzimas hepáticas, elevação das transaminases.

Pele e Tecidos Subcutâneos - Comum: *rash*, prurido. Incomum: urticária, prurido generalizado.

Músculo-esqueléticos e nos Tecidos Conectivos - Incomum: dor nas costas.

Gerais e Condições no Local da Aplicação - Incomum: dor no local da infusão.

Alterações Laboratoriais - Comum: elevação da bilirrubina plasmática, redução na contagem de plaquetas, elevação na creatinina plasmática, prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma. Incomum: elevação da amilase plasmática, redução do magnésio plasmático, redução do potássio plasmático, eletrocardiograma anormal, elevação da lipase, elevação da contagem de plaquetas, elevação da ureia plasmática.

Respiratório, torácico e mediastinal – Frequencia desconhecida: broncoespasmo.

Na avaliação de segurança da população completa de pacientes de estudos Fase 2/3 (N = 669), os seguintes eventos adversos adicionais, todos incomuns ($\geq 1/1000, < 1/100$), 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, dispesia, boca seca, úlcera esofágica, necrose hepática, edema angioneurótico, hiperidrose, mialgia, monoartrite, insuficiência renal, hematúria, pirexia, calafrio, edema periférico, reação no local da injeção, elevação da creatina fosfoquinase plasmática, elevação da lactato desidrogenase plasmática, redução na contagem de linfócitos.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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 ($\leq 3 \times$ LSN – Limite Superior da Normalidade) assintomática e transitória. A anidulafungina não é dialisável.

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



III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.0216.0219

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

Registrado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Fabricado e Embalado por:

Pharmacia & Upjohn Co.

Kalamazoo, Michigan – EUA

Importado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

CNPJ nº 46.070.868/0036-99



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

ECAPOI_05





HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/09/2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/09/2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?• III- INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DA SAÚDE 8. Posologia e modo de usar• IV- DIZERES LEGAIS	VP e VPS	100 MG PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS