

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ECALTA 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 100 mg anidulafungin.

Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 3,33 mg/ml anidulafungin og den fortynnede oppløsningen inneholder 0,77 mg/ml anidulafungin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Fruktose 102,5 mg pr. hetteglass

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Pulver: Hvitt til gråhvitt lyofilisert stoff.

Den rekonstituerte oppløsningen har en pH på 3,5 til 5,5.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av invasiv candidiasis hos voksne pasienter (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med ECALTA skal startes av en lege med erfaring i behandling av invasive soppinfeksjoner. Prøver til soppkultur bør tas før behandling startes. Behandling kan startes før dyrkningsresultatene er klare og kan justeres i samsvar med disse når de er tilgjengelige.

Dosering

En startdose på 200 mg bør gis på dag 1, etterfulgt av 100 mg daglig. Behandlingens varighet bør baseres på pasientens kliniske respons. Generelt bør soppdrepende behandling fortsette i minst 14 dager etter siste positive soppkultur.

Behandlingsvarighet

På grunn av manglende data kan man ikke anbefale doser på 100 mg brukt i mer enn 35 dager.

Pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med noen grad av nyresvikt, inkludert dem som får dialyse. ECALTA kan gis uten å ta hensyn til tidspunktet for hemodialyse (se pkt. 5.2).

Andre spesielle populasjoner

Ingen dosejustering er nødvendig hos voksne pasienter basert på kjønn, vekt, etnisitet, HIV-positivitet eller hos eldre (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av ECALTA hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Kun til intravenøs bruk.

ECALTA skal rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker til en konsentrasjon på 3,33 mg/ml og deretter fortynnes før bruk til en konsentrasjon på 0,77 mg/ml. For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Det er anbefalt at ECALTA administreres med en infusjonshastighet som ikke overstiger 1,1 mg/minutt (tilsvarende 1,4 ml/minutt når den er rekonstituert og fortynnet som anvist). Infusjonsrelaterte reaksjoner er sjeldne når anidulafungin infunderes med en hastighet som ikke overstiger 1,1 mg/minutt (se pkt. 4.4).

ECALTA skal ikke gis som bolusinjeksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Overfølsomhet overfor andre legemidler i echinokandinklassen.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

ECALTA har ikke blitt undersøkt hos pasienter med *Candida*-endokarditt, osteomyelitt eller meningitt.

Effekten av ECALTA er kun undersøkt hos et begrenset antall nøytropene pasienter (se pkt. 5.1).

Levereffekter

Det er sett forhøyede nivåer av leverenzymmer hos friske individer og pasienter behandlet med anidulafungin. Hos noen pasienter med alvorlige underliggende sykdommer som fikk flere legemidler samtidig med anidulafungin, har det oppstått klinisk signifikante leverabnormaliteter. Tilfeller med signifikant redusert leverfunksjon, hepatitt og leversvikt var uvanlige i kliniske studier. Hos pasienter som får forhøyede leverenzymmer under behandling med anidulafungin, bør man se etter tegn på forverring av leverfunksjonen og vurdere nytte/risiko-verdien ved å fortsette behandlingen med anidulafungin.

Anafylaktiske reaksjoner

Anafylaktiske reaksjoner, inkludert sjokk, er rapportert ved bruk av anidulafungin. Dersom slike reaksjoner inntreffer, skal anidulafungin seponeres og passende behandling gis.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte bivirkninger, inkludert utslett, urticaria, flushing, kløe, dyspné, bronkospasme og hypotensjon, har blitt rapportert med anidulafungin. Infusjonsrelaterte bivirkninger er sjeldne når anidulafungin infunderes med en hastighet som ikke overstiger 1,1 mg/minutt.

Forverring av infusjonsrelaterte reaksjoner ved samtidig administrasjon av anestetika har blitt sett i en dyrestudie (rotter) (se pkt. 5.3). Den kliniske relevansen av dette er ikke kjent. Likevel bør man vise forsiktighet ved samtidig administrasjon av anidulafungin og anestetika.

Fruktoseinnhold

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Anidulafungin er ikke et klinisk relevant substrat, induser eller hemmer av cytokrom P450 isoenzymer (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Til opplysning, *in vitro*-studier ekskluderer ikke fullstendig mulige *in vivo*-interaksjoner.

Interaksjonsstudier ble utført med anidulafungin og andre legemidler som trolig kommer til å bli administrert samtidig. Det er ikke anbefalt dosejustering av noen av legemidlene når anidulafungin gis sammen med ciklosporin, vorikonazol eller tacrolimus. Det er heller ikke anbefalt noen dosejustering av anidulafungin når det gis sammen med amfotericin B eller rifampicin.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke data på bruk av anidulafungin hos gravide kvinner. Små utviklingsmessige forandringer er sett hos kaniner som fikk anidulafungin under graviditeten, ved doser som er toksiske for mor (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Anidulafungin anbefales derfor ikke under graviditet.

Amming

Dyrestudier har vist at anidulafungin utskilles i morsmelk. Det er ikke kjent om anidulafungin utskilles i morsmelk hos mennesker. Ved en beslutning om man skal fortsette/avbryte ammingen eller behandlingen med anidulafungin, bør fordelene ved amming av barnet vurderes mot fordelene av behandlingen med anidulafungin for moren.

Fertilitet

Det var ingen effekt av anidulafungin på fertilitet i studier på hannrotter og hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Femten hundre og sekstifem (1565) individer fikk en enkelt dose eller flere doser av intravenøs anidulafungin i kliniske studier: 1308 i fase 2/3-studier (923 pasienter med candidemi/invasiv candidiasis, 355 pasienter med oral/øsofagal candidiasis, 30 pasienter med invasiv aspergillose), og 257 i fase 1-studier.

Sikkerhetsprofilen til anidulafungin er basert på 840 pasienter med candidemi/invasiv candidiasis som fikk den anbefalte daglige dosen på 100 mg i totalt 9 studier. Opprinnelig ble 204 pasienter undersøkt i 3 studier (en komparativ vs. flukonazol, to ikke-komparative) ; gjennomsnittlig varighet av intravenøs behandling hos disse pasientene var 13,5 dager (fra 1 til 38 dager), og 119 pasienter fikk anidulafungin i ≥ 14 dager. I ytterligere 6 studier (to komparative vs. caspofungin og fire ikke-komparative), ble 636 pasienter, inkludert 53 nøytropene pasienter og 131 pasienter med dype bløtdelsinfeksjoner, undersøkt; gjennomsnittlig varighet av intravenøs behandling i disse studiene var 10,0 (fra 1 til 42 dager) og 14,0 (fra 1 til 42 dager) dager for henholdsvis nøytropene pasienter og pasienter med dype bløtdelsinfeksjoner. Bivirkningene var stort sett milde til moderate og førte sjelden til at behandlingen ble avsluttet.

Infusjonsrelaterte bivirkninger har vært rapportert for anidulafungin i kliniske studier. Disse inkluderer flushing, hetetokter, kløe, utslett og urticaria, og er oppsummert i Tabell 1.

Tabell over bivirkninger

Følgende tabell inkluderer bivirkninger (MedDRA-terminologi), uansett årsak, fra 840 individer som fikk 100 mg anidulafungin, med frekvenser tilsvarende svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) eller mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) samt spontanrapporter med frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Bivirkningstabell

Organklassesytem	Svært vanlige ≥1/10	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	Svært sjeldne <1/10 000	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Koagulopati			
Forstyrrelser i immunsystemet						Anafylaktisk sjokk, anafylaktisk reaksjon*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi	Hyperglykemi				
Nevrologiske sykdommer		Kramper, hodepine				
Karsykdommer		Hypotensjon, hypertensjon	Flushing, hetetokter			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Bronkospasme, dyspné				
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, kvalme	Oppkast	Smerter i øvre del av abdomen			
Sykdommer i lever og galleveier		Økning av alaninaminotransferase, økt nivå av alkaliske fosfater i blodet, økning av aspartataminotransferase, økt bilirubinnivå i blodet, kolestase	Økning av gamma-glutamyltransferase			
Hud- og underhudssykdommer		Utslett, kløe	Urticaria			
Sykdommer i nyre og urinveier		Økt nivå av kreatinin i blodet				
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Smerter på infusjonsstedet			

* Se pkt. 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Som ved enhver overdose, skal generell, støttende behandling utføres om nødvendig. Ved overdose kan bivirkninger inntreffe som nevnt i pkt. 4.8.

Under kliniske studier, ble en enkeltdose på 400 mg anidulafungin utilsiktet gitt som startdose. Ingen kliniske bivirkninger ble rapportert. Ingen dosebegrensende toksisitet ble observert i en studie av 10 friske individer som fikk en startdose på 260 mg etterfulgt av 130 mg daglig; 3 av de 10 personene opplevde forbigående, asymptomatiske forhøyninger av transaminaser ($\leq 3 \times$ øvre normalgrense (Upper Limit of Normal; ULN)).

ECALTA er ikke dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, andre antimykotika til systemisk bruk.
ATC-kode: J02A X06

Virkningsmekanisme

Anidulafungin er et halvsyntetisk echinokandin, et lipopeptid fremstilt fra et fermenteringsprodukt av *Aspergillus nidulans*.

Anidulafungin hemmer selektivt 1,3- β -D glukansyntase, et enzym som finnes i soppceller, men ikke i celler hos pattedyr. Dette fører til hemming av dannelsen av 1,3- β -D glukans, en essensiell komponent i soppens cellevegg. Anidulafungin har vist fungicid aktivitet mot *Candida*-arter og aktivitet mot regioner med aktiv cellevekst i hyfer av *Aspergillus fumigatus*.

In vitro-aktivitet

Anidulafungin viste *in vitro*-aktivitet mot *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* og *C. tropicalis*. For klinisk relevans av disse funnene se «Klinisk effekt og sikkerhet».

Isolater med mutasjoner i aktiveringsregionene til målgenet har blitt assosiert med kliniske feil eller gjennombruddsinfeksjoner. De fleste kliniske tilfellene involverer caspofungin-behandling. I eksperimenter på dyr gir imidlertid disse mutasjonene kryssresistens mot alle tre echinokandinene. Slike isolater klassifiseres derfor som echinokandin-resistente inntil det er samlet videre klinisk erfaring vedrørende anidulafungin.

In vitro-aktiviteten til anidulafungin mot *Candida*-arter er ikke ensartet. Spesielt for *C. parapsilosis* er MIC-verdiene til anidulafungin høyere enn de til andre *Candida*-arter. En standardisert teknikk for følsomhetstesting av *Candida*-arter for anidulafungin samt tilhørende forklarende brytningspunkt har blitt fastsatt av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Tabell 2. EUCAST brytningspunkter

<u>Candida-arter</u>	<u>MIC brytningspunkt (mg/l)</u>	
	<u>≤S (Følsom)</u>	<u>>R (Resistent)</u>
<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
<i>Andre Candida spp.</i> ²	Utilstrekkelig bevis	

¹*C. parapsilosis* huser en iboende endring i målgenet. Dette er den sannsynlige mekanismen for de høyere MIC-verdiene enn for andre *Candida*-arter. I de kliniske studiene var ikke utfallet for anidulafungin med *C. parapsilosis* statistisk forskjellig fra andre arter. Bruk av echinokandinene ved kandidemi forårsaket av *C. parapsilosis* bør imidlertid ikke anses som førstelinjebehandling.

² EUCAST har ikke fastslått brytningspunkter for anidulafungin som ikke er relatert til en spesifikk art

In vivo-aktivitet

Anidulafungin administrert parenteralt var effektivt mot *Candida*-arter hos immunkompetente og immunkompromitterte mus og kaninmodeller. Behandling med anidulafungin forlenget overlevelsestiden og reduserte organbelastningen av *Candida*-arter bestemt ved intervaller fra 24 til 96 timer etter siste behandling.

Eksperimentelle infeksjoner inkluderte utbredte *C. albicans*-infeksjoner hos nøytropene kaniner, øsofageale/orofaryngeale infeksjoner hos nøytropene kaniner med flukonazolresistent *C. albicans* og utbredte infeksjoner hos nøytropene mus med flukonazolresistent *C. glabrata*.

Klinisk effekt og sikkerhet

Candidemi og andre former for invasive Candida-infeksjoner

Sikkerheten og effekten av anidulafungin ble vurdert i en pivotal fase 3, randomisert, dobbeltblind, multisenter, multinasjonal studie på primært ikke-nøytropene pasienter med candidemi og et begrenset antall pasienter med *Candida*-utløst sykdom, som dype bløtdelsinfeksjoner eller abscessdannelser. Pasienter med *Candida*-endokarditt, osteomyelitt eller meningitt, eller dem med infeksjoner grunnet *C. krusei*, ble ekskludert fra studien. Pasientene ble randomisert til enten anidulafungin (200 mg intravenøs startdose, etterfulgt av 100 mg intravenøst daglig) eller flukonazol (800 mg intravenøs startdose, etterfulgt av 400 mg intravenøst daglig), og ble fordelt etter APACHE II score (≤ 20 og > 20) og etter tilstedeværelse eller fravær av nøytropeni. Behandlingen pågikk i minst 14 og ikke mer enn 42 dager. Pasienter i begge studiearmene fikk bytte til oral flukonazol etter minst 10 dager med intravenøs behandling, forutsatt at de var i stand til å tolerere oral behandling og var afebrile i minst 24 timer, samt at de nyeste blodkulturene var negative for *Candida*-arter.

Pasienter som fikk minst én dose studiemedisin og som hadde en positiv kultur med *Candida*-arter fra et vanligvis sterilt sted før studiestart ble inkludert i "modified intent to-treat" (MITT)-populasjonen. I den primære effektanalysen, global respons i MITT-populasjonen ved slutten av den intravenøse behandlingen, ble anidulafungin sammenliknet med flukonazol i en tottrinns statistisk sammenligning som var spesifisert på forhånd (non-inferioritet fulgt av superioritet). En vellykket global respons krevde klinisk forbedring og mikrobiologisk utrydding. Pasientene ble fulgt opp i seks uker etter behandlingsslutt.

Tohundreogfemtiseks pasienter, i alderen 16 til 91 år, ble randomisert til behandling og fikk minst én dose studiemedisin. De vanligste artene isolert ved baseline var *C. albicans* (63,8 % anidulafungin, 59,3 % flukonazol), etterfulgt av *C. glabrata* (15,7 %, 25,4 %), *C. parapsilosis* (10,2 %, 13,6 %) og *C. tropicalis* (11,8 %, 9,3 %) – med henholdsvis 20, 13 og 15 isolater av de siste 3 artene, i anidulafungin-gruppen. Flertallet av pasientene hadde Apache II score ≤ 20 og svært få var nøytropene.

Effektivitetsdata, både generelt og i ulike undergrupper, er vist under i tabell 3.

Tabell 3. Global suksess i MITT-populasjonen: primære og sekundære endepunkt			
	Anidulafungin	Flukonazol	Forskjell mellom gruppene ^a (95 % CI)
Slutt på IV-behandling (1° endepunkt)	96/127 (75,6 %)	71/118 (60,2 %)	15,42 (3,9, 27,0)
Kun candidemi	88/116 (75,9 %)	63/103 (61,2 %)	14,7 (2,5, 26,9)
Andre sterile steder ^b	8/11 (72,7 %)	8/15 (53,3 %)	-
Peritonealvæske/IA ^c abscess	6/8	5/8	
Andre	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1 %)	38/61 (62,3 %)	-
Non- <i>albicans</i> -arter ^d	32/45 (71,1 %)	27/45 (60,0 %)	-
Apache II-score ≤ 20	82/101 (81,2 %)	60/98 (61,2 %)	-
Apache II-score > 20	14/26 (53,8 %)	11/20 (55,0 %)	-
Ikke-nøytropene (ANC, celler/mm ³ >500)	94/124 (75,8 %)	69/114 (60,5 %)	-
Nøytropene (ANC, celler/mm ³ ≤ 500)	2/3	2/4	-
Ved andre endepunkter			
Avsluttet all behandling	94/127 (74,0 %)	67/118 (56,8 %)	17,24 (2,9, 31,6) ^e
2 ukers oppfølging	82/127 (64,6 %)	58/118 (49,2 %)	15,41 (0,4, 30,4) ^e
6 ukers oppfølging	71/127 (55,9 %)	52/118 (44,1 %)	11,84 (-3,4, 27,0) ^e

^a Beregnet som anidulafungin minus flukonazol

^b Med eller uten samtidig candidemi

^c Intra-abdominal

^d Data presentert for pasienter med en enkelt baseline patogen.

^e 98,3 % konfidensintervaller, regulert post hoc for multiple sammenligninger ved sekundære tidspunkt.

Mortalitetsraten i både anidulafungin- og flukonazolarmen er vist i tabell 4 under:

Tabell 4. Mortalitet		
	Anidulafungin	Flukonazol
Samlet mortalitet i studien	29/127 (22,8 %)	37/118 (31,4 %)
Mortalitet i løpet av studiebehandlingen	10/127 (7,9 %)	17/118 (14,4 %)
Mortalitet tilskrevet <i>Candida</i> -infeksjon	2/127 (1,6 %)	5/118 (4,2 %)

Ytterligere data hos nøytropene pasienter

Effekten av anidulafungin (200 mg intravenøs startdose etterfulgt av 100 mg intravenøst daglig) hos voksne nøytropene pasienter (definert som absolutt nøytrofiltall ≤500 celler/mm³, WBC ≤500 celler/mm³ eller klassifisert av utprøver som nøytropen ved baseline) med mikrobiologisk bekreftet invasiv candidiasis ble vurdert i en analyse av sammenslåtte data fra 5 tilsvarende utformede prospektive studier (1 komparativ versus caspofungin og 4 åpne, ikke-komparative). Pasientene ble behandlet i minst 14 dager. Hos klinisk stabile pasienter ble et bytte til oral azolterapi tillatt etter minst 5 til 10 dagers behandling med anidulafungin. Totalt 46 pasienter ble inkludert i analysen. Flertallet av pasientene hadde kun candidemi (84,8 %, 39/46). De vanligste patogenene som ble isolert ved baseline var *C. tropicalis* (34,8 %; 16/46), *C. krusei* (19,6 %; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4 %; 8/46), *C. albicans* (15,2 %; 7/46) og *C. glabrata* (15,2 %; 7/46). Den vellykkede globale responsraten var

26/46 (56,5 %) ved avslutning av intravenøs behandling (primært endepunkt), og 24/46 (52,2 %) ved avslutning av all behandling. Total mortalitet frem til studieslutt (6 ukers oppfølgingsbesøk) var 21/46 (45,7 %).

Effekten av anidulafungin hos voksne nøytropene pasienter (definert som aboslutt nøytrofiltall ≤ 500 celler/mm³ ved baseline) med invasiv candidiasis ble vurdert i en prospektiv, dobbeltblind, randomisert, kontrollert studie. Kvalifiserte pasienter mottok enten anidulafungin (200 mg intravenøs startdose etterfulgt av 100 mg intravenøst daglig) eller caspofungin (70 mg intravenøs startdose etterfulgt av 50 mg intravenøst daglig) (2:1 randomisering). Pasienter ble behandlet i minst 14 dager. Hos klinisk stabile pasienter ble et bytte til oral azolterapi tillatt etter minst 10 dager med studiebehandling. Til sammen 14 nøytropene pasienter med mikrobiologisk bekreftet invasiv candidiasis (MITT-populasjon) ble med i studien (11 anidulafungin; 3 caspofungin). Flertallet av pasientene hadde kun candidemi. De vanligste patogenene som ble isolert ved baseline, var *C. tropicalis* (4 anidulafungin, 0 caspofungin), *C. parapsilosis* (2 anidulafungin, 1 caspofungin), *C. krusei* (2 anidulafungin, 1 caspofungin), og *C. ciferrii* (2 anidulafungin, 0 caspofungin). Den vellykkede globale responsraten ved avslutning av intravenøs behandling (primært endepunkt) var 8/11 (72,7 %) for anidulafungin og 3/3 (100,0 %) for caspofungin (forskjell -27,3, 95 % KI -80,9, 40,3 %); den vellykkede globale responsraten ved avslutning av all behandling var 8/11 (72,7 %) for anidulafungin og 3/3 (100,0 %) for caspofungin (forskjell -27,3, 95 % KI -80,9, 40,3 %). Total mortalitet frem til 6 ukers oppfølgingsbesøk for anidulafungin (MITT-populasjon) var 4/11 (36,4 %) og 2/3 (66,7 %) for caspofungin.

Pasienter med mikrobiologisk bekreftet invasiv candidiasis (MITT-populasjon) og nøytropeni ble identifisert i en analyse av sammenslåtte data fra 4 tilsvarende utformede prospektive, åpne, ikke-komparative studier. Effekten av anidulafungin (200 mg intravenøs startdose etterfulgt av 100 mg intravenøst daglig) ble vurdert hos 35 voksne nøytropene pasienter definert som absolutt nøytrofiltall ≤ 500 celler/mm³ eller WBC ≤ 500 celler/mm³ hos 22 pasienter eller klassifisert av utprøver som nøytropen ved baseline hos 13 pasienter. Alle pasienter fikk behandling i minst 14 dager. Hos klinisk stabile pasienter ble et bytte til oral azolterapi tillatt etter minst 5 til 10 dagers behandling med anidulafungin. Flertallet av pasientene hadde kun candidemi (85,7 %). De vanligste patogenene som ble isolert ved baseline, var *C. tropicalis* (12 pasienter), *C. albicans* (7 pasienter), *C. glabrata* (7 pasienter), *C. krusei* (7 pasienter) og *C. parapsilosis* (6 pasienter). Den vellykkede globale responsraten ved avslutning av intravenøs behandling (primært endepunkt) var 18/35 (51,4 %), og 16/35 (45,7 %) ved avslutning av all behandling. Total mortalitet ved dag 28 var 10/35 (28,6 %). Den vellykkede globale responsraten ved avslutning av intravenøs behandling og ved avslutning av all behandling var i begge tilfeller 7/13 (53,8 %) hos de 13 pasientene som ble vurdert av utprøver som nøytropene ved baseline.

Ytterligere data hos pasienter med dype bløtdelsinfeksjoner

Effekten av anidulafungin (200 mg intravenøs startdose etterfulgt av 100 mg intravenøst daglig) hos voksne pasienter med mikrobiologisk bekreftet candidiasis i dypt vev ble vurdert i en analyse av sammenslåtte data fra 5 lignende utformede prospektive studier (1 komparativ og 4 åpne). Pasientene fikk behandling i minst 14 dager. I de 4 åpne studiene ble et bytte til oral azolterapi tillatt etter minst 5 til 10 dagers behandling med anidulafungin. Totalt 129 pasienter ble inkludert i analysen. Tjuen (16,3 %) hadde ledsagende candidemi. Gjennomsnittlig APACE II-score var 14,9 (fra 2 - 44). De vanligste infeksjonsstedene var blant annet bukhulen (54,3 %; 70 av 129), lever- og galleganger (7,0 %; 9 av 129), brysthulen (5,4 %, 7 av 129) og nyrene (3,1 %; 4 av 129). De vanligste patogenene isolert fra et punkt i dypt vev ved baseline var *C. albicans* (64,3 %; 83 av 129), *C. glabrata* (31,0 %; 40 av 129), *C. tropicalis* (11,6 %; 15 av 129) og *C. krusei* (5,4 %; 7 av 129). Den vellykkede globale responsraten ved avslutning av intravenøs behandling (primært endepunkt) og ved avslutning av all behandling og total mortalitet frem til oppfølgingsbesøket etter 6 uker vises i tabell 5.

Tabell 5. Frekvens av vellykket global respons^a og total mortalitet hos pasienter med candidiasis i dypt vev – sammenslått analyse

	MITT-populasjon n/N (%)
Vellykket global respons ved EOIVT^b	
Totalt	102/129 (79,1)
Bukhulen	51/70 (72,9)
Lever- og galleganger	7/9 (77,8)
Brysthulen	6/7 (85,7)
Nyrene	3/4 (75,0)
Vellykket global respons ved EOT^b	94/129 (72,9)
Total mortalitet	40/129 (31,0)

^a En vellykket global respons ble definert som både klinisk og mikrobiologisk suksess

^b EOIVT, End of Intravenous Treatment (avslutning av intravenøs behandling);

EOT, End of All Treatment (avslutning av all behandling)

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Generelle farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til anidulafungin har blitt undersøkt hos friske individer, spesielle populasjoner og pasienter. En liten variasjon i systemisk eksponering mellom de ulike individene (variasjonskoeffisient ~25 %) ble sett. Steady state ble oppnådd den første dagen etter en startdose (to ganger den daglige vedlikeholdsdosen).

Distribusjon

Farmakokinetikken til anidulafungin karakteriseres ved en rask distribusjonshalveringstid (0,5–1 time) og et distribusjonsvolum på 30-50 l, noe som tilsvarer kroppens totale væskevolum. Anidulafungin bindes i stor grad (>99 %) til humane plasmaproteiner. Det er ikke utført noen spesifikke vevsdistribusjonsstudier på mennesker. Det er derfor ikke tilgjengelig informasjon om penetrasjonen av anidulafungin inn i cerebrospinalvæsken (CSF) og/eller over blod-hjerne-barrieren.

Biotransformasjon

Hepatisk metabolisme av anidulafungin er ikke sett. Anidulafungin er ikke et klinisk relevant substrat, en inducer eller hemmer av cytokrom P450 isoenzymer. Det er lite trolig at anidulafungin vil ha klinisk relevante effekter på metabolismen av legemidler som metaboliseres av cytokrom P450.

Anidulafungin gjennomgår ved fysiologisk temperatur og pH langsom kjemisk nedbrytning til et peptid med åpen ring som mangler antifungal aktivitet. Nedbrytningshalveringstiden for anidulafungin *in vitro* under fysiologiske forhold er ca. 24 timer. *In vivo* vil peptidet med åpen ring deretter omdannes til peptidiske nedbrytningsprodukter og elimineres hovedsakelig via utskillelse av galle.

Eliminasjon

Clearance for anidulafungin er ca 1 l/t. Anidulafungin har en dominerende eliminasjonshalveringstid på ca. 24 timer som karakteriserer majoriteten av plasmakonsentrasjon-tids-profilen, og en terminal halveringstid på 40-50 timer som karakteriserer profilens terminale eliminasjonsfase.

I en enkeltdose klinisk studie ble radiomerket (¹⁴C) anidulafungin (~88 mg) gitt til friske individer. Ca. 30 % av den radioaktive dosen ble eliminert i feces i løpet av 9 dager, av dette var mindre enn 10 % intakt legemiddel. Mindre enn 1 % av den administrerte radioaktive dosen ble utskilt i urinen, dette indikerer ubetydelig renal clearance. Anidulafunginkonsentrasjonene falt under den nederste grensen for mengdebestemmelse 6 dager etter at dosen var gitt. Ubetydelige mengder av radioaktivitet fra legemidlet ble funnet i blod, urin og feces 8 uker etter at dosen var gitt.

Linearitet

Anidulafungin viser lineær farmakokinetikk over et stort område av doser gitt én gang daglig (15-130 mg).

Spesielle populasjoner

Pasienter med soppinfeksjoner

Farmakokinetikken for anidulafungin hos pasienter med soppinfeksjoner er liknende den som ble sett hos friske individer basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser. Med det 200/100 mg daglige doseringsregimet der infusjonshastigheten er på 1,1 mg/min, kunne steady state C_{\max} og laveste konsentrasjon før neste dose (C_{\min}) nå henholdsvis ca. 7 og 3 mg/l, med en gjennomsnittlig steady state AUC på ca. 110 mg·t/l.

Vekt

Selv om vekt ble identifisert som en kilde til variabilitet i clearance i farmakokinetiske populasjonsanalyser, har vekt liten klinisk relevans for farmakokinetikken til anidulafungin.

Kjønn

Plasmakonsentrasjonene av anidulafungin hos friske menn og kvinner var like. I flerdosestudier, var medikament-clearance litt raskere (ca. 22 %) hos menn.

Eldre

Farmakokinetiske populasjonsanalyser viste at median-clearance varierte litt mellom den eldre gruppen (pasienter ≥ 65 , median CL = 1,07 l/t) og den yngre gruppen (pasienter < 65 , median CL = 1,22 l/t), likevel var clearance-området likt.

Etnisitet

Farmakokinetikken til anidulafungin var lik blant kauasiere, sorte, asiater og latinamerikanere.

HIV-positivitet

Det er ikke nødvendig med noen dosejustering basert på HIV-positivitet, uavhengig av samtidig antiretroviral behandling.

Nedsatt leverfunksjon

Anidulafungin metaboliseres ikke i leveren. Farmakokinetikken til anidulafungin ble undersøkt hos individer med nedsatt leverfunksjon, Child-Pugh klasse A, B eller C. Anidulafunginkonsentrasjonene økte ikke hos individer med noen grad av nedsatt leverfunksjon. Selv om en svak reduksjon i AUC ble sett hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, Child-Pugh C, var reduksjonen innenfor området som populasjonsestimeres for friske individer.

Nedsatt nyrefunksjon

Anidulafungin har ubetydelig renal clearance ($< 1\%$). I en klinisk studie på individer med mild, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller individer som var dialyseavhengige, var farmakokinetikken til anidulafungin lik den som ble observert hos individer med normal nyrefunksjon. Anidulafungin dialyseres ikke og kan gis uten å ta hensyn til tidspunktet for hemodialyse.

Pediatri

Farmakokinetikken til anidulafungin etter minst 5 daglige doser ble undersøkt hos 24 immunkompromiterte barn (2 til 11 år gamle) og ungdom (12 til 17 år gamle) med nøytropeni. Steady state ble oppnådd den første dagen etter at startdosen (2 ganger vedlikeholdsdosen) var gitt, og steady state C_{\max} og AUC_{ss} økte proporsjonalt med doseringen. Systemisk eksponering ved en daglig vedlikeholdsdose på 0,75 og 1,5 mg/kg/dag i denne populasjonen var sammenliknbar med observasjoner hos voksne med henholdsvis 50 og 100 mg/dag. Begge regimer ble tolerert godt av disse pasientene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I 3 måneders studier ble det sett levertoksisitet, inkludert forhøyede enzymer og morfologiske alterasjoner, både hos rotter og aper ved doser 4 til 6 ganger høyere enn forventet klinisk terapeutisk eksponering. *In vitro* og *in vivo* gentoksisitetsstudier med anidulafungin skaffet ingen bevis på

gentoksisk potensiale. Langtidsstudier på dyr har ikke blitt utført for å vurdere anidulafungins karsinogene potensiale.

Administrasjon av anidulafungin hos rotter indikerte ingen effekter på reproduksjon, inklusiv mannlig og kvinnelig fertilitet.

Anidulafungin krysset placenta-barrieren hos rotter og ble funnet i føtal plasma.

Utviklingsstudier på embryo-foster ble gjennomført med doser på mellom 0,2 og 2 ganger (rotter) og på mellom 1 og 4 ganger (kaniner) den foreslåtte terapeutiske vedlikeholdsdosen på 100 mg/dag basert på relativt kroppsflateareal. Anidulafungin viste ikke legemiddelrelatert utviklingstoksicitet hos rotter ved den høyeste forsøkte dosen. Effekt på utvikling hos kaniner (svakt redusert fostervekt) inntraff kun ved den høyeste forsøkte dosen, en dose som også var toksisk for moren.

Konsentrasjonen av anidulafungin i hjernen var lav (hjerne-plasma ratio på ca. 0,2) hos ikke-infiserte voksne og nyfødte rotter etter en engangsdose. Konsentrasjonen i hjernen økte imidlertid hos ikke-infiserte nyfødte rotter etter fem daglige doser (hjerne-plasma ratio på ca. 0,7). I flerdose-studier i kaniner med utbredt candidiasis og i mus med candidainfeksjon i CNS, er det vist at anidulafungin reduserer soppmengden i hjernen.

Rotter fikk anidulafungin i tre dosenivåer og ble bedøvet innen en time med en kombinasjon av ketamin og xylazin. Rotter i høydosegruppen opplevde infusjonsrelaterte reaksjoner som ble forverret av anestetika. Noen rotter i den midtre gruppen opplevde liknende reaksjoner men kun etter administrasjon av anestetika. Det var ingen bivirkninger hos lavdoseddyrene enten anestetika var til stede eller fraværende, og ingen infusjonsrelaterte reaksjoner i den midtre gruppen ved fravær av anestetika.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Fruktose
Mannitol
Polysorbat 80
Vinsyre
Natriumhydroksid (til justering av pH)
Saltsyre (til justering av pH)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes eller administreres samtidig med andre legemidler eller elektrolytter enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år

Kan også oppbevares ved høyere temperatur (inntil 25°C) i maksimalt 96 timer, og pulveret kan settes tilbake i kjøleskap for videre oppbevaring.

Rekonstituert oppløsning:

Den rekonstituerte oppløsningen kan oppbevares ved opptil 25 °C i inntil 24 timer.

Kjemisk og fysisk stabilitet for den rekonstituerte oppløsningen er vist i 24 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt kan den rekonstituerte oppløsningen brukes i inntil 24 timer etter lagring ved 25 °C, forutsatt tilberedning med aseptisk teknikk.

Infusjonsoppløsning:

Infusjonsoppløsningen kan oppbevares ved 25 °C i 48 timer eller oppbevares frossent i minst 72 timer.

Kjemisk og fysisk stabilitet for infusjonsoppløsningen er vist i 48 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt kan infusjonsoppløsningen brukes i inntil 48 timer etter tilberedning ved oppbevaring ved 25 °C, forutsatt tilberedning med aseptisk teknikk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

30 ml Type 1 hetteglass med elastomerpropp (butylgummi med et inert polymerbelegg på innsiden som er i kontakt med produktet, og et smøremiddel på toppoverflaten for lettere bearbeidelse) og aluminiumsforsegling med flip-off-hette.

Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

ECALTA må rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker og deretter fortynnes med KUN natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon eller 50 mg/ml (5 %) glukose til infusjon. Forlikeligheten av rekonstituert ECALTA med andre intravenøse substanser, tilsetningsstoffer eller legemidler enn 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til infusjon eller 50 mg/ml (5 %) glukose til infusjon er ikke kjent.

Rekonstituering

Rekonstituer hvert hetteglass aseptisk med 30 ml vann til injeksjonsvæsker for å få en konsentrasjon på 3,33 mg/ml. Rekonstitueringstiden kan være inntil 5 minutter. Etter påfølgende fortynning, skal løsningen kasseres hvis partikler eller misfarging identifiseres.

Fortynning og infusjon

Overfør innholdet i det rekonstituerte hetteglasset(ene) aseptisk til en intravenøs pose (eller flaske) som inneholder enten 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til infusjon eller 50 mg/ml (5 %) glukose til infusjon, og få en anidulafunginkonsentrasjon på 0,77 mg/ml. Tabellen under viser nødvendig volum for hver dose.

Fortynningskrav for ECALTA-administrasjon

Dose	Antall hetteglass med pulver	Totalt rekonstituert volum	Infusjonsvolum ^A	Totalt infusjonsvolum ^B	Infusjons-hastighet	Minimum varighet av infusjonen
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 Enten 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til infusjon eller 50 mg/ml (5 %) glukose til infusjon.

^B Infusjonsoppløsningen har en konsentrasjon på 0,77 mg/ml.

Infusjonshastigheten bør ikke overstige 1,1 mg/min (som tilsvarer 1,4 ml/min når tilberedt og fortynnet som anvist) (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Når løsningen og beholderen tillater det, skal parenterale legemidler undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrering. Hvis det identifiseres enten partikler eller misfarging skal løsningen kasseres.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich
Kent, CT13 9NJ, Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/416/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. september 2007

Dato for siste fornyelse: 23. august 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. ITILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

ECALTA 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
anidulafungin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 100 mg anidulafungin.

Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 3,33 mg/ml anidulafungin og den fortynnete oppløsningen inneholder 0,77 mg/ml anidulafungin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: fruktose, mannitol, polysorbat 80, vinsyre og NaOH og/eller HCl til justering av pH.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Innholdet rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker og fortynnes før bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til intravenøs bruk.

Infusjonshastigheten bør ikke overstige 1,1 mg/min

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato: {MM-YYYY }

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
KENT
CT13 9NJ Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/416/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch: {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

[Fritatt fra krav om blindeskrift]

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Etikett på hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ECALTA 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
anidulafungin
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk

3. UTLØPSDATO

Exp: {MM-YYYY }

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot: {nummer}

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg

6. ANNET

Oppbevares i kjøleskap.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ECALTA 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning anidulafungin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ECALTA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ECALTA
3. Hvordan du bruker ECALTA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ECALTA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ECALTA er og hva det brukes mot

ECALTA inneholder virkestoffet anidulafungin, og forskrives til voksne for å behandle en type soppinfeksjon i blodet eller andre indre organer som kalles invasiv candidiasis. Infeksjonen skyldes soppceller (gjærsopp) kalt *Candida*.

ECALTA tilhører en gruppe legemidler kalt echinokandiner. Disse legemidlene brukes til å behandle alvorlige soppinfeksjoner.

ECALTA forhindrer normal utvikling av soppens cellevegger. I nærvær av ECALTA vil soppcellene ha ufullstendige eller defekte cellevegger, noe som gjør dem skjøre eller ute av stand til å vokse.

2. Hva du må vite før du bruker ECALTA

Bruk ikke ECALTA

- hvis du er allergisk overfor anidulafungin, andre echinokandiner (for eksempel CANCIDAS), eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker ECALTA.

Det kan være at legen din vil kontrollere

- leverfunksjonen din nærmere dersom du får leverproblemer i løpet av behandlingen din.
- dersom du får bedøvelse under ECALTA-behandlingen din.

Barn

ECALTA skal ikke gis til pasienter under 18 år.

Andre legemidler og ECALTA

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ikke begynn eller slutt med andre legemidler uten godkjenning av lege eller apotek.

Graviditet og amming

Virkingen av ECALTA hos gravide kvinner er ikke kjent. Bruk av ECALTA anbefales derfor ikke under graviditet. Effektiv prevensjon bør brukes av kvinner i fruktbar alder. Kontakt legen din umiddelbart hvis du blir gravid mens du bruker ECALTA.

Virkingen av ECALTA hos ammende kvinner er ikke kjent. Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker ECALTA mens du ammer.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

ECALTA inneholder fruktose

Dette legemidlet inneholder fruktose (en sukkertype). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker ECALTA

ECALTA vil alltid bli klargjort og gitt til deg av en lege eller annet helsepersonell (det er mer informasjon om tilberedning på slutten av dette pakningsvedlegget i avsnittet beregnet kun for helsepersonell).

Behandlingen starter med 200 mg første dag (startdose). Deretter gis en daglig dose på 100 mg (vedlikeholdsdose).

Du vil få ECALTA én gang daglig, ved langsom infusjon (et drypp) inn i en blodåre. Dette vil ta minst 1,5 time for vedlikeholdsdosen og 3 timer for startdosen.

Legen din vil bestemme varigheten på behandlingen din og hvor mye ECALTA du vil få hver dag. Responsen og tilstanden din vil bli kontrollert.

Vanligvis vil behandlingen fortsette i minst 14 dager etter den siste dagen *Candida* ble funnet i blodet ditt.

Dersom du får mer ECALTA enn du skulle hatt

Hvis du er bekymret for at du kan ha fått for mye ECALTA, si ifra til lege eller annet helsepersonell umiddelbart.

Dersom du har glemt å bruke ECALTA

Siden du får dette legemidlet under nøye medisinsk kontroll, er det lite trolig at en dose vil bli glemt. Si likevel ifra til lege eller apotek dersom du tror at en dose er glemt.

Du skal ikke gis en dobbel dose av legen din.

Dersom du avbryter behandling med ECALTA

Du skal ikke oppleve noen virkninger av ECALTA hvis ECALTA-behandlingen avbrytes av legen din.

Legen din kan forskrive andre legemidler etter behandling med ECALTA for å fortsette behandlingen av soppinfeksjonen eller forhindre at den kommer tilbake.

Hvis de opprinnelige symptomene kommer tilbake, si i fra til legen din eller annet helsepersonell umiddelbart.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene vil registreres av legen din når han/hun overvåker din respons på behandlingen og hvordan tilstanden din er.

Livstruende allergiske reaksjoner, som kan inkludere pusteproblemer med hvesende pust eller forverring av eksisterende utslett, har i sjeldne tilfeller blitt rapportert når ECALTA gis til pasienten.

Alvorlige bivirkninger - fortell legen din eller annet helsepersonell øyeblikkelig dersom noe av det følgende skjer:

- Kramper (anfall)
- Rødming
- Utslett, kløe
- Hetetokter
- Elveblest
- Plutselig sammentrekning av musklene rundt luftveiene, som fører til gispning eller hosting
- Problemer med å puste

Andre bivirkninger

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- Lavt kaliumnivå i blodet (hypokalemi)
- Diaré
- Kvalme

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer) er:

- Kramper (anfall)
- Hodepine
- Oppkast
- Endring i leverfunksjonsprøver
- Utslett, kløe
- Endring i nyrefunksjonsprøver
- Unormal strøm av galle fra galleblæren til tarmen (kolestase)
- Høyt blodsukker
- Høyt blodtrykk
- Lavt blodtrykk
- Plutselig sammentrekning av musklene rundt luftveiene, som fører til hvesing/piping i brystet eller hosting

- Problemer med å puste

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 100 personer) er:

- Forstyrrelse av blodets koagulasjonssystem
- Rødming
- Hettetokter
- Magesmerter
- Elveblest
- Smerter på injeksjonsstedet

Bivirkninger med ukjent hyppighet (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data) er:

- Livstruende allergiske reaksjoner

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ECALTA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Den rekonstituerte oppløsningen kan oppbevares ved opptil 25 °C i inntil 24 timer.

Infusjonsoppløsningen kan oppbevares ved 25 °C (romtemperatur) i 48 timer eller oppbevares frossent i minst 72 timer og skal administreres ved 25 °C (romtemperatur) innen 48 timer.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ECALTA

- Virkestoff er anidulafungin. Hvert hetteglass inneholder 100 mg anidulafungin.
- Andre innholdsstoffer er: fruktose, mannitol, polysorbat 80, vinsyre, natriumhydroksid (til justering av pH), saltsyre (til justering av pH)

Hvordan ECALTA ser ut og innholdet i pakningen

ECALTA leveres i en eske som inneholder 1 hetteglass med 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske.

Pulveret er hvitt til gråhvitt.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen for ECALTA er:

Pfizer Limited, Ramsgate Rd, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Storbritannia

Tilvirker

Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België /Belgique/Belgien

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL
filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel : +356 21 22 01 74

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

España

Pfizer GEP, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

France

Pfizer PFE France
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
Tel: 44(0) 1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell og gjelder for ECALTA 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning:

Innholdet i hetteglasset må rekonstitueres i vann til injeksjonsvæsker og deretter fortynnes med KUN 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til infusjon eller 50 mg/ml (5 %) glukose til infusjon. Forlikeligheten av rekonstituert ECALTA med andre intravenøse substanser, tilsetningsstoffer eller legemidler enn 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til infusjon eller 50 mg/ml (5 %) glukose til infusjon er ikke kjent.

Rekonstituering

Rekonstituer hvert hetteglass aseptisk med 30 ml vann til injeksjonsvæsker for å få en konsentrasjon på 3,33 mg/ml. Rekonstitueringstiden kan være inntil 5 minutter. Etter påfølgende fortykning, skal løsningen kasseres hvis partikler eller misfarging identifiseres.

Den rekonstituerte oppløsningen kan oppbevares ved opptil 25 °C i inntil 24 timer før videre fortykning.

Fortynning og infusjon

Overfør innholdet i det rekonstituerte hetteglasset(ene) aseptisk til en intravenøs pose (eller flaske) som inneholder enten 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til infusjon eller 50 mg/ml (5 %) glukose til infusjon, og få en anidulafunginkonsentrasjon på 0,77 mg/ml. Tabellen under viser nødvendig volum for hver dose.

Fortynningskrav for ECALTA-administrasjon

Dose	Antall hetteglass med pulver	Totalt rekonstituert volum	Infusjonsvolum ^A	Totalt infusjonsvolum ^B	Infusjons-hastighet	Minimum varighet av infusjonen
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 Enten 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til infusjon eller 50 mg/ml (5 %) glukose til infusjon.

^B Infusjonsoppløsningen har en konsentrasjon på 0,77 mg/ml.

Infusjonshastigheten bør ikke overstige 1,1 mg/min (som tilsvarer 1,4 ml/min når tilberedt og fortynnet som anvist i instruksjonen).

Når oppløsningen og beholderen tillater det, skal parenterale legemidler undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrering. Hvis det identifiseres enten partikler eller misfarging skal oppløsningen kasseres.

Kun til engangs bruk. Avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.